

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Aktualisierung der S3-Leitlinie Magenkarzinom; de-novo-Literaturrecherche
und Bewertung der Evidenz zum Thema „Endoskopische Diagnostik und
Therapie“**

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von Carolin Rolfes
aus Meppen

Mainz, 2019

Wissenschaftlicher Vorstand: [REDACTED]

1. Gutachter: [REDACTED]

2. Gutachter: [REDACTED]

Tag der Promotion: 10.12.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

1. Einleitung (Ziel der Dissertation)	9
2. Literaturdiskussion	10
2.1 Das Magenkarzinom.....	10
2.2 Endoskopische Diagnostik und Therapie	10
2.3 Darstellungsmethoden in der Endoskopie	11
2.3.1 Endoskopische Resektionskriterien.....	13
2.3.2 Endoskopische Resektionstechniken	14
2.4 Leitlinien.....	15
2.4.1 Stufenklassifikation	15
2.4.2 Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	16
2.4.3 Leitlinienprogramm Onkologie	17
3. Methodik	18
3.1 Zeitplan.....	19
3.2 Formulierung klinisch relevanter Fragestellungen.....	21
3.3 Systematische Literaturrecherche	23
3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	24
3.3.2 Identifizierung und Selektion relevanter Studien	25
3.4 Handsuche.....	25
3.5 Erstellung der Evidenztabelle.....	25
3.5.1 Bewertungsmethoden.....	26
3.5.2 Beschreibung der verwendeten statistischen Maße an den Endpunkten	28
3.6 Formale Konsensusfindungstechnik.....	29
3.6.1 Delphi-Technik.....	29
3.6.2 Strukturierte Konsensuskonferenz.....	30
3.6.3 Umgang mit Interessenskonflikten	31
4. Ergebnisse.....	32
4.1 Systematische Literaturrecherche	32
4.1.1 Suchergebnisse zur Schlüsselfrage 1.....	32
4.1.2 Suchergebnisse zur Schlüsselfrage 2.....	33
4.1.3 Suchergebnis zur Schlüsselfrage 3	34

4.1.4	Suchergebnis zur Schlüsselfrage 4	35
4.2	Evidenztabellen	37
4.2.1	Eingeschlossene Studien	37
4.2.2	Ergebnisse der Evidenztabellen	38
4.3	Konsentierete Statements und Empfehlungen	44
4.3.1	Empfehlung 18	44
4.3.2	Statement 42b	45
4.3.3	Empfehlung 45	46
5.	Diskussion	47
5.1	Diskussion der Methodik	47
5.2	Diskussion der Ergebnisse	48
5.2.1	Diskussion zur Schlüsselfrage 1	48
5.2.2	Diskussion zur Schlüsselfrage 2	51
5.2.3	Diskussion zur Schlüsselfrage 3	53
5.2.4	Diskussion zur Schlüsselfrage 4	56
5.2.5	Diskussion zur Schlüsselfrage 5	57
6.	Zusammenfassung	59
7.	Literaturverzeichnis	60
8.	Anhang	65
8.1	Suchstrategien in Pubmed	65
8.1.1	Suchstrategie zur Schlüsselfrage 1	65
8.1.2	Suchstrategie zur Schlüsselfrage 2	66
8.1.3	Suchstrategie zur Schlüsselfrage 3	67
8.1.4	Suchstrategie zur Schlüsselfrage 4	68
8.2	Evidenzlevel nach Oxford von 2009	69
8.3	Quadas-Tool	73
8.4	Quality checklist of SIGN	74
8.5	Evidenztabellen	76
8.5.1	Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 1	76
8.5.2	Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 2	86
8.5.3	Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 3	89
8.5.4	Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 5	94
8.6	AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben	96
8.7	Teilnahmebescheinigungen Konsensustreffen	100

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

AG	Arbeitsgruppe
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BDP	Bundesverband Deutscher Pathologen
CE	Chromoendoskopie
CGS	Clinical Guidline Services-User Group
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e.V.
DOR	Diagnostische Odds Ratio
EAC	early adenocarcinoma/ frühes Adenokarzinom des Ösophagus
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ESCC	early squamous cell carcinoma / frühes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
ESD	Endoskopische Submukosadisektion
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
FICE	Flexible spectral Imaging Color Enhancement
FGL	Focal Gastric Lesion
GA	Atrophische Gastritis
GC	Gastric Cancer
IM	Intestinale Metaplasie
KK	Konsensuskonferenz
M	Männlich
MA	Metaanalysen
NBI	Narrow Band Imaging
N	Fallzahl
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OR	Odds Ratio
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies

RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SIGN	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematische Übersichtsarbeiten
TED	Tele-Dialog
W	Weiblich
WLI	White Light Imaging

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stufenklassifikation (18)	16
Tabelle 2: OL-Vorgaben zur Leitlinienerstellung (20).....	17
Tabelle 3: Arbeitsgruppen der S3-Leitlinie Magenkarzinom.....	18
Tabelle 4: Experten der AG3 "Endoskopische Diagnostik und Therapie"	18
Tabelle 5: Zeitplan	19
Tabelle 6: PICO-Schema	21
Tabelle 7: PICO-Schema zu den Schlüsselfragen der AG3.....	22
Tabelle 8: Suchstrategie Pubmed zur Schlüsselfrage 1	24
Tabelle 9: Inhaltspunkte der Evidenztabelle.....	26
Tabelle 10: Graduierung der Empfehlung (29).....	30
Tabelle 11: Klassifikation der Konsensusstärke (30)	31
Tabelle 12: Übersicht der Suchergebnisse zur Schlüsselfrage 1	66
Tabelle 13: Übersicht der Suchergebnisse zur Schlüsselfrage 2	66
Tabelle 14: Übersicht der Suchergebnisse zur Schlüsselfrage 3	67
Tabelle 15: Übersicht der Suchergebnisse zu Schlüsselfrage 4.....	69
Tabelle 16: Evidenzlevel nach Oxford von 2009 (21)	69
Tabelle 17: Quality checklist of SIGN (23)	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich der Darstellungsmethoden White Light Imaging (WLI) und Narrow Band Imaging (NBI);.....	12
Abbildung 2: Vergleich der Darstellungsmethoden White Light Imaging (WLI) und Chromoendoskopie (CE);	12
Abbildung 3: Fließdiagramm 1 zum Einschluss von Studien in die Evidenzbewertung für die Schlüsselfrage 1.....	33
Abbildung 4: Fließdiagramm 2 zum Einschluss von Studien in die Evidenzbewertung für die Schlüsselfrage 2.....	34
Abbildung 5: Fließdiagramm 3 zum Einschluss von Studien in die Evidenzbewertung für die Schlüsselfrage 3.....	35
Abbildung 6: Fließdiagramm 4 zum Einschluss von Studien in die Evidenzbewertung für die Schlüsselfrage 4.....	36
Abbildung 7: Übersicht der eingeschlossenen Studien für die Evidenztabelle.....	38
Abbildung 8: neue Empfehlung 18 der aktualisierten S3-Leitlinie Magenkarzinom von 2019 (5)	44
Abbildung 9: neues Statement 42 der aktualisierten S3-Leitlinie Magenkarzinom von 2019 (5)	45
Abbildung 10: neue Empfehlung 45 der aktualisierten S3-Leitlinie Magenkarzinom von 2019 (5)	46
Abbildung 11: Statement 18 aus der alten Fassung der S3-Leitlinie Magenkarzinom von 2012 (39) ..	49
Abbildung 12: Empfehlung zur hochauflösenden Videoendoskopie in der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ (42)	50
Abbildung 13: neue Empfehlung zur computergestützten Chromoendoskopie in der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ (42)	51
Abbildung 14: Chromoendoskopie eines differenzierten Adenokarzinom des Magens (42)	52
Abbildung 15: Empfehlungen zur Chromoendoskopie in der 2018 aktualisierten S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ (42)	53
Abbildung 16: Empfehlung zur endoskopischen Resektion aus der alten Fassung der S3-Leitlinie Magenkarzinom von 2012 (39)	54
Abbildung 17: QUADAS-Tool (20).....	73

1 Einleitung (Ziel der Dissertation)

Diese Dissertation sollte einen Beitrag leisten zur Evidenzerstellung im Rahmen der Aktualisierung der neuen S3-Leitlinie Magenkarzinom - „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“ unter der Koordination von [REDACTED].

Wie im folgenden Kapitel erläutert, gehört das Magenkarzinom weltweit zu den häufigsten Krebstodesursachen und hat auch in Deutschland einen bedeutenden Stellenwert (1, 2). Um eine sinnvolle und evidenzbasierte Diagnostik und Therapie durchzuführen, ist die Erstellung und Aktualisierung von Leitlinien besonders wichtig. So kann jeder Arzt in Deutschland die Handlungsempfehlungen übernehmen und eine sichere Behandlung des Patienten garantieren. Dabei ist es wichtig, dass die Leitlinien regelmäßig aktualisiert werden und aktuelle Studienergebnisse mit in die Empfehlungen aufgenommen werden. Die letzte Fassung der Leitlinie Magenkarzinom ist aus dem Jahre 2012, sodass jetzt bis 2019 wieder eine Neuerung erfolgen sollte. Gründe für die Aktualisierung sind neben Erkenntnissen aus neuen Studien die Aufdeckung bestehender Versorgungsprobleme bzw. die Implementierung von neuen Empfehlungen für die Regelversorgung in Deutschland.

Im Speziellen hat die Doktorandin das Thema der Arbeitsgruppe (AG) 3 des Leitlinienteams „Endoskopische Diagnostik und Therapie“ bearbeitet. Die Endoskopie ist für die Erkennung und Behandlung der Erkrankung von großer Bedeutung. Daher sind neue Studienergebnisse zu diesem Thema besonders relevant, sodass neue Evidenz zu diesem Thema mit in die S3-Leitlinie aufgenommen werden sollte. Die Methodik zur Evidenzerstellung, sowie die jeweiligen Schlüsselfragen zu diesem Thema werden in Kapitel 3 dargestellt.

2 Literaturdiskussion

2.1 Das Magenkarzinom

In Deutschland erkranken jährlich etwa 480.000 Menschen neu an Krebs (1). Bei den Männern steht das Magenkarzinom bezüglich der Krebsneuerkrankungen in Deutschland an siebter Stelle (3,7%) und bei den Frauen an neunter Stelle (2,7%) (1). Insgesamt ist die Rate der Neuerkrankungen an einem Magenkarzinom in Deutschland und der westlichen Welt seit vielen Jahren rückläufig. Im Jahr 2014 sind in Deutschland noch 9160 Menschen am Magenkrebs verstorben; weltweit waren es im Jahr 2015 insgesamt 754.000 Todesfälle (2). Dabei steht das Magenkarzinom in Deutschland als eine der häufigsten Krebstodesursachen bei den Männern an der fünften und bei den Frauen an der sechsten Stelle in der Rangliste (1). Weltweit ist es die dritthäufigste Krebstodesursache; knapp über eine Million Neuerkrankte (1033701) sind im Jahr 2018 erfasst worden (3,4). Im Mittel erkranken Männer mit 72 Jahren und Frauen mit 75 Jahren (1). Die 5-Jahres-Überlebensrate ist immer noch sehr ungünstig im Vergleich zu anderen Krebsarten. Für das Magenkarzinom beträgt sie bei den Männern 30% und bei den Frauen 33% (1).

In etwa zwei Drittel der Fälle wird die Diagnose aufgrund der geringen oder fehlenden Frühsymptomatik erst in einem späten Tumorstadium (T3/T4) entdeckt, sodass der Diagnostik und Neuerkennung dieser Erkrankung eine besondere Bedeutung zusteht und diese eine wichtige Rolle für die Prognose einnimmt (1).

2.2 Endoskopische Diagnostik und Therapie

Goldstandard der Diagnostik des Magenkarzinoms ist die vollständige Endoskopie des Ösophagus und Magens mit Biopsie zur Sicherung der Diagnose (5). Dadurch können die genaue Lokalisation, Tumorgröße und -ausdehnung, das Wachstumsmuster und ein möglicher Bezug zu anderen Organen festgestellt werden. Die Untersuchung ist sehr risikoarm und erfolgt ohne Strahlenbelastung. „Die untersuchungsabhängige Letalitätsrate liegt unter 1 von 10.000 Fällen und Komplikationen (in aller Regel in Zusammenhang mit der Sedierung) treten in ca. 1 von 1.000 Fällen auf.“ (5)

Zur Probenentnahme wird empfohlen „ein Minimum von 8 Biopsien aus allen suspekten Arealen“ zu entnehmen (6). Mit der histologischen Untersuchung können

die verschiedenen Typen des Magenkarzinoms unterschieden werden, wobei es sich in 90% der Fälle um Adenokarzinome handelt (1).

2.3 Darstellungsmethoden in der Endoskopie

Die konventionelle Endoskopie verwendet Weißlicht (white light imaging, WLI) zur Darstellung der Mukosa und den gegebenenfalls vorhandenen Neoplasien. Es gibt jedoch auch verschiedene Färbe-Methoden, wie die Chromoendoskopie (CE), die eine intravitale Färbung mittels Aufsprühen von Farbstoffen (Indigokarmin oder Methylenblau) nutzt, sowie die neueren virtuellen Färbetechniken, wie z.B. das „Narrow Band Imaging“ (NBI). Beim NBI werden die verschiedenen Wellenlängen des Lichts und deren Eigenschaften genutzt. Das Prinzip beruht darauf, dass kürzere Wellenlängen eine geringere Eindringtiefe haben und somit blaues Licht am besten in die Mukosa eindringt (7). Das Hämoglobin in den Blutgefäßen absorbiert das blaue Licht stärker als rotes, sodass die Gefäße der Schleimhautoberfläche dunkel bzw. braun erscheinen und so besser dargestellt werden können (8). Zudem verfügt das NBI-System über eine hochauflösende Bildkapazität mit einem 40-fachem Vergrößerungspotenzial (8). Neben dem NBI-System gibt es noch weitere ähnliche Systeme verschiedener Hersteller, die auf einem vergleichbaren Prinzip beruhen, wie das Flexible Spectral Imaging Color Enhancement (FICE) oder das i-scan von Pentax, auf die hier nicht näher eingegangen wird.

Zum Vergleich werden die eben beschriebenen endoskopischen Darstellungsmethoden in den folgenden beiden Abbildungen 1 und 2 veranschaulicht:

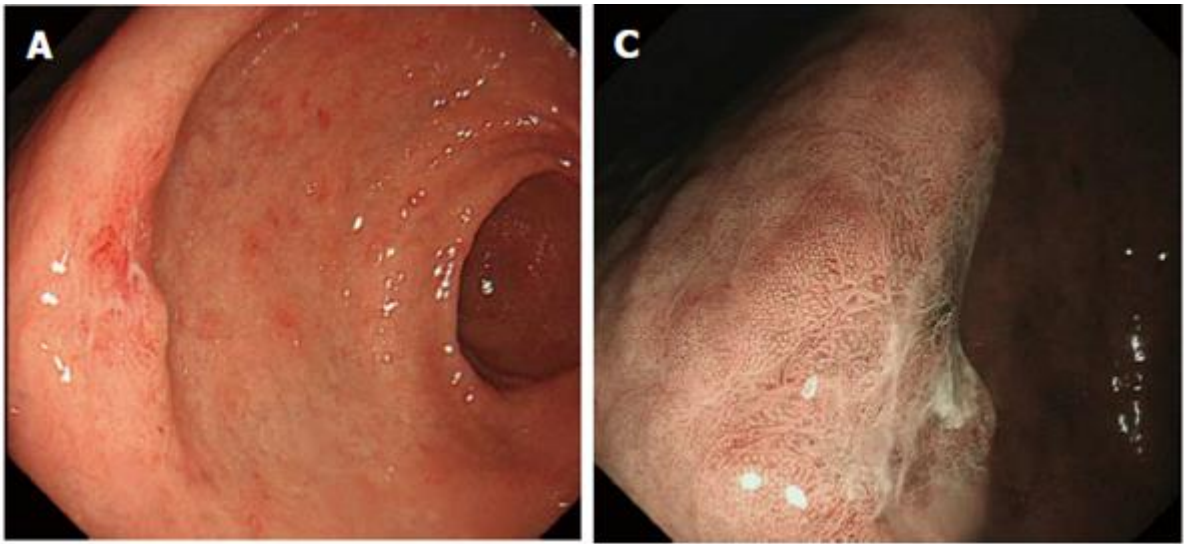


Abbildung 1: Vergleich der Darstellungsmethoden White Light Imaging (WLI) und Narrow Band Imaging (NBI);

A: WLI einer Läsion im Magenantrum; C: NBI Darstellung der o.g. Läsion; In der Histopathologie der Biopsie wurde ein Magenfrühkarzinom (EGC) nachgewiesen (9)

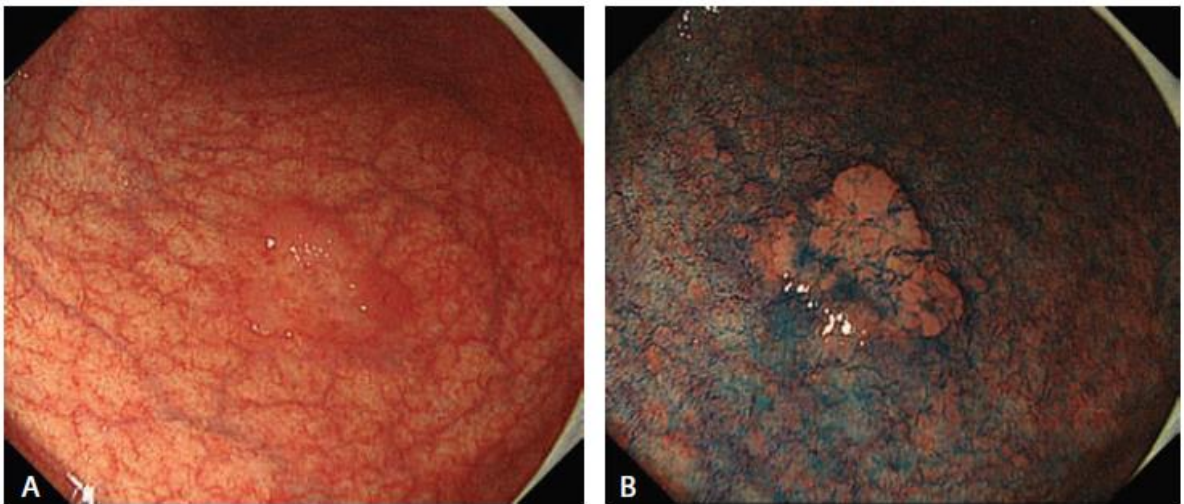


Abbildung 2: Vergleich der Darstellungsmethoden White Light Imaging (WLI) und Chromoendoskopie (CE);

A: Mittels WLI zeigt sich eine leicht erhabene Läsion; B: Die CE mit Indigokarmin zeigt eine gut abgrenzbare Läsion mit unregelmäßiger Oberfläche; In der Histopathologie konnte diese als ein differenziertes Adenokarzinom nachgewiesen werden (10)

Welche dieser drei Methoden – WLI, CE oder NBI – sich am besten zur Verbesserung der Detektion und Abgrenzbarkeit in der Primärdiagnostik eignet, hat die Doktorandin mit der Evidenzerstellung zur Schlüsselfrage 1 („Kann bei Verwendung von NBI eine Verbesserung der Detektion und Abgrenzbarkeit in der Primärdiagnostik erzielt werden?“) und 2 („Kann bei Verwendung von Chromoendoskopie eine Verbesserung

der Detektion und Abgrenzbarkeit in der Primärdiagnostik erzielt werden?“) bearbeitet (siehe Kapitel 4.2.2.1 und 4.2.2.2).

2.3.1 Endoskopische Resektionskriterien

Magenfrühkarzinome, die sich definitionsgemäß nur auf die Mukosa und Submukosa beschränken, können unter bestimmten Voraussetzungen endoskopisch reseziert werden. Die Standardkriterien für die endoskopische Resektion sind ein Mukosatumor ohne Ulzeration, der kleiner als 2 cm im Durchmesser ist, vom intestinalen Typ bzw. histologisch gut oder mäßig differenziert (G1/G2) und ohne bekannte lymphovaskuläre Invasion ist (5). Bei Patienten, die eben genannten Kriterien nicht erfüllen, sollte eine Gastrektomie durchgeführt werden (11). Zudem wurden in der japanischen Leitlinie neue erweiterte Kriterien für die endoskopische Resektion festgelegt, die in die neue deutsche S3-Leitlinie mit aufgenommen wurden (12). Diese Frage der Übernahme der erweiterten Kriterien in die deutsche Leitlinie hat die Doktorandin in einer zusätzlichen Schlüsselfrage bearbeitet (vgl. Tabelle 7). Die erweiterten Kriterien erlauben eine endoskopische Resektion in ESD-Technik (Endoskopische Submukosadisektion) (vgl. Kap.2.2.3), wenn folgendes zutrifft:

- a) Differenziertes Mukosakarzinom (G1/2) ohne Ulzeration und Größe > 2 cm
- b) Differenziertes Mukosakarzinom mit Ulzeration und Größe < 3 cm
- c) Gut differenzierte Karzinome mit Submukosainvasion < 500 µm und Größe < 3 cm
- d) Undifferenziertes Mukosakarzinom < 2 cm Durchmesser (sofern bioptisch kein Nachweis von Tumorzellen im Abstand \leq 1 cm besteht) (5)

Dabei sollte immer eine en-bloc-Resektion angestrebt werden, d.h. der Tumor wird in einem Stück entfernt (5). Es gibt zwei verschiedene Verfahren der endoskopischen Resektion: die endoskopische Mukosaresektion (EMR) und die endoskopische Submukosadisektion (ESD). Die Frage, welche Methodik dabei die bessere Prognose erzielt, wurde von der Doktorandin mit der Schlüsselfrage 3 („Verbessert eine ESD im Vergleich zu einer EMR bei Patienten mit gesicherter Dysplasie oder Karzinomen die Prognose?“) bearbeitet (siehe Kapitel 4.2.2.3).

2.3.2 Endoskopische Resektionstechniken

Die EMR war die erste Methode zur endoskopischen Entfernung von gastrointestinalen Tumoren neben der invasiven chirurgischen Therapie (13). Für die EMR gibt es zwei verschiedene Techniken: mit Ansaugung und ohne Ansaugung. Zunächst wird dazu in der Magenschleimhaut ein submuköses Flüssigkeitskissen gebildet, um die Mukosa von der Muscularis propria abzuheben. Bei der Technik mit Ansaugung wird auf die bestehende Läsion eine Kappe gesetzt, die sich an der Spitze des Endoskops befindet. Nach Ansaugung kann die Läsion daraufhin mit einer Schlinge reseziert werden. Bei der Variante ohne Ansaugung werden verschiedene Greifvorrichtungen des Endoskops verwendet, um die Läsion von der Muscularis propria wegzuziehen und sie daraufhin wieder mit einer Schlinge aus dem Magen entfernen zu können (14). Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass nur Läsionen, die kleiner als 15 mm sind, en bloc abgetragen werden können (15). Die Abtragung müsste bei größeren Läsionen als piece-meal-Resektion erfolgen, bei welcher der Tumor in mehreren Teilen abgetragen wird. Eine Aussage über die histologische Vollständigkeit der Resektion kann im Anschluss daran jedoch nicht mehr eindeutig gestellt werden (15).

Die ESD dagegen verwendet ein spezielles Messer, um die Läsion en bloc aus der Submukosa zu resezieren. Dazu wird der Tumor vorher im Randbereich mit einem Kauter oder der Argon-Plasma-Koagulation markiert und danach mit Kochsalz unterspritzt. Nach zirkulärer Umschneidung mit dem Nadelmesser wird die Submukosa durchtrennt und der Tumor im Ganzen entfernt (14,16). Bei dieser Methode besteht die Schwierigkeit darin, „während der Resektion in der richtigen Schicht zu bleiben. Bei einem zu starken Abweichen in die Tiefe ist eine Perforation möglich.“ (15)

2.4 Leitlinien

Leitlinien dienen der Qualitätssteigerung in der ganzheitlichen Behandlung von Patienten. Sie enthalten Handlungsempfehlungen, die auf wissenschaftlicher Evidenz aus Studienergebnissen und klinischer Erfahrung beruhen. Diese können jedem Arzt als Leitfaden dienen, von dem er in begründeten Fällen jedoch auch abweichen kann bzw. darf. Im Gegensatz zu Richtlinien sind sie juristisch nicht verbindlich. Ihr Ziel ist die Verbesserung der medizinischen Versorgung durch aktuelles Wissen in Bezug auf Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge (17).

Leitlinien werden grundsätzlich für Erkrankungen mit einer hohen Prävalenz in der Bevölkerung erstellt, damit allen Ärzten eine evidenzbasierte Medizin als Grundlage für die Behandlung von Patienten mit den jeweiligen Krankheitsbildern zur Verfügung steht.

2.4.1 Stufenklassifikation

Es gibt vier verschiedene Stufen innerhalb der Leitlinien-Klassifikation, die in Tabelle 1 aufgeführt werden (18). Dabei stellt die S3-Leitlinie den höchsten Qualitätsstandard dar. Um diesen Standard zu erreichen, ist für die Erstellung einer S3-Leitlinie eine systematische Literaturrecherche, eine sorgfältige Auswertung und Bewertung der Suchergebnisse und eine strukturierte Konsensfindung in einem repräsentativen Gremium notwendig (18). Diese sollten jeweils nach standardisierten Methoden durchgeführt werden. Durch das repräsentative Gremium aus Vertretern verschiedenster Fachbereiche können unterschiedliche Meinungen und Erfahrungen diskutiert und gebündelt werden. Die systematische Literaturrecherche, die in einem ersten Schritt erfolgen soll, dient dem breiten Einschluss von Studien. So wird gewährleistet, dass nicht nur solche Studien mit in die Evidenzbewertung einbezogen werden, die Experten des Gremiums individuell und subjektiv auswählen. Die Auswahlkriterien und Ausschlussgründe von Studien müssen eindeutig beschrieben werden. Jede Empfehlung, die mit in die Leitlinie aufgenommen werden soll, muss in einer strukturierten Konsensfindung abgestimmt werden. Dazu werden Konsensustreffen (vgl. Kapitel 3.5.2) durchgeführt oder auch die Delphi-Technik (vgl. Kapitel 3.5.1) angewendet.

Tabelle 1: Stufenklassifikation (18)

S3	Evidenz- und Konsensbasierte Leitlinie	Repräsentatives Gremium, systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, strukturierte Konsensfindung
S2e	Evidenzbasierte Leitlinie	systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur
S2k	Konsensbasierte Leitlinie	Repräsentatives Gremium, strukturierte Konsensfindung
S1	Handlungsempfehlungen von Expertengruppen	Konsensfindung in einem informellen Verfahren

2.4.2 Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)

Die AWMF wurde 1962 als Zusammenschluss medizinischer Fachgesellschaften gegründet mit der Zielsetzung fachübergreifende Fragestellungen zu beantworten und die Zusammenarbeit der verschiedenen Mitgliedsgesellschaften zu fördern. Aktuell gehören 178 medizinische Fachgesellschaften, sowie 3 assoziierte Gesellschaften der AWMF an. Zu Beginn der Gründung beschäftigte sie sich vor allem mit der Fachweiterbildung und der Einführung einer Facharztprüfung. Seit 1995 ist die Koordination der Entwicklung und Aktualisierung von Leitlinien und somit der Transfer wissenschaftlicher Erkenntnisse in die ärztliche Praxis eine bedeutende Hauptaufgabe. Die erstellten Leitlinien werden seit 1996 über die Homepage der AWMF auch elektronisch zu Verfügung gestellt (19).

Finanziert wird die AWMF hauptsächlich durch Mitgliedsbeiträge und Spenden. Im Rahmen des Onkologischen Leitlinienprogramms, wie z.B. für die Dienstleistungen zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Magenkarzinom, erhält die AWMF Gelder der Deutschen Krebshilfe, sowie auch der einzelnen Fachgesellschaften (19).

2.4.3 Leitlinienprogramm Onkologie

Das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) wurde von der AWMF, der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH) aufgebaut, um gemeinsam die Entwicklung und Aktualisierung von Leitlinien in der Onkologie zu fördern. Grundlage der Leitlinienerstellung ist das Regelwerk der AWMF. Aktive Programme zur Evaluation und Implementierung von Leitlinien sind ein Hauptbestandteil zur Sicherung der Qualität in der Onkologie. Diese werden durch fachliche Expertise und finanzielle Unterstützung des OL getragen. Zu welchen Themen Leitlinien erstellt bzw. aktualisiert werden und mit welcher Summe diese gefördert werden, entscheidet ein Lenkungsausschuss aus sechs Mitgliedern der AWMF, DKG und DKH. Um ein neues Projekt zu starten, muss ein Antrag an den Lenkungsausschuss gestellt werden, der folgende Angaben aus Tabelle 2 beinhalten muss (20):

Tabelle 2: OL-Vorgaben zur Leitlinienerstellung (20)

- Thema des OL-Vorhabens und Patienten- und Anwenderzielgruppe
- Namen der federführenden Fachgesellschaft(en) und Kontaktdaten des Hauptansprechpartners und aller anderen beteiligten Partner und Personen (bei der Anfrage noch nicht vollständig)
- Beschreibung der Organisationsstruktur
- Begründung der Wichtigkeit des beantragten OL-Vorhabens
- Abgrenzung des beantragten Vorhabens gegenüber bereits vorhandenen Leitlinien oder Projekten
- Verpflichtung zur Anwendung und Einhaltung des AWMF Regelwerkes
- Projektplan mit zeitlich und inhaltlich überprüfbaren Meilensteinen
- begründete und nachvollziehbare Kostenkalkulation
- Vorgesehenes Verfahren zum Umgang mit Interessenkonflikten
- Beschreibung des Entwicklungsverfahrens für Qualitätsindikatoren
- Beschreibung des Erstellungsverfahrens der Patienten-Leitlinie (Kennzeichnung als Unter-Projekt mit externer Unterstützung)

3 Methodik

Zur Aktualisierung der neuen „S3-Leitlinie Magenkarzinom“ im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie der DKG, der DKH und der AWMF unter der Koordination von [REDACTED] wurden die verschiedenen Unterthemen, die neu bearbeitet werden sollten, in mehrere AGs eingeteilt. Diese werden in Tabelle 3 aufgezählt:

Tabelle 3: Arbeitsgruppen der S3-Leitlinie Magenkarzinom

- AG1: Ätiologie, Risikofaktoren, Pathogenese, Screening und Prävention
- AG2: Diagnostik und Staging
- AG3: Endoskopische Diagnostik und Therapie
- AG4: Multimodale Therapie mit kurativer Intention sowie neoadjuvante und adjuvante Therapie und Chirurgie
- AG5: Tumorgerichtete, palliative Chemotherapie und supportive Therapie
- AG6: Qualitätsindikatoren, Patientenleitlinie und Integration in die DKG-geplante Zentrumsstruktur
- AG7: Lebensqualität, Psychoonkologie, Ernährung, Selbsthilfe, Bewegungs- und Physiotherapie

Diese Doktorarbeit diente der Erstellung der Evidenz für die AG 3. In Tabelle 4 sind die Experten der AG3, sowie die jeweiligen Fachgesellschaften, die sie vertreten, aufgeführt:

Tabelle 4: Experten der AG3 "Endoskopische Diagnostik und Therapie"

- [REDACTED], Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
- [REDACTED], Gastro Liga
- [REDACTED], Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
- [REDACTED], Gastro Liga
- [REDACTED], DGVS

- [REDACTED], Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
- [REDACTED], Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)

3.1 Zeitplan

In diesem Kapitel wird der Zeitplan für die Aktualisierung der Leitlinie Magenkarzinom in Tabelle 5 veranschaulicht.

Tabelle 5: Zeitplan

- | | |
|----------------------------|--|
| November 2014 – Juli 2015: | <ul style="list-style-type: none"> • Bedarfsanalyse: Literaturrecherche auf PUBMED für neue wissenschaftliche Erkenntnisse, die noch nicht in den bisherigen Empfehlungen berücksichtigt worden sind |
| Frühjahr 2015 | <ul style="list-style-type: none"> • Bestandsanalyse: Umfrage an beteiligte Fachgesellschaften über Aktualisierungsbedarf der Empfehlungen • Festlegung der zu erarbeiteten Themenkomplexe und Einteilung von Arbeitsgruppen |
| 24.08. 2015: | <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierungsantrag für die neue S3-Leitlinie Magenkarzinom |
| August 2015: | <ul style="list-style-type: none"> • Telefonkonferenzen: Festlegung der Schlüsselfragen für die De-novo-Recherche |

- Juni 2016:
- Kick-off Meeting: Festlegung der Schlüsselfragen, Festlegung der kritischen und wichtigen Endpunkte
- 2012 – 2017:
- De-Novo-Literaturrecherche in Zusammenarbeit mit [REDACTED]
 - Überprüfung der Recherchen durch die Kapitelautoren hinsichtlich des Ergänzungs- und Änderungsbedarfs
- 01./02.09.2017:
- 1. Konsensuskonferenz: Abstimmungen und Festlegung von Empfehlungen
- 08./09.12.2017:
- 2. Konsensuskonferenz: Festlegung der restlichen Statements und Empfehlungen
- 2018:
- Abnahme der Leitlinie durch die Vorstände der teilnehmenden Fachgesellschaften
 - Erstellung des Methodenreports
 - Beauftragung der Aktualisierung der Patientenleitlinie

3.2 Formulierung klinisch relevanter Fragestellungen

Im ersten Schritt wurden vier Schlüsselfragen zum Thema „Endoskopische Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms“ durch die Experten der AG 3 des Leitlinienteams erstellt. Dazu wurde nach Identifizierung relevanter Themen, für die eine de-novo-Recherche erfolgen sollte, das PICO-Schema verwendet. Das Akronym steht für Population (Studienteilnehmer), Intervention (Prüfintervention), Comparison (Vergleichsintervention) und Outcome (Endpunkte). Mit dieser Einteilung sollte eine möglichst ergebnisreiche Suche erzielt werden. Das Schema wurde für jede Schlüsselfrage, wie in Tabelle 6 zu sehen, aufgestellt:

Tabelle 6: PICO-Schema

Studien- teilnehmer (Population)	Prüf- intervention (Intervention)	Vergleichs- intervention (Comparison)	Endpunkte (Outcome)	Studien- design (Study Design)
---	--	--	--------------------------------	---

Zusätzlich hat sich während der Diskussion auf der ersten Konsensuskonferenz eine fünfte Schlüsselfrage herausgestellt, die im Nachhinein von der Doktorandin noch bearbeitet wurde. Für diese Frage wurde das gleiche Schema angewendet.

In Tabelle 7 werden die insgesamt fünf Schlüsselfragen für die AG3 anhand des PICO-Schemas aufgeführt:

Tabelle 7: PICO-Schema zu den Schlüsselfragen der AG3

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Study Design
1. Kann bei Verwendung von NBI eine Verbesserung der Detektion und Abgrenzbarkeit in der Primärdiagnostik erzielt werden?				
Pat. mit Verdacht auf Frühkarzinom des Magens bzw. des ösophago-gastralen Übergangs	Virtuelle Färbetechniken	Standard-endoskopie	Diagnostische Güte: Spezifität, Sensitivität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert	RCTs oder prospektiv geplanten Kohortenstudien
2. Kann bei Verwendung von Chromoendoskopie eine Verbesserung der Detektion und Abgrenzbarkeit in der Primärdiagnostik erzielt werden?				
Pat. mit Verdacht auf Frühkarzinom des Magens bzw. des ösophago-gastralen Übergangs	Chromo-endoskopie	Standard-endoskopie	Diagnostische Güte: Spezifität, Sensitivität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert	RCTs oder prospektiv geplanten Kohortenstudien
3. Verbessert eine ESD im Vergleich zu einer EMR bei Patienten mit gesicherter Dysplasie oder Karzinomen die Prognose?				
Pat. mit gesicherter Dysplasie, intraepithelialer Neoplasie, gesichertem Adenokarzinom bei Frühkarzinomen	ESD	EMR	Gesamtüberleben RFS, Komplikationen (Blutungen, Perforationen, Stenosen) Lokalrezidive Mortalität und Morbidität nach 30Tagen, Lebensqualität, Resektionserfolg (R0, R1, L0, L1)	RCTs oder prospektiv geplanten Kohortenstudien

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Study Design
4. Verbessert eine Behandlung in endoskopischen Zentren durch Endoskopiker mit entsprechender Expertise in der endoskopischen Therapie die Prognose?				
Pat. mit endoskopischer Behandlung des Adenokarzinoms	Behandlung in endoskopischen Zentren	Behandlung in herkömmlichen Einrichtungen	Gesamtüberleben, RFS, Komplikationen (Blutungen, Perforationen, Stenosen) Lokalrezidive, Mortalität und Morbidität nach 30Tagen, Lebensqualität, Resektionserfolg (R0, R1, L0, L1)	RCTs oder prospektiv geplanten Kohortenstudien (einschließlich Registerstudien)
5. Verbessert eine ESD nach erweiterten Kriterien im Vergleich zu den Leitlinien-Kriterien bei Patienten mit gesichertem Magenfrühkarzinom die Prognose?				
Pat. mit gesichertem Magenfrühkarzinom (EGC)	ESD nach Leitlinienkriterien	ESD nach erweiterten Kriterien	1.En-bloc Resektionsrate 2.R0-Resektionsrate 3.Lokale Rezidivrate 4.Langzeit-Überleben	RCTs oder prospektiv geplante Kohortenstudien
Abkürzungsverzeichnis: EGC: Early Gastric Cancer, EMR: Endoskopische Mukosaresektion, ESD: Endoskopische Submukosadissektion, MA: Metaanalyse NBI: Narrow Band Imaging, RCT: Randomized Controlled Trial, RFS: Relapse-free Survival				

3.3 Systematische Literaturrecherche

Anhand der jeweiligen PICO-Schemata wurden die Suchbegriffe sorgfältig ausgewählt. Im Juni 2017 erfolgte jeweils eine systematische Suche in den Datenbanken PubMed/Medline durch die Doktorandin sowie auch in Central durch Frau [REDACTED]. Die Suchbegriffe wurden zudem mit den

Experten der Arbeitsgruppe abgestimmt. Die Suchstrategien werden vollständig im Anhang dargestellt (vgl. Anhang 8.1). Nachfolgend wird als Beispiel die Suchstrategie zur Schlüsselfrage 1 inklusive MeshTerms, die durch die Doktorandin in Pubmed durchgeführt wurde, in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Suchstrategie Pubmed zur Schlüsselfrage 1

```

(((("Stomach Neoplasms"[Mesh] OR ("gastric"[All fields] OR "stomach"[All fields] OR
"gastrooesophageal"[All Fields]) AND ("adenocarcinoma"[All Fields] OR "cancer"[All
Fields] OR "neoplasm"[All Fields] OR "tumor"[All fields])))

AND (("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "detection" OR
"diagnostic"[All Fields]) OR ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR
"diagnosis"[MeSH Terms])))

AND (("optical imaging"[MeSH Terms] OR ("optical"[All Fields] AND "imaging"[All
Fields]) OR "optical imaging"[All Fields] OR ("autofluorescence"[All Fields] AND
"imaging"[All Fields]) OR "autofluorescence imaging"[All Fields]) OR "ai"[All Fields])
OR (magnification[All Fields] AND ("endoscopy"[MeSH Terms] OR "endoscopy"[All
Fields])) OR (narrow[All Fields] AND ("Band"[Journal] OR "band"[All Fields])) OR
("narrow band imaging"[MeSH Terms] OR ("narrow"[All Fields] AND "band"[All
Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "narrow band imaging"[All Fields] OR
("narrowband"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "narrowband imaging"[All
Fields]) OR imagings[All Fields] OR NBI[All Fields] OR FICE[All Fields] OR
(flexible[All Fields] AND spectral[All Fields] AND ("Bildgebung"[Journal] OR
"imaging"[All Fields]) AND ("colour"[All Fields] OR "color"[MeSH Terms] OR
"color"[All Fields]) AND enhancement[All Fields]) OR i-scan[All Fields] OR ISCAN[All
Fields])

AND ((Review[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])

AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2017/06/19"[PDAT])

AND "humans"[MeSH Terms]

AND (English[lang] OR German[lang])

AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

```

3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die systematische Suche wurden Studien eingeschlossen, welche den in Tabelle 7 zusammengefassten Einschlusskriterien genügten: randomisierte kontrollierte Studien (RCT), prospektiv geplante Kohortenstudien, systematische Übersichten (SR) und Metaanalysen (MA) zu den jeweiligen Schlüsselfragen. Es wurden nur Studien, die ab dem 01.01.2012 veröffentlicht wurden, mit einbezogen, da vor allem neue Studien zur

Aktualisierung der S3 Leitlinie aufgenommen werden sollten. Berücksichtigt wurden auch nur Humanstudien in englischer oder deutscher Sprache, sowie Studien mit erwachsenen Studienteilnehmern über 18 Jahren.

Ausgeschlossen wurden somit alle Studien, die nicht mit den Einschlusskriterien übereinstimmten, wie Fall-Kontroll-Studien, Beobachtungsstudien, Tierstudien oder Studien mit Kindern.

3.3.2 Identifizierung und Selektion relevanter Studien

Die Selektion der Studien erfolgte mithilfe der CGS-Homepage (Clinical Guideline Services-User Group). Über dieses Leitlinien-Portal konnte die Suche aus Pubmed und Central hochgeladen und extrahiert werden. Anschließend erfolgte durch die Doktorandin die Sichtung der Titel der Studien, anhand derer die unpassenden Studien direkt ausgeschlossen werden konnten. Als nächstes folgte das Abstract-Screening der übrig gebliebenen Studien zu den jeweiligen Suchergebnissen der einzelnen Schlüsselfragen. Wenn die Abstracts allein nicht aufschlussreich genug waren, erfolgte das Volltext-Screening. Alle passenden Studien wurden von der Doktorandin eingeschlossen. Eine Rücksprache mit den Experten der Arbeitsgruppe erfolgte, wenn der Einschluss durch die Doktorandin nicht eindeutig möglich war.

3.4 Handsuche

Zusätzlich zur systematischen Suche in den oben genannten Datenbanken erfolgte durch die Experten der Arbeitsgruppe auch eine Handsuche in den verschiedensten Journalen, wie zum Beispiel dem „World Journal of Gastroenterology“. Nach Prüfung der in Tabelle 7 genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden diese Studien daraufhin gegebenenfalls mit in die Evidenztabelle aufgenommen.

3.5 Erstellung der Evidenztabelle

Die wichtigsten Daten der ausgewählten Studien wurden durch die Doktorandin im nächsten Schritt in die Evidenztabelle extrahiert und durch Frau [REDACTED] im Anschluss erneut auf Vollständigkeit und Richtigkeit

kontrolliert. Die Vorlage für die Tabellen wurde vom Leitlinienprogramm Onkologie gestellt und enthält folgende Punkte, die in Tabelle 9 aufgeführt werden:

Tabelle 9: Inhaltspunkte der Evidenztabellen

- Referenz (Autor, Jahr, Journal)
- Studientyp (SR, MA, RCT, Kohortenstudie)
- Suchzeitraum
- Ein- und Ausschlusskriterien
- Patientenmerkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (männlich (m) / weiblich (w)) etc.)
- Intervention (Fallzahl (n), Beschreibung der präventiven / therapeutischen Maßnahme)
- Kontrolle (n, Beschreibung der präventiven/therapeutischen Maßnahme)
- Zielgrößen (primäre und sekundäre Endpunkte)
- Ergebnisse an den Endpunkten
- Methodische Schwächen / Limitationen der Studie (Verblindung, Randomisierung, Heterogenität, Interessenskonflikte, Publikationsbias)
- Evidenzlevel (nach Oxford, Version 2009) (19) (vgl. Anhang 8.2)

3.5.1 Bewertungsmethoden

Die Bewertung der Studien erfolgte anhand der Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence von 2009 (21). Die entsprechende Tabelle dazu wird im Anhang dargestellt (vgl. Anhang 8.2). Die Evidenzlevel werden durch das Oxford Centre eingeteilt in 1a bis 1c, 2a bis 2c, 3a bis 3b, 4 und 5. Dabei stehen die niedrigen Zahlen für eine hohe wissenschaftliche Wertigkeit der Studien und die höheren für weniger wissenschaftlich relevante Studien. Sie dienen so jedem Arzt einer schnellen Beurteilung der Evidenz. Unterschieden werden die Evidenzlevel auch für Therapie-, Diagnose- und Prognosestudien, sowie für wirtschaftliche Studien und Symptomprävalenz- bzw. Differentialdiagnose-Studien. Für SR und RCTs gelten dabei die Evidenzlevel 1a - 1b und 2a - 2b. Das Level 1a stellt den höchsten Stellenwert für SR mit einer hohen Homogenität der eingeschlossenen RCTs dar. In Level 1b werden RCTs mit schmalen Konfidenzintervall oder Kohortenstudien mit hohen

Referenzstandards und hohem Follow-up-Anteil (>80%) kategorisiert. Mit Level 2a werden SR von Kohortenstudien mit hoher Homogenität und mit Level 2b werden SR und RCTs mit geringerer Homogenität und Follow-up-Rate bewertet. Fall-Kontroll-Studien, Fallbeschreibungen und Expertenmeinungen werden den Levels 3-5 zugeordnet und haben eine deutlich geringere Aussagekraft.

Diese Bewertung erfolgte durch die Doktorandin für alle Studien, die in die Evidenztabelle mit aufgenommen wurden. Zudem erfolgte eine zweite Überprüfung durch Frau [REDACTED].

Die Bewertung innerhalb der Studien, die in die Evidenztabelle aufgenommen worden sind, erfolgte zudem mit verschiedenen anderen Bewertungssystemen, wie dem „QUADAS-Tool“ (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies), der „Quality Checklist of SIGN“ (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network) und der Bestimmung der Heterogenität.

Beim QUADAS-Tool handelt es sich um einen Katalog aus 14 Fragen, anhand derer die Autoren von systematischen Reviews die Qualität der einzelnen Studien bewerten können. Jede Frage sollte mit Ja, Nein oder Unklar beantwortet werden. Die vollständige Liste der Fragen wird im Anhang dargestellt (vgl. Anhang 8.3). Durch die genormte Form des QUADAS-Tools wird eine evidenzbasierte Grundlage geschaffen und ist somit ein einfaches Instrument zur Qualitätsbeurteilung von Einzelstudien, die in eine MA eingeschlossen werden sollten. Sein Einsatz wird von der Arbeitsgruppe für diagnostische Testgenauigkeit der Cochrane Organisation als alleiniges Werkzeug zur Qualitätsbeurteilung diagnostischer Studien empfohlen (22).

Die Quality Checklist of SIGN wurde ebenfalls zur methodischen Bewertung von Studien entwickelt. Sie basiert auf einer Reihe von Kriterien, die das Studiendesign beurteilen und ist damit in ähnlicher Weise wie das QUADAS-Tool ein gutes Bewertungsinstrument zur Qualitätsbeurteilung der Einzelstudien. Die entsprechende Liste wird im Anhang gezeigt (23) (vgl. Anhang 8.4).

Ein weiteres wichtiges Maß zur Beurteilung von MA ist die Heterogenität der Ergebnisse zwischen den eingeschlossenen Studien. Gründe hierfür können unterschiedliche Studiendesigns, Patientenpopulationen oder Unterschiede in der technischen Ausrüstung sein (24). In den hier eingeschlossenen MA wird zur Bewertung der Heterogenität I^2 nach Higgins/Thompson bestimmt. Je größer I^2 , desto größer die Heterogenität innerhalb der MA. Für ein I^2 von 30 - 60 %, sollte schon von

zumindest moderater Heterogenität ausgegangen werden. Ab einem I^2 von 50 % liegt eine erhebliche Heterogenität vor und ab einem I^2 von 75 % muss von beträchtlicher Heterogenität ausgegangen werden (25).

3.5.2 Beschreibung der verwendeten statistischen Maße an den Endpunkten

In diesem Kapitel werden kurz die relevanten Endpunkte beschrieben, die für die Ergebnisse der Schlüsselfragen der AG3, wie in Tabelle 7 aufgeführt, von Bedeutung sind.

Die Validität von Diagnosestudien wird über die Sensitivität und Spezifität wiedergegeben. Die Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit, für die der Test bei einer erkrankten Person positiv reagiert, d.h. also die Erkrankten als richtig erkrankt erkannt werden. Die Spezifität dagegen gibt die Wahrscheinlichkeit eines Tests dafür an, dass eine gesunde Person ein richtig negatives Testergebnis erhält. Im Idealfall nehmen beide Wahrscheinlichkeiten den Wert 1 bzw. 100% an (26).

Die Diagnostische Odds Ratio (DOR) beschreibt das Verhältnis der Chance eines positiven Testergebnisses bei erkrankten Personen zur Chance eines positiven Testergebnisses bei nichterkrankten Personen. Die DOR ist eine Maßzahl für die diskriminatorische Fähigkeit eines Tests. Diese ist umso höher, je größer die DOR ausfällt.“ (24)

Die Vorhersagewerte Positiv Prädiktiver Wert (PPV) und Negativ Prädiktiver Wert (NPV) hängen von der Prätestwahrscheinlichkeit, bzw. von der Prävalenz einer Erkrankung ab. Der PPV gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Patient mit positivem Testergebnis auch tatsächlich erkrankt ist, der NPV dagegen die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit negativem Testergebnis auch tatsächlich gesund ist (24). Die Diagnostische Genauigkeit (accuracy) wird in einigen Studien angegeben und bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass eine beliebige Person, die sich dem Test unterzieht, einen korrekten Befund erhält (26, 27).

Für den Resektionserfolg der endoskopischen Methoden ist vor allem die en-bloc-Resektionsrate relevant. Von einer en-bloc-Resektion spricht man, wenn der Tumor bzw. die Läsion in einem Stück entfernt werden konnte, inklusive befallendes Nachbargewebe oder Lymphknoten. Bei der R0-Resektion wurde der Tumor im Gesunden entfernt, d.h., dass in der Histopathologie kein Tumorgewebe am

Resektionsrand mehr nachweisbar war (24). „Die Rezidivrate beschreibt die Häufigkeit des Wiederauftretens einer Erkrankung nach temporär erfolgreicher Behandlung. Sie wird in Prozent angegeben“ (24). Die Häufigkeit der Endpunkte wird in den Studien häufig über das Chancenverhältnis, die Odds Ratio (OR), angegeben. Die erste Gruppe ist in der Regel die Interventionsgruppe und die zweite die Kontrollgruppe. Ein Wert größer als 1 bedeutet, dass die Chancen/Odds der ersten Gruppe größer sind, ein Wert kleiner als 1 bedeutet, dass die Odds der ersten Gruppe kleiner sind. Ein Wert von genau 1 bedeutet ein gleiches Quotenverhältnis und somit keinen Unterschied (24).

3.6 Formale Konsensusfindungstechnik

Zur Konsensusfindung wurden die endgültigen Versionen der Evidenztabelle den Mandatsträgern des Leitlinienprogramms über die CGS-Homepage oder per Mail zu Verfügung gestellt (vgl. Anhang 8.5). So konnten sie sich einen Überblick über die de-novo-Recherchen und Evidenzlevel der für die einzelnen Schlüsselfragen vorliegenden Studien verschaffen. Die Evidenztabelle dienten somit als Evidenzgrundlage und Entscheidungshilfe vor der Abstimmung der jeweiligen Empfehlungen für die Leitlinie.

Die Konsensusfindung erfolgte in zwei Schritten: Zunächst wurde mithilfe der Delphi-Technik ein erster Trend zu den Meinungen der Mandatsträger zu den abzustimmenden Empfehlungen bzw. Statements eingeholt (vgl. Kap. 3.6.1). Im zweiten Schritt wurden strukturierte Konsensuskonferenzen gehalten, um die endgültigen Abstimmungen durchzuführen.

3.6.1 Delphi-Technik

Die Delphi-Technik ist ein Instrument zur schriftlichen Befragung der Experten zu den abzustimmenden Statements und Empfehlungen. Diese Methode ist vor allem für größere Gruppen gut geeignet. So konnten alle Mandatsträger der verschiedenen Arbeitsgruppen über das Leitlinienportal auf die Befragung zugreifen und jeweils mit Ja oder Nein abstimmen oder sich enthalten. Zudem gab es die Möglichkeit Kommentare zu den einzelnen Punkten schriftlich und anonym zu äußern. Diese

konnten dann auf der Konsensuskonferenz besprochen werden. Die Anonymität ist dabei ein großer Vorteil, der gewährleistet, dass Einzelbeiträge von der Gruppe berücksichtigt werden können (28).

Die Ergebnisse der Delphi-Befragung wurden anschließend durch die Doktorandin in einer Maske des OL für die AG 3 zusammengefasst, die als Grundlage für die weitere Besprechung und Abstimmung während der Konsensuskonferenz diente. Die Vorlage dazu wurde vom Leitlinien-Programm Onkologie zur Verfügung gestellt und enthielt die jeweiligen Statements oder Empfehlungen, die Änderungsvorschläge der Experten aus den Delphi-Befragungen, die bisherigen Evidenzlevel und Empfehlungsgrade aus der alten Leitlinie oder den neu erstellten Evidenztabelle, sowie die Quellen.

3.6.2 Strukturierte Konsensuskonferenz

Im Laufe der Leitlinienentwicklung wurden zwei festgelegte Konsensuskonferenzen abgehalten, an denen die Doktorandin teilgenommen hat. Das erste Treffen fand vom 01.-02.09.2017 statt, das zweite vom 09.-10.12.2017. Dazu wurden alle Mandatsträger eingeladen, um die endgültigen Versionen der neuen Statements und Empfehlungen abzustimmen. Mithilfe der erstellten OL-Masken wurden die abzustimmenden Statements für alle Teilnehmer sichtbar dargestellt. Unter neutraler Moderation von [REDACTED] (AWMF, Marburg) und [REDACTED] vom Leitlinienprogramm Onkologie wurde dann die Diskussion geführt. Die erstellten Evidenztabelle wurden je nach Bedarf herangezogen, um die jeweiligen Statements zu unterstützen und um schließlich auch eine Graduierung der Empfehlungen festzulegen. Entscheidend hierfür war besonders die Qualität der Evidenz. Das in Tabelle 9 dargestellte Schema zeigt die Klassifikation der Graduierung an (29):

Tabelle 10: Graduierung der Empfehlung (29)

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	Soll / soll nicht
B	Empfehlung	Sollte / sollte nicht
0	Empfehlung offen	Kann

Die Abstimmung erfolgte anonym mithilfe des Tele-Dialog (TED)-Systems, indem die Abstimmungsberechtigten ihre Stimme (Ja/ Nein/ Enthaltung) mit einer kleinen Fernbedienung abgeben konnten. Die Gesamtauswertung wurde dann jeweils im Blickfeld der Experten an eine Leinwand projiziert.

Die Klassifikation der Konsensusstärke wird anhand der Zustimmung der Teilnehmer eingeteilt, wie in der nachfolgenden Tabelle 11 dargestellt (30):

Tabelle 11: Klassifikation der Konsensusstärke (30)

Starker Konsens	Zustimmung von >95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von >75 - 95% der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von >50 - 75% der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von <50% der Teilnehmer

3.6.3 Umgang mit Interessenskonflikten

Direkt zu Beginn des Leitlinienprojektes musste jedes Mitglied der Leitliniengruppe ein Formular zur Darlegung von möglichen Interessenskonflikten ausfüllen und dem Leitlinienkoordinator vorlegen (vgl. Anhang 8.6). Dies ist eine Voraussetzung für die Entwicklung von S3-Leitlinien (31). So sollen mögliche Beeinflussungen durch Interessenskonflikte auf die Handlungsempfehlungen vermieden werden. Zur Abstimmung der Empfehlungen wurden in bestimmten Fällen die Interessenskonflikte offengelegt, sodass die Mitglieder mit Interessenskonflikt von der Abstimmung ausgeschlossen worden sind. So kann die Glaubwürdigkeit erhalten und ein Schutz vor Anfechtbarkeit gewährleistet werden.

4 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche und die Zusammenfassung und Bewertung der Studien in den erstellten Evidenztabelle aufgeführt.

4.1 Systematische Literaturrecherche

Insgesamt wurden durch die systematische Suche für alle Schlüsselfragen in Pubmed und Central 720 Referenzen gefunden. Nach Entfernen der Duplikate und dem Abstract-Screening wurden 691 Referenzen aufgrund der im Kapitel 3.2 und 3.3.1 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Für die übrigen 39 Referenzen wurden die Volltexte angefordert und durchgearbeitet. Schlussendlich konnten neun Referenzen mit in die Evidenztabelle eingeschlossen werden. Dabei handelt es sich um vier MA, eine RCT, drei prospektive Kohortenstudien und eine retrospektive Studie.

4.1.1 Suchergebnisse zur Schlüsselfrage 1

Die Suche für die Schlüsselfrage 1 („Kann bei Verwendung von NBI eine Verbesserung der Detektion und Abgrenzbarkeit in der Primärdiagnostik erzielt werden?“) erfolgte am 22.06.2016 in Pubmed und ergab 109 Treffer. Die verwendete Suchstrategie wird im Anhang dargestellt (vgl. Anhang 8.1.1). Zudem gab es vier Treffer aus der Handsuche durch die Experten der Arbeitsgruppe, sodass insgesamt 113 Referenzen mit in das Abstract-Screening eingeschlossen wurden. In dem Fließdiagramm 1 wird deutlich, dass das Volltext-Screening nach dem Abstract-Screening noch für zehn Referenzen durchgeführt wurde (vgl. Abb. 3). Nach sorgfältigem Prüfen der Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 3.2 und 3.3.1) sind noch fünf Referenzen mit in die Evidenztabelle für die Schlüsselfrage 1 aufgenommen worden. Dabei handelt es sich um zwei MA, eine RCT und zwei prospektive Kohortenstudien.

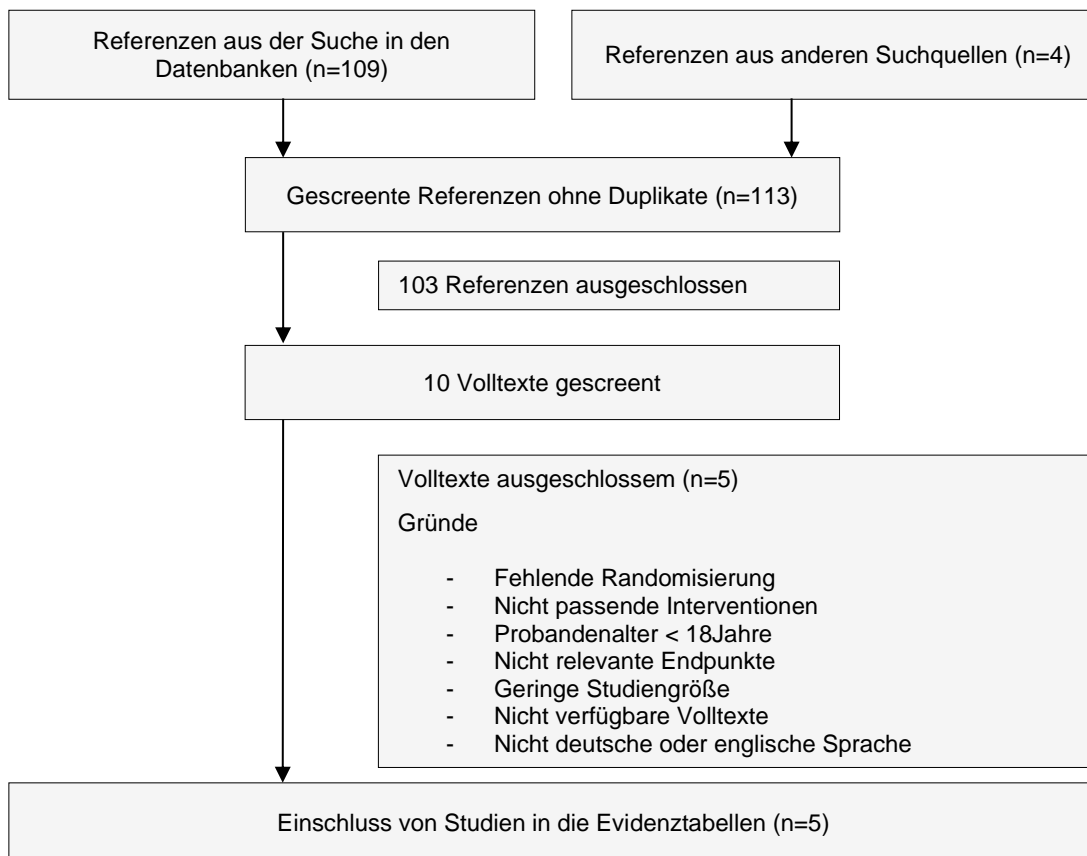


Abbildung 3: Fließdiagramm 1 zum Einschluss von Studien in die Evidenzbewertung für die Schlüsselfrage 1

4.1.2 Suchergebnisse zur Schlüsselfrage 2

Die Suche für die Schlüsselfrage 2 („Kann bei Verwendung von Chromoendoskopie eine Verbesserung der Detektion und Abgrenzbarkeit in der Primärdiagnostik erzielt werden?“) erfolgte am 22.06.2016 in Pubmed und ergab 22 Treffer. Die verwendete Suchstrategie wird im Anhang dargestellt (vgl. Anhang 8.1.2). Es gab keine weiteren Ergebnisse aus der Handsuche, sodass insgesamt 22 Referenzen mit in das Abstract-Screening eingeschlossen wurden. In dem Fließdiagramm 2 wird deutlich, dass nach dem Abstract-Screening noch für 12 Referenzen das Volltext-Screening durchgeführt wurde (vgl. Abb. 4). Nach sorgfältigem Prüfen der Ein- und Ausschlusskriterien sind noch zwei Referenzen mit in die Evidenztabelle für die Schlüsselfrage 1 aufgenommen worden. Dabei handelt es sich um eine prospektive und eine retrospektive Kohortenstudie.

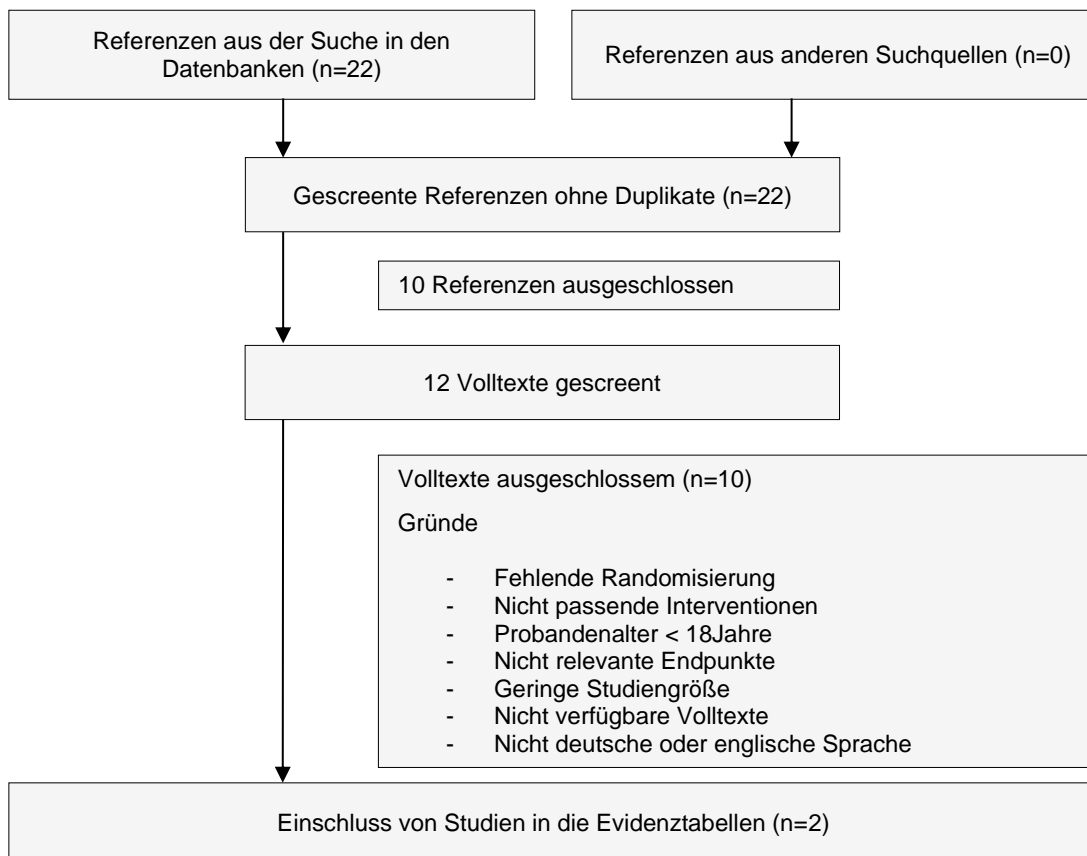


Abbildung 4: Fließdiagramm 2 zum Einschluss von Studien in die Evidenzbewertung für die Schlüsselfrage 2

4.1.3 Suchergebnis zur Schlüsselfrage 3

Die Suche für die Schlüsselfrage 3 („Verbessert eine ESD im Vergleich zu einer EMR bei Patienten mit gesicherter Dysplasie oder Karzinomen die Prognose?“) erfolgte am 22.06.2016 in Pubmed und ergab 89 Treffer. Die verwendete Suchstrategie wird im Anhang dargestellt (vgl. Anhang 8.1.3). Es gab keine weiteren Ergebnisse aus der Handsuche, sodass insgesamt 89 Referenzen mit in das Abstract-Screening eingeschlossen wurden. In dem Fließdiagramm 3 wird deutlich, dass nach dem Abstract-Screening noch für 17 Referenzen das Volltext-Screening durchgeführt wurde (vgl. Abb. 5). Nach sorgfältigem Prüfen der Ein- und Ausschlusskriterien sind noch zwei Referenzen mit in die Evidenztabelle für die Schlüsselfrage 3 aufgenommen worden. Dabei handelt es sich um zwei MA.

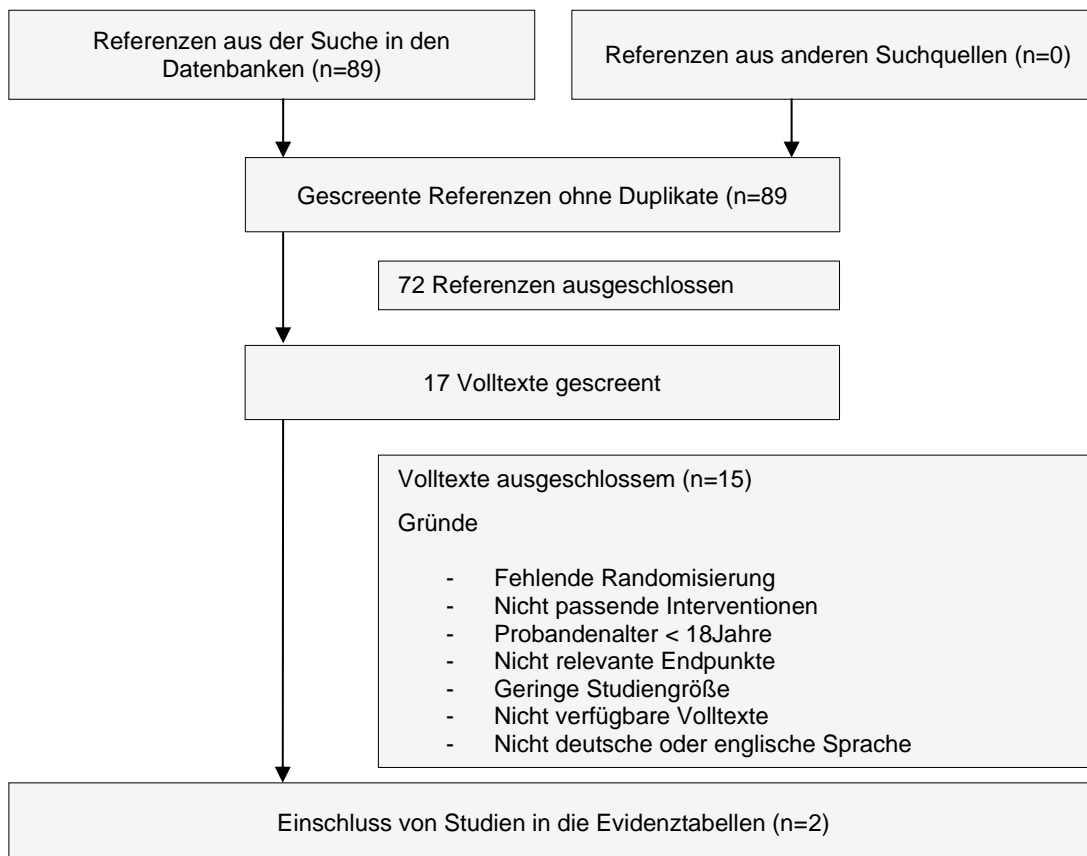


Abbildung 5: Fließdiagramm 3 zum Einschluss von Studien in die Evidenzbewertung für die Schlüsselfrage 3

4.1.4 Suchergebnis zur Schlüsselfrage 4

Die Suche für die Schlüsselfrage 4 („Verbessert eine Behandlung in endoskopischen Zentren durch Endoskopiker mit entsprechender Expertise in der endoskopischen Therapie die Prognose?“) erfolgte am 16.06.2016 in Pubmed und ergab 54 Treffer. Die verwendete Suchstrategie wird im Anhang dargestellt (vgl. Anhang 8.1.4). Es gab keine weiteren Ergebnisse aus der Handsuche, sodass insgesamt 54 Referenzen mit in das Abstract-Screening eingeschlossen wurden. In dem Fließdiagramm 4 wird deutlich, dass nach dem Abstract-Screening keine Referenzen mit in das Volltext-Screening eingeschlossen wurden und somit für diese Frage keine Studien mit in die Evidenztabelle aufgenommen werden konnten (vgl. Abb. 6).

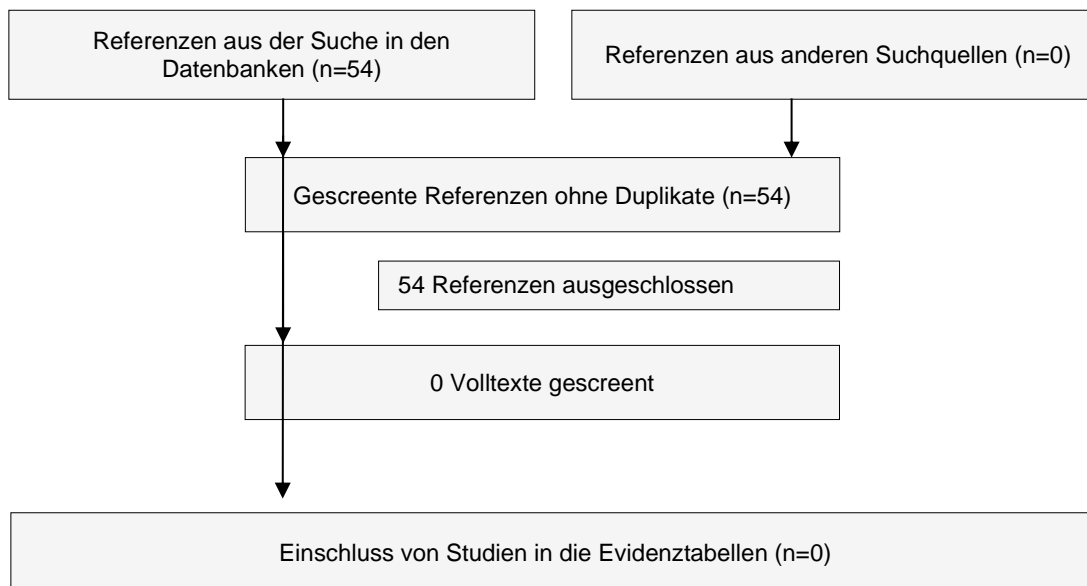


Abbildung 6: Fließdiagramm 4 zum Einschluss von Studien in die Evidenzbewertung für die Schlüsselfrage 4

4.2 Evidenztabelle

4.2.1 Eingeschlossene Studien

In der folgenden Übersicht sind die eingeschlossenen Studien zu den jeweiligen Schlüsselfragen aufgeführt. Zu diesen Studien werden in den folgenden Kapiteln die Charakteristik, Evidenzbewertung und Ergebnisse an den Endpunkten der jeweiligen Fragestellungen dargestellt.

1. Kann bei Verwendung von NBI eine Verbesserung der Detektion und Abgrenzbarkeit in der Primärdiagnostik erzielt werden?	
Hu 2015 (32)	MA
Zhang 2016 (33)	MA
Ang 2015 (7)	RCT
Dutta 2013 (8)	Prospektive Kohortenstudie
So 2013 (34)	Retrospektive Kohortenstudie
2. Kann bei Verwendung von Chromoendoskopie eine Verbesserung der Detektion und Abgrenzbarkeit in der Primärdiagnostik erzielt werden?	
Lee 2010 (35)	Prospektive Kohortenstudie
Zhang 2011 (36)	Retrospektive Kohortenstudie
3. Verbessert eine ESD im Vergleich zu einer EMR bei Patienten mit gesicherter Dysplasie oder Karzinomen die Prognose?	
Facciorusso 2014 (13)	MA
Park 2011 (37)	MA
5. Verbessert eine ESD nach erweiterten Kriterien im Vergleich zu den Leitlinien-Kriterien bei Patienten mit gesichertem Magenfrühkarzinom die Prognose?	

Probst 2017 (39)	MA
Abkürzungsverzeichnis: EMR: Endoskopische Mukosaresektion, ESD: Endoskopische Submukosadissektion, MA: Metaanalyse, NBI: Narrow Band Imaging, RCT: Randomized Controlled Trial	

Abbildung 7: Übersicht der eingeschlossenen Studien für die Evidenztabelle

4.2.2 Ergebnisse der Evidenztabelle

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse aus den Evidenztabelle, die vollständig im Anhang dargestellt werden, zusammengefasst und erläutert (vgl. Anhang 8.5).

4.2.2.1 Schlüsselfrage 1

Für die Schlüsselfrage 1 („Kann bei Verwendung von NBI eine Verbesserung der Detektion und Abgrenzbarkeit in der Primärdiagnostik erzielt werden?“) wurden zwei große MA und drei Einzelstudien in die Evidenztabelle eingeschlossen und anhand der Endpunkte, die in Tabelle 7 dargestellt werden, ausgewertet.

In die erste MA von Hu konnten 14 Studien aus China und Japan eingeschlossen werden, wovon sechs Studien NBI mit WLI vergleichen (32). Insgesamt wurden 2171 Patienten eingeschlossen. Diese MA wurde durch die Doktorandin nach dem Oxford-Schema (vgl. Anhang 8.2) mit dem Evidenzlevel 1a bewertet, da die einzelnen Studien eine ausgezeichnete Qualität besitzen und es lediglich eine geringe Abwertung aufgrund der hohen Heterogenität gab. Die Qualität der Studien wurde mittels des QUADAS-Tools (vgl. Kap. 3.5.1) als ausgezeichnet eingeschätzt. Die Heterogenität dagegen war jedoch relativ hoch für die einzelnen Endpunkte. Die Ergebnisse an den Endpunkten ergaben für die gepoolte Sensitivität für NBI einen Wert von 0,86 (95% KI 0,83-0,89) und für WLI einen Wert von 0,57 (95% KI 0,50-0,64). Hiermit wird deutlich, dass durch NBI EGC mit einer höheren Sicherheit korrekt positiv erfasst werden können. Auch die gepoolte Spezifität ist im Vergleich für NBI deutlich höher. Für NBI beträgt sie 0,96 (95% KI 0,95-0,97) und für WLI 0,79 (95% KI 0,76-0,81). Sodass klar

ist, dass auch die diagnostische Genauigkeit eindeutig besser ist bei der Verwendung von NBI zur Erkennung von EGC.

Die zweite MA hat zehn Studien eingeschlossen, die beide die Methoden NBI und WLI vergleichen (33). Diese MA wurde nach Oxford durch die Doktorandin mit dem Evidenzlevel 2a bewertet, da es teils fehlende Informationen zu den eingeschlossenen Studien gab, sowie auch Kohortenstudien und konsekutive Studien eingeschlossen wurden. Zudem war auch hier eine hohe Heterogenität unter den Studien zu finden, sodass die Abwertung auf das Level 2a erfolgte. Die Ergebnisse an den Endpunkten ergaben ähnliche Ergebnisse, wie in der ersten MA von Hu (32). Für die gepoolte Sensitivität wurden folgende Werte ermittelt: 0,83 (95% KI 0,79-0,87) für NBI und 0,48 (95% KI 0,39-0,57) für WLI und für die gepoolte Spezifität 0,96 (95% KI 0,95-0,97) für NBI und 0,67 (95% KI 0,62-0,7) für WLI. Zudem wurde für diese MA die diagnostische Odds Ratio (DOR) berechnet, die für NBI 88,83 (95% KI 36,53-215,99) beträgt und für WLI 2,10 (95% KI 0,53-8,39). Dies spricht für eine höhere diskriminatorische Fähigkeit des NBI-Verfahrens.

Die RCT von Ang wurde von der Doktorandin mit dem Evidenzlevel 1b nach Oxford bewertet, da es sich um eine RCT mit engem Konfidenzintervall und guter Qualität handelt (7). In diese Studie wurden 579 Patienten eingeschlossen. Bei 293 Patienten wurde in der Endoskopie WLI angewandt und bei 286 NBI. In Bezug auf den Nachweis von Magenkrebs (GC) ergab sich eine Sensitivität von 100% (95% KI 31,0-100) für NBI und 28,6% für WLI (95% KI 5,1-69,7%). Die Anzahl der gefundenen GC war jedoch insgesamt sehr gering, in der NBI-Gruppe 7/286 und in der WLI-Gruppe nur 3/293, sodass auch die Erkennung von fokalen Magenläsionen (FGL) und intestinaler Metaplasie (IM) betrachtet wurden. Die diagnostische Genauigkeit zur Erkennung von GC betrug für NBI 81,4% (95% KI 73,1-87,9%) und für WLI nur 74,7% (95% KI 64,0-83,6%).

In der randomisierten prospektiven Crossover-Studie von Dutta wurde der Nachweis von prämaligen Läsionen, wie die atrophische Gastritis (GA) und IM, verglichen (8). Dabei konnten mittels NBI 15,5% der Läsionen nachgewiesen werden, während mittels WLI nur 8,5% erkannt worden sind. Hier wurde also auch eine deutlich höhere Sensitivität für NBI mit einem p von 0,001 festgestellt. Diese Studie wurde mit dem Evidenzlevel 1b bewertet, da es sich um eine qualitativ hochwertige randomisierte und verblindete Studie mit einer Teilnehmerzahl von 200 handelt. Bei jedem Teilnehmer wurden beide Verfahren (NBI und WLI) nacheinander angewendet und nach einer

zufällig bestimmten Reihenfolge durch zwei verschiedene unabhängige Endoskopiker durchgeführt.

In der Studie von So wurde mit den zwei angewandten Verfahren (NBI und WLI) kein GC direkt nachgewiesen, sondern wie in der Studie zuvor nur die Vorläuferläsionen GA und IM (34). Diese Studie wurde von der Doktorandin mit dem Evidenzlevel 1b bewertet, mit einer kleinen Abwertung aufgrund der geringen Studiengröße mit 64 Teilnehmern. Hier konnte für den Nachweis von IM eine Sensitivität von 68% für NBI versus 34% für WLI ermittelt werden ($p=0,011$) und eine Spezifität von 23% versus 57%. Die diagnostische Genauigkeit betrug 50% für NBI und 47% für WLI. Für die Erkennung von GA wurde eine Sensitivität von 32% für NBI im Vergleich mit WLI von 13% ($p=0,1$) berechnet.

Die Ergebnisse aus den Studien machen insgesamt deutlich, dass sich NBI besser zur Erkennung von EGC und seinen Vorläuferläsionen eignet und sich somit durch die Verwendung von NBI eine Verbesserung der Detektion und Abgrenzbarkeit in der Primärdiagnostik ergibt. Die Schlüsselfrage 1 konnte zugunsten des NBI-Verfahrens beantwortet werden. Diese Ergebnisse wurden mit der Empfehlung 18 (siehe Kap. 4.3.1, Abb. 8) in die neue S3-Leitlinie mit aufgenommen.

4.2.2.2 Schlüsselfrage 2

Für die Schlüsselfrage 2 („Kann bei Verwendung von Chromoendoskopie eine Verbesserung der Detektion und Abgrenzbarkeit in der Primärdiagnostik erzielt werden?“) wurden zwei Einzelstudien in die Evidenztabelle eingeschlossen und anhand der Endpunkte, die in Tabelle 7 dargestellt werden, ausgewertet.

Die erste Studie von Lee wurde von der Doktorandin mit dem Evidenzlevel 2b nach Oxford (vgl. Anhang 8.2) bewertet, da es sich um eine prospektiv geplante Studie handelt, in der keine Randomisierung oder Verblindung durchgeführt worden ist (35). Insgesamt konnten 141 Patienten mit 151 relevanten Läsionen eingeschlossen werden, die jeweils mittels CE und dem konventionellen WLI dargestellt werden sollten. Es erfolgte ein Vergleich der Abgrenzbarkeit für differenzierte und undifferenzierte Adenokarzinome. Hierzu konnte für die CE eine signifikant höhere Abgrenzbarkeit für differenzierte Adenokarzinome festgestellt werden: 68,5% für WLI

versus 89,8% für CE ($p < 0,001$). Für die Abgrenzung von undifferenzierten Adenokarzinomen wurde jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p = 0,494$).

Die zweite Studie von Zhang, die mit in die Evidenztabelle aufgenommen wurde, wurde von der Doktorandin mit dem Evidenzlevel 2b nach Oxford bewertet, da es sich um eine retrospektive Studie mit guten Referenzstandards handelt (36). Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnte jedoch keine Randomisierung und Verblindung erfolgen. Eingeschlossen wurden insgesamt 122 Patienten mit der Diagnose EGC oder präkanzerösen Läsionen. Diese Studie vergleicht die drei endoskopischen Darstellungsmethoden WLI, CE und NBI. Die Ergebnisse für NBI sind für diese Schlüsselfrage nicht berücksichtigt worden. Hier konnte gezeigt werden, dass die Bildqualität von CE dem WLI signifikant überlegen war ($p < 0,01$), sowie auch die diagnostische Genauigkeit mit 91,3% signifikant höher im Vergleich zu WLI mit 68,9% war. Zudem waren auch die Werte für die Spezifität (93,2% vs. 63,1%), Falsch Positiv Rate (13,2% vs. 24,5%) und Falsch Negativ Rate (21,48% vs. 32,4%) signifikant besser für CE. Lediglich für die Sensitivität wurde in dieser Studie ein besserer Wert für WLI im Vergleich zu CE festgestellt. Diese betrug für WLI 95,1% versus 88,6% für CE.

Die zweite Schlüsselfrage kann daher zugunsten der CE beantwortet werden, die in den Studien eine bessere Abgrenzbarkeit der Läsionen zeigt. Diese Ergebnisse finden sich in der Empfehlung 18 der neuen S3-Leitlinie wieder (vgl. Kap. 4.3.1, Abb. 8).

4.2.2.3 Schlüsselfrage 3

Für die Schlüsselfrage 3 („Verbessert eine ESD im Vergleich zu einer EMR bei Patienten mit gesicherter Dysplasie oder Karzinomen die Prognose?“) konnten zwei MA in die Evidenztabelle eingeschlossen werden.

Die erste MA von Facciorusso wurde 2014 veröffentlicht und hat insgesamt zehn retrospektive Kohortenstudien eingeschlossen (13). Diese MA wurde durch die Doktorandin mit dem Evidenzlevel 2a nach Oxford bewertet, da sie nur retrospektive Einzelstudien und keine RCTs enthält. Die Heterogenität der Studien ist bezogen auf die einzelnen Endpunkte unterschiedlich gut eingestuft. Für die En-bloc-Resektionsrate, die Rezidivrate und die Perforationsrate ist sie sehr gering, für die histologische Resektionsrate und Blutungsrate jedoch eher hoch. Insgesamt wurden

1916 Teilnehmer mit der ESD-Technik behandelt und 2412 mit EMR. In der MA konnte gezeigt werden, dass die en-bloc-Resektionsrate für die ESD mit einer OR von 9,69 (95% KI 7,74-12,13; $p < 0,001$) signifikant höher war. Zudem war auch die histologisch vollständige Resektionsrate für die ESD mit einer OR von 5,66 (95% KI 2,92-10,96; $p < 0,001$) signifikant höher. Rezidive traten bei den Patienten, die mit ESD behandelt wurden, signifikant geringer auf. Die OR für die Rezidivrate betrug 0,09 (95% KI 0,05-0,17; $p < 0,001$). Auch das Auftreten von Komplikationen während der Prozeduren wurde betrachtet, wobei gezeigt werden konnte, dass es bezogen auf das Auftreten von Blutungen keinen signifikanten Unterschied gab. Es traten jedoch für die ESD signifikant mehr Perforationen auf (OR=1,49 95% KI 0,6-3,71; $p < 0,001$). Schätzungen für das Gesamtüberleben konnten aufgrund fehlender Langzeitergebnisse nicht bestimmt werden.

In die zweite MA von Park sind 12 Studien eingeschlossen worden, die sich zum Teil auch in der ersten MA wiederfinden (37). Dabei handelt es sich um neun retrospektive Studien und drei nicht simultane Kohortenstudien. Im Zusammenschluss sind in dieser MA 1734 Patienten mit gesichertem EGC oder Adenokarzinomen mit der ESD-Technik behandelt worden und 2072 mit EMR. Die Bewertung der Studie erfolgte durch die Doktorandin nach Oxford mit dem Evidenzlevel 2a. Die Qualitätsbeurteilung der einzelnen Studien erfolgte mittels der „Quality checklist of Sign“ mit einer 2+ für alle eingeschlossenen Studien (vgl. Anhang 8.4). Die Heterogenität ist bezogen auf die en-bloc-Resektionsrate, die komplette Resektionsrate und kurative Resektionsrate moderat bis hoch, für die lokale Rezidivrate, Blutungs- und Perforationsrate jedoch sehr gering. Die Ergebnisse an den Endpunkten zeigen auch hier eine signifikant höhere en-bloc Resektionsrate für ESD (91,7% vs. 52,1% für EMR; OR=8,43, 95% KI 5,2-13,67). Zudem konnte für die ESD auch eine signifikant höhere komplette Remissionsrate (OR=8,54, 95% KI 4,44-16,45), sowie eine erhöhte kurative Resektionsrate (OR=3,28, 95% KI 1,95-5,54) dargelegt werden. Ferner war auch hier das Auftreten von Rezidiven signifikant geringer für die ESD-Gruppe (0,82% vs. 5,03%; RR=0,13, 95%KI0,04-0,41). Hinsichtlich der Komplikationen konnte eine signifikant erhöhte Perforationsrate für ESD festgestellt werden (4,54% vs. 1,03%; RR=3,58, 95% KI 1,95-6,55). Für das Auftreten von Blutungen konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Zusammenfassend wird klar, dass die ESD in Bezug auf die en-bloc-Resektionsrate und komplette Resektionsrate überlegen ist. Es treten insgesamt weniger Rezidive auf,

wobei es keine Langzeitergebnisse für diese beiden MA gibt. Die Perforationsrate ist für die ESD signifikant höher. Die Schlüsselfrage kann jedoch bezüglich der festgelegten Endpunkte zugunsten der ESD beantwortet werden. Dieses Ergebnis findet sich im Statement 42b in der neuen S3-Leitlinie wieder (siehe Kap. 4.3.2, Abb.9).

4.2.2.4 Schlüsselfrage 4

Dieses Kapitel dient nur der Übersicht. Da in der Literaturrecherche keine Studien zur Beantwortung dieser Frage gefunden werden konnten, gibt es demzufolge keine Ergebnisse.

4.2.2.5 Schlüsselfrage 5

Für die Schlüsselfrage 5 („Verbessert eine ESD nach erweiterten Kriterien im Vergleich zu den Leitlinien-Kriterien bei Patienten mit gesichertem Magenfrühkarzinom die Prognose?“) wurde eine prospektive Einzelstudie aus Deutschland mit in die Evidenztabelle aufgenommen (38). In diese Studie von Probst et al. sind 179 Patienten mit histologisch gesichertem EGC eingeschlossen worden, von denen 53 mit der ESD nach Leitlinien-Kriterien der Japanese Gastric Cancer Assoziation behandelt worden sind versus 87 nach neuen erweiterten ESD-Kriterien. Bei 39 Patienten konnte erst während der Prozedur festgestellt werden, dass sie außerhalb der Indikation waren, sodass sie ausgeschlossen werden mussten. Diese Studie wurde durch die Doktorandin mit dem Oxford-Evidenzlevel 2b- bewertet, da keine Randomisierung oder Verblindung erfolgt ist. Zudem lag das Langzeit-Follow-up nach 3 Jahren nur noch bei unter 80%, sodass daher die Abwertung erfolgte. Für die en-bloc Resektionsrate konnte kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen festgestellt werden. Die R0-Resektionsrate war jedoch für die Leitlinienkriterien (90,2% vs. 73,6%, $p=0,02$) signifikant höher. Für die lokale Rezidivrate konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden und das Langzeitüberleben war vergleichbar groß in beiden Gruppen (13,2% vs. 18,4%, $p=0,58$).

Deutlich wird, dass es für die en-bloc-Resektionsrate keinen signifikanten Unterschied gab und auch das Langzeit-Überleben für beide Gruppen vergleichbar war, sodass die

Aufnahme der erweiterten Kriterien mit dem Statement 42b in die neue S3-Leitlinie erfolgte (siehe Kap. 4.3.2, Abb. 9).

4.3 Konsentierete Statements und Empfehlungen

Im folgenden Abschnitt werden die neuen Statements und Empfehlungen für die neue S3-Leitlinie, die aus den Ergebnissen der Evidenztabellen und Antworten der einzelnen Schlüsselfragen erstellt worden sind, aufgeführt.

4.3.1 Empfehlung 18

Die Ergebnisse aus den Schlüsselfragen 1 und 2 wurden in die Empfehlung 18 der neuen S3-Leitlinie aufgenommen (vgl. Abb. 8) (5). Für diese Empfehlung wurde auf der ersten Konsensuskonferenz mit 100% gestimmt. 34 Experten haben an der Abstimmung teilgenommen, es gab keine Enthaltungen. Daraus ergab sich ein starker Konsens und somit Empfehlungsgrad A mit einer starken Soll-Empfehlung (vgl. Tabelle 10 und 11, Kap.3.6.2). Die Evidenz basiert auf der MA von Hu, wie im Kap. 4.2.2.1 genauer erläutert, sodass die Qualität der Evidenz nach den Oxford-Kriterien mit 1a bewertet wurde (32).

18.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Primärdiagnostik des Adenokarzinoms des Magens oder ösophagogastralen Übergangs soll die hochauflösende Videoendoskopie eingesetzt werden. Magnifikation und computergestützte Chromoendoskopie sollten zur Verbesserung der Detektionsrate und Therapieplanung eingesetzt werden.
Level of Evidence 1a	De Novo
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens (100%, 34/0/0), 02.09.2017

Abbildung 8: neue Empfehlung 18 der aktualisierten S3-Leitlinie Magenkarzinom von 2019 (5)

4.3.2 Statement 42b

Die Ergebnisse aus den Schlüsselfragen 3 und 5 wurden in das neue Statement 42b übernommen (siehe Abb. 9) (5). Die Überlegenheit der ESD gegenüber der EMR wird in dem Satz „Zur Resektion soll die ESD eingesetzt werden“ deutlich. Ferner werden die neuen erweiterten Kriterien für die ESD, wie im Statement aufgeführt, mit aufgenommen. Für dieses Statement gab es am 08.12.17 eine Abstimmung auf der zweiten Konsensuskonferenz, auf der von 37 Experten 35 dafür gestimmt haben. Zudem gab es zwei Enthaltungen. Damit ergab sich ein Konsens von 95%. Die Evidenz basiert auf der prospektiven Einzelstudie von Probst et al., wie im Kap. 4.2.2.5 genauer erläutert, sodass die Qualität der Evidenz nach den Oxford-Kriterien mit 2b- bewertet wurde (38).

42.b	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence 2b-	<p>Magenfrühkarzinome mit maximal einem „erweitertem Kriterium“ können endoskopisch kurativ reseziert werden. Zur Resektion soll die ESD eingesetzt werden. Liegt mehr als ein erweitertes Kriterium vor, soll eine onkologisch-chirurgische Nachresektion erfolgen.</p> <p>Die erweiterten Kriterien sind wie folgt definiert:</p> <p>a) differenziertes Mukosakarzinom (G1/2) ohne Ulceration und Größe >2cm</p> <p>b) Differenziertes Mukosakarzinom mit Ulceration und Größe <3cm</p> <p>c) Gut differenzierte Karzinome mit Submukosainvasion <500µm und Größe <3cm</p> <p>d) Undifferenziertes Mukosakarzinom <2cm Durchmesser (sofern bioptisch kein Nachweis von Tumorzellen im Abstand ≤1cm besteht).</p>
	De Novo
Abstimmung im Plenum	Konsens (95%, 35/2/0), 08.12.2017

Abbildung 9: neues Statement 42 der aktualisierten S3-Leitlinie Magenkarzinom von 2019 (5)

4.3.3 Empfehlung 45

Da für die Schlüsselfrage 4 keine geeigneten Studien in der de-novo-Recherche gefunden werden konnte, erfolgte für die Beantwortung eine Abstimmung nach Expertenkonsens. Das Ergebnis ist in die Empfehlung 45 in der neuen S3-Leitlinie mit aufgenommen worden und in wird in Abb. 10 dargestellt (5).

45.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence EK	Die ER und ESD von Magenfrühkarzinomen soll nur durch Endoskopiker mit Expertise in der endoskopischen Therapie von gastrointestinalen Frühkarzinomen durchgeführt werden.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens (97%, 37/1/0), 08.12.2017

Abbildung 10: neue Empfehlung 45 der aktualisierten S3-Leitlinie Magenkarzinom von 2019 (5)

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

Die systematische Literaturrecherche erfolgte in den zwei großen Datenbanken Pubmed und Central, sodass ein großer Umfang an publizierten Studien durchsucht werden konnte. Dadurch konnte ein möglicher Publikationsbias reduziert werden. Durch die Suche in diesen Datenbanken konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass dort nur Studien enthalten sind, die in größeren Journalen veröffentlicht wurden, der sogenannte Database-Bias. Auch nicht berücksichtigt werden konnten Studien mit nicht veröffentlichten Ergebnissen, bzw. Negativstudien mit nicht erwünschten Studienergebnissen. Ein Vorteil bestand darin, dass die Suche durch zwei unabhängige Personen, der Doktorandin und [REDACTED], durchgeführt worden ist. Im Hinblick auf die Suche bestanden bei den durchführenden Personen keine Interessenskonflikte. Ein language-Bias konnte leider nicht ausgeschlossen werden, da nur Studien in englischer und deutscher Sprache mit in die Evidenztabelle aufgenommen wurden.

Insgesamt sollten vor allem RCTs und MA mit in die Evidenztabelle aufgenommen werden, um eine ausreichend hohe Evidenz für die Erstellung einer S3-Leitlinie zu erreichen. Die Studien, die hier nicht die Kriterien für eine MA oder RCT erfüllten, waren jedoch von ausreichend hoher Qualität und somit relevant für die Beantwortung der Schlüsselfragen.

Die Bewertung der Evidenz erfolgte hauptsächlich durch die Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence von 2009 (vgl. Anhang 8.2) (21). Dieses Instrument wird in der medizinischen Forschung sehr häufig zur Evidenzbewertung verwendet, ist weit verbreitet und anerkannt. Erstellt wurden diese Kriterien in einem akademisch geführten Zentrum an der Universität von Oxford, sodass insgesamt angenommen werden kann, dass dies eine gute Methode zur Evidenzbewertung ist.

Weitere wichtige Punkte für die Erstellung der neuen Empfehlungen und Statements, die durch die Experten der verschiedenen AGs abgestimmt worden sind, waren zum einen die Anonymität bei der Abstimmung, sowie zum anderen das Fehlen oder bzw. die Offenlage von Interessenskonflikten. Durch die Anonymität bei der Abstimmung konnte eine mögliche Beeinflussung durch andere Teilnehmer minimiert werden. Dazu

hat auch die Delphi-Technik beigetragen, die im Kapitel 3.6.1 beschrieben wird. Denn mithilfe dieser konnten anonym Kommentare zu den jeweiligen Abstimmungen gegeben und mögliche Änderungen mit aufgenommen werden, die sonst eventuell nicht zur Sprache gekommen wären. Durch die Offenlage der Interessenskonflikte konnten die betroffenen Experten gegebenenfalls von der Abstimmung ausgeschlossen werden, sodass es hier keine Zweifel für eine mögliche Beeinflussung gab.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche, sowie die Ergebnisse aus den erstellten Evidenztabelle und den daraus entstandenen Statements und Empfehlungen für die neue S3-Leitlinie diskutiert.

5.2.1 Diskussion zur Schlüsselfrage 1

Mit der Erstellung der Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 1 (vgl. Anhang 8.5) („Kann bei Verwendung von NBI eine Verbesserung der Detektion und Abgrenzbarkeit in der Primärdiagnostik erzielt werden?“) konnte die Frage zugunsten der hochauflösenden Videoendoskopie mit virtueller Magnifikation, wie z.B. NBI, eindeutig beantwortet werden. An allen wichtigen Endpunkten, die zu Beginn festgelegt wurden (vgl. Tab. 7) war NBI in der Detektion von EGC und seinen Vorläuferläsionen dem WLI signifikant überlegen. Wie in Kapitel 4.3.1, Abb. 8 dargestellt, wurde diese Erkenntnis als neue Empfehlung mit in die aktualisierte S3-Leitlinie aufgenommen. Hier wird mit einem Empfehlungsgrad A (vgl. Tabelle 10) empfohlen, die Magnifikation und computergestützte Chromoendoskopie zur Primärdiagnostik und Verbesserung der Detektionsrate von Magenkarzinomen einzusetzen (5). Dies ist eine deutliche Änderung zur alten S3-Leitlinie von 2012. Dort wurde bisher, wie in Abbildung 11 gezeigt, eine routinemäßige Anwendung nicht empfohlen (39).

18.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	Der Einsatz neuer endoskopischer Verfahren (NBI, Chromoendoskopie, konfokale Lasermikroskopie) über eine Videoendoskopie hinaus in der Primärdiagnostik von Ösophagus- und Magenkarzinom ist routinemäßig nicht notwendig.
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Abbildung 11: Statement 18 aus der alten Fassung der S3-Leitlinie Magenkarzinom von 2012 (39)

In der alten Leitlinie von 2012 erfolgte die Abstimmung nur auf Grundlage des Expertenkonsens, da keine de-novo Literaturrecherche durchgeführt worden ist oder keine Studien zu dem Thema existierten. Mit der neuen Literaturrecherche durch die Doktorandin konnten bis Juni 2016 jedoch zwei MA, zwei RCTs und zwei Kohortenstudien gefunden werden, die das konventionelle WLI mit dem NBI verglichen haben. Zu den virtuellen Chromoendoskopie-Techniken anderer Hersteller (FICE, i-scan) gibt es bisher keine passenden Meta-Analysen und RCTs bezogen auf das Magenkarzinom, sodass hier nur das NBI-System berücksichtigt werden konnte. Die Studien, die für diese Schlüsselfrage mit in die Evidenztabelle aufgenommen wurden, wurden mit dem höchsten Evidenzlevel nach Oxford bewertet – mit geringer Abweichung, von 1a bis 1b (vgl. Kapitel 4.2.2.1). Nur eine MA wurde mit dem Level 2a bewertet. Somit dienen diese Studien als ausgezeichnete Evidenzgrundlage zur Entscheidungsfindung.

Ein Nachteil der Studien bestand jedoch darin, dass sie hauptsächlich in Asien, vor allem in Japan und China, durchgeführt worden sind. Daher ergibt sich in einem gewissen Maße die Frage der Übertragbarkeit dieser Studienergebnisse auf Europa bzw. Deutschland. In Asien ist die Inzidenz für Magenkarzinome deutlich höher als in Westeuropa, sodass es einfacher war Studienteilnehmer einzuschließen, da die dortigen Endoskopiker von höheren Fallzahlen profitierten (4). Für diese Schlüsselfrage spielt dies jedoch im Vergleich zum Erlernen der ESD-Technik (vgl. Kap. 5.2.3) eine eher geringere Rolle. Die Häufigkeit des Auftretens von Magenkarzinomen hat hier nicht zwingend eine Auswirkung auf die Anwendung des NBI-Verfahrens, da der Untersucher hierfür keine besondere Technik erlernen muss, sondern nur die Darstellung der Mukosa mittels virtueller Technik verändert wird (vgl.

Kap.2.2.1). Es gibt jedoch in anderen Studien von Dias-Silva et al. und Higashi et al. Hinweise dafür, dass die diagnostische Detektionsrate durch Training verbessert werden kann (40,41).

Durch die hohe Anzahl von Studienteilnehmern, die sich dadurch ergab, sind die Studien jedoch besonders repräsentativ.

Die Heterogenität der Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien, die in die MA eingeschlossen wurden, war teilweise relativ hoch, sodass hier auch die Betrachtung der gepoolten Ergebnisse kritisch bewertet werden sollte (vgl. Anhang 8.5). Gründe für die Heterogenität waren unter anderem Morphologie-Typen, Läsionsgrößen und Probengrößen, sowie auch die unterschiedliche Expertise der Endoskopiker.

Zum Vergleich wurde in der aktualisierten S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ von Dezember 2018 ebenfalls empfohlen die hochauflösende Videoendoskopie zum Nachweis von Neoplasien des oberen Gastrointestinaltraktes als Standardverfahren einzusetzen (vgl. Abb. 12), sowie auch die computergestützten Chromoendoskopieverfahren (vgl. Abb. 13) (42). Grundlage hierfür war eine de-novo Recherche mit einem Oxford Level of Evidence von 1b. Dies weist hier somit auch auf eine hohe Evidenz hin, die zur Änderung der Empfehlung zugunsten der virtuellen Chromoendoskopie führte.

6.3.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Die ÖGD mittels hochauflösender Videoendoskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Neoplasien des oberen Gastrointestinaltraktes und soll daher als Standardverfahren zur Diagnosestellung eingesetzt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Abbildung 12: Empfehlung zur hochauflösenden Videoendoskopie in der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ (42)

6.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad B	Die Chromoendoskopie oder die computergestützten digitalen (Filter-) Verfahren sollten zur Verbesserung der Detektion von Dysplasien/ Frühkarzinomen eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [76, 79-86]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Abbildung 13: neue Empfehlung zur computergestützten Chromoendoskopie in der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ (42)

Nicht berücksichtigt wurden allerdings die Kosten, die sich in der Anschaffung und auch Durchführung der virtuellen Endoskopie-Systeme ergeben könnten. Dieser Punkt könnte gegebenenfalls für gastroenterologische Praxen oder auch kleinere Krankenhäuser ein wirtschaftliches Problem darstellen. Da es sich bei Leitlinien allgemein nur um Handlungsempfehlungen und keine Richtlinien handelt, wird es wahrscheinlich dauern, bis dieses Verfahren deutschlandweit außerhalb endoskopischer Zentren eine breite Anwendung findet.

5.2.2 Diskussion zur Schlüsselfrage 2

Für die Schlüsselfrage 2 („Kann bei Verwendung von Chromoendoskopie eine Verbesserung der Detektion und Abgrenzbarkeit in der Primärdiagnostik erzielt werden?“) konnten insgesamt nur zwei Studien mit in die Evidenztabelle eingeschlossen werden. Ein Hauptgrund hierfür war der im Voraus festgelegte Zeitraum für die Veröffentlichung der Studien, denn hierzu wurden insgesamt nur wenige Studien nach 2012 durchgeführt. Die beiden eingeschlossenen Studien konnten nach Oxford mit dem Evidenzlevel 2b bewertet werden, da es sich um keine RCTs handelte, sondern um Kohortenstudien mit guten Referenzstandards (vgl. Kap.4.2.2.2). Dies führte trotzdem noch zu einer guten Evidenzgrundlage, obwohl hier nicht das Level 1 erreicht werden konnte. Die Ergebnisse für die CE waren an den festgelegten Endpunkten im Vergleich zum WLI (vgl. Kap.4.2.2.2) signifikant besser. Die Schlüsselfrage konnte somit zugunsten der CE beantwortet werden und wurde mit in die Empfehlung 18 in die neue S3-Leitlinie aufgenommen (vgl. Abb. 8). Diese Überlegenheit in der Darstellung und Detektion wird in der Abb. 14 veranschaulicht.

Hier wird deutlich sichtbar, dass sich mit Hilfe des Aufsprühens von Farbstoffen auf die Mukosa das Magenfrühkarzinom besser abgrenzen lässt.

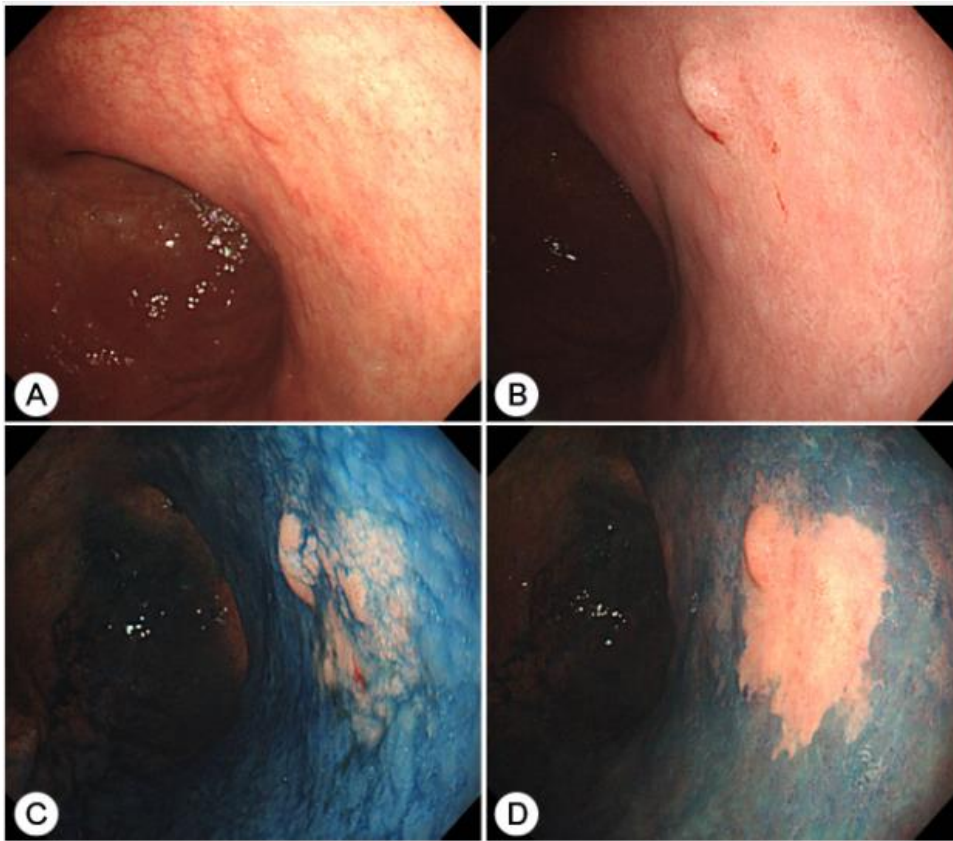


Abbildung 14:Chromoendoskopie eines differenzierten Adenokarzinom des Magens (42)

A: Eine kombinierte flache und erhöhte Läsion mit einer unklaren Grenze am Unterkörper des Magens; B: Endoskopische Sicht nach Aufsprühen der Essigsäure; C: endoskopische Sicht nach zusätzlichem Aufsprühen von Indigokarmin; D: Endoskopische Ansicht, nachdem die Läsion mit klarem Wasser gewaschen wurde.

Wie bereits auch bei der ersten Schlüsselfrage handelt es sich bei den eingeschlossenen Studien um Studien aus Asien (Korea und China), wodurch sich hier wieder die Frage stellt, inwiefern sich die Ergebnisse auf Deutschland übertragen lassen. Hier gilt das gleiche Argument wie für das NBI-Verfahren: nur die Darstellung der Mukosa wird durch die Färbung verändert und der Endoskopiker muss keine schwierige Technik erlernen.

Auch in der 2018 aktualisierten S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ wurde der Einsatz der CE empfohlen und in die Empfehlungen 6.4 und 6.5 mit starkem Konsens aufgenommen (vgl. Abb. 15) (42). Hier wurde auch eine de-novo-Literaturrecherche durchgeführt, die Studien eingeschlossen hat, die mit dem Evidenzlevel nach Oxford mit 2a und 1b bewertet werden konnten. So wird hier ebenfalls deutlich, dass eine

Übereinstimmung in der Evidenz, auch bezüglich der verschiedenen Entitäten, besteht.

6.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad B	Die Chromoendoskopie (Lugol´sche Lösung) oder die computergestützten digitalen (Filter-) Verfahren sollten bei Risiko-Patienten für ein Ösophaguskarzinom (= anamnestisch Plattenepithelkarzinom des Mundes/Nase/ Rachens / Bronchial-Systems, Ösophagus) eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2a	Literatur: [75-78]	
Konsensstärke	Starker Konsens (96 %)	

6.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad B	Die Chromoendoskopie oder die computergestützten digitalen (Filter-) Verfahren sollten zur Verbesserung der Detektion von Dysplasien/ Frühkarzinomen eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [76, 79-86]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Abbildung 15: Empfehlungen zur Chromoendoskopie in der 2018 aktualisierten S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ (42)

5.2.3 Diskussion zur Schlüsselfrage 3

Für die Schlüsselfrage 3 („Verbessert eine ESD im Vergleich zu einer EMR bei Patienten mit gesicherter Dysplasie oder Karzinomen die Prognose?“) konnten wie im Kap. 4.2.2.3 beschrieben, zwei große MA mit in die Evidenztabelle aufgenommen werden. Diese wurden von der Doktorandin jeweils mit dem Evidenzlevel 2a nach Oxford bewertet. Diese Einstufung entspricht einer guten Evidenz, die für die Empfehlung 42b der neuen S3-Leitlinie als Grundlage diene (vgl. Abb. 9). Die Ergebnisse an den festgelegten Endpunkten waren für die ESD signifikant besser, sodass diese Technik im Vergleich zur EMR in der neuen S3-Leitlinie empfohlen wird. Die Heterogenität der eingeschlossenen Studien war hier bezogen auf die en-bloc-Resektionsrate nur gering bis moderat, sodass die Ergebnisse gut zusammengefasst

werden konnten und die gepoolten Ergebnisse somit realistisch betrachtet werden konnten.

In der alten Fassung der S3-Leitlinie Magenkarzinom von 2012 gibt es noch keine konkrete Empfehlung zur Anwendung der ESD bzw. zur Überlegenheit der ESD gegenüber der EMR. Dort wurde zwar eine endoskopische Resektion von oberflächlichen Magenkarzinomen, die auf die Mukosa begrenzt sind und bestimmte Voraussetzungen erfüllen, schon empfohlen (vgl. Abb. 16), es wurde jedoch nicht konkret benannt, welche Technik dazu verwendet werden sollte. Lediglich gab es damals bereits im Hintergrundtext einen Hinweis darauf, dass dazu die ESD-Technik angewendet werden sollte (39).

42.	Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Oberflächliche Magenkarzinome, die auf die Mukosa begrenzt sind (T1a N0 M0), können unter Berücksichtigung folgender Kriterien mit einer endoskopischen Resektion behandelt werden (basierend auf der Japanischen Klassifikation der Magenkarzinome): <ul style="list-style-type: none"> · Läsionen von < 2 cm Größe in erhabenen Typen · Läsionen von < 1 cm Größe in flachen Typen · Histologischer Differenzierungsgrad: gut oder mäßig (G1/G2) · Keine makroskopische Ulzeration · Invasion begrenzt auf die Mukosa · Keine restliche invasive Erkrankung nach ER
Level of Evidence 2	Leitlinienadaptation (SIGN, KCE)(30)(154)
Abstimmung im Plenum	Konsens

Abbildung 16: Empfehlung zur endoskopischen Resektion aus der alten Fassung der S3-Leitlinie Magenkarzinom von 2012 (39)

Zudem beruhte die Empfehlung damals nur auf einer Leitlinienadaptation. In der neuen Leitlinie beruht sie jedoch auf einer de-novo-Recherche, die durch die Doktorandin durchgeführt worden ist. Dies steigert somit deutlich die Qualität der Leitlinie, da sie nun als Grundlage die neue Evidenz enthält.

Auch in der European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)-Leitlinie wird die ESD als Therapiemöglichkeit der ersten Wahl zur Behandlung der meisten oberflächlichen Neoplasien im Magen empfohlen (44).

In der 2018 aktualisierten S3-Leitlinie zum Ösophagus-Karzinom wird die ESD dagegen nicht konkret zur endoskopischen Resektion empfohlen. Hier wird nur im Hintergrundtext darauf hingewiesen, dass die ESD in Bezug auf die Resektion von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus hinsichtlich der en-bloc-Resektionsrate, kurativer Resektionsrate und Lokalrezidivrate überlegen ist, jedoch zum Barrett-Karzinom keine ausreichenden Daten vorliegen (42).

Auch in der 2019 aktualisierten S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom wird die ESD zur Polypentfernung im Kolon nicht empfohlen (45). Hier zeigten sich bessere Ergebnisse für die EMR oder der Zangen-/Schlingenabtragung. Von den Experten dieses Leitlinienteams wurde diskutiert, ob sich die ESD jedoch besser für das Abtragen von größeren Polypen eignet. Da es sich bei der vorhandenen Literatur zur Kolon-ESD allerdings meist um Studien aus Japan handelt und sich in den in Westeuropa durchgeführten Studien eine deutlich niedrigere R0-Rate herausstellte, wird für diese Indikation immer noch die EMR empfohlen (45).

Das Problem der Herkunft der Studien findet sich auch in den beiden eingeschlossenen MA für diese Schlüsselfrage wieder. Hier wurden hauptsächlich Studien aus Japan und Korea eingeschlossen und nur eine Studie aus Italien. Wie bereits im Kap. 5.2.1 beschrieben, profitieren die asiatischen Endoskopiker von höheren Fallzahlen, sowie einem daraus resultierenden besseren Training in der Durchführung der ESD-Technik. Daher stellt sich die Frage, ob die guten Ergebnisse in der R0-Resektion auf Westeuropa übertragen werden können. Die in die beiden MA eingeschlossene italienische Studie von Catalano et al. konnte jedoch zeigen, dass sich die Ergebnisse auch auf Westeuropa übertragen lassen (46). In diese Studie konnten 45 Patienten mit 48 verdächtigen Läsionen im Magen eingeschlossen werden. Davon wurden 36 Läsionen mit der EMR-Technik und 12 Läsionen mit der ESD-Technik reseziert. Es konnte eine signifikante Überlegenheit in der en-bloc-Resektionsrate für ESD (92%) versus EMR (72%) festgestellt werden. Auch wenn diese Studie eher klein ist, sind diese Ergebnisse mit den gepoolten Ergebnissen aus den asiatischen Studien vergleichbar (vgl. Anhang 8.5). In diesem Zusammenhang ist eine weitere Studie von Probst et al. aus Deutschland zu nennen, in der 111 Patienten mit frühem Ösophaguskarzinom, davon 24 Patienten mit Plattenepithelkarzinom (ESCC) und 87 Patienten mit Adenokarzinom (EAC), mit der ESD-Technik behandelt worden sind (47). Diese Studie konnte für die Evidenz der neuen S3-Leitlinie nicht berücksichtigt werden, da hier nur Studienteilnehmer mit frühen

Ösophaguskarzinomen eingeschlossen worden sind. Sie ist jedoch eine relevante Studie zur Durchführung der ESD-Technik in Deutschland, in der eine en-bloc-Resektionsrate von 95,4% in der EAC-Gruppe und 100% in der ESCC-Gruppe erzielt werden konnte, sowie eine R0-Resektionsrate von 83,9%, bzw. 91,7%.

Ein deutlicher Vorteil der ESD-Technik zeigt sich in der geringeren lokalen Rezidivrate im Vergleich zur EMR (1% vs. 6%; OR 0,10; 95% KI 0,06-0,18), sowie noch eindeutiger im Vergleich zur piece-meal-ER, bei der die lokale Rezidivrate bei 10-30% liegt (5,13,37).

Nachteile der ESD sind jedoch die deutlich längere Eingriffszeit (59,5 Min, 95% KI 16,8-102) und die höheren Perforationsraten (4% vs. 1%; OR 4,67; 95% KI 2,77-7,87) (5,13,37). „Blutung und Perforation sind typische Komplikationen nach endoskopischer Resektion von Magenfrühkarzinomen und können in der Regel endoskopisch bzw. konservativ behandelt werden“ (5). Daher wird auch in der neuen S3-Leitlinie empfohlen, die endoskopische Resektion nur in Zentren durchzuführen, die „über eine 24-Stunden-Rufbereitschaft für Notfall-Endoskopie verfügen. Aus denselben Gründen soll eine endoskopische Resektion ausschließlich unter stationären Bedingungen durchgeführt werden“ (5).

5.2.4 Diskussion zur Schlüsselfrage 4

Die Schlüsselfrage 4 („Verbessert eine Behandlung in endoskopischen Zentren durch Endoskopiker mit entsprechender Expertise in der endoskopischen Therapie die Prognose?“) konnte mithilfe der de-novo-Recherche nicht eindeutig beantwortet werden. Durch die systematische Suche in den beiden Datenbanken konnten keine Studien gefunden werden, die sich mit der Verbesserung der endoskopischen Therapie durch Training bzw. hohe Fallzahlen beschäftigten und den Kriterien der Tabelle 7 genügten. Ein Problem für die Suche zu dieser Schlüsselfrage stellte auch die nicht eindeutige Definition eines „endoskopischen Zentrums“ dar.

Wie in Abb. 10 aufgeführt, wird in der neuen S3-Leitlinie daher nach Expertenkonsens empfohlen, „[die] ER und ESD von Magenfrühkarzinomen [...] nur durch Endoskopiker mit Expertise in der endoskopischen Therapie von gastrointestinalen Frühkarzinomen [durchzuführen]“ (5). Grundlage für diese Empfehlung waren unter anderem Studien, die den festgelegten Einschlusskriterien für die de novo-Recherche nicht genügten,

wie zum einen die Studie von Tanaka et al. von 2007, in der gezeigt werden konnte, dass mit steigender Fallzahl an ESD-Eingriffen die Perforationsrate am Kolon von 20% auf 0% reduziert werden konnte (48). Da es sich hier jedoch um eine Studie handelt, die nur Patienten mit kolorektalen Neoplasien eingeschlossen hat und zudem vor 2012 veröffentlicht worden ist, konnte diese nicht als Evidenzgrundlage für die neue S3-Leitlinie dienen. Zum anderen konnten auch Yamamoto et al. bereits 2009 zeigen, dass man als „Anfänger“ für ESD-Eingriffe nach ca. 30 Prozeduren bei Magenfrühkarzinomen („Leitlinien-Kriterien“) unter Supervision eine en-bloc-Resektionsrate von über 93% und eine Komplikationsrate von unter 4,4% (2,2% Blutung bzw. 2,2% Perforation) erreichen kann (49). Zudem konnte auch in einer in Deutschland durchgeführten Studie von Probst et al. deutlich gezeigt werden, dass die Komplikationsrate mit steigender Fallzahl reduziert werden konnte, sowie die Eingriffsgeschwindigkeit erhöht worden ist (50).

Leider konnte jedoch bezüglich der Prognose keine eindeutige Aussage durch die Literatursuche getroffen werden.

Wie bereits im Kap. 5.2.4 erwähnt, sollte die ER allerdings nur in Zentren durchgeführt werden, die über eine 24h-Notfall-Endoskopie verfügen und in denen ein uneingeschränkter Zugriff zur Viszeralchirurgie besteht, um bei Komplikationen, wie beispielsweise Perforationen, schnell reagieren zu können (5).

In den neuen S3-Leitlinien zum Ösophaguskarzinom, wie auch zum Kolonkarzinom, gibt es keine solche Empfehlung, die die Behandlung nur in endoskopischen Zentren empfiehlt (42, 45).

5.2.5 Diskussion zur Schlüsselfrage 5

Die Schlüsselfrage 5 („Verbessert eine ESD nach erweiterten Kriterien im Vergleich zu den Leitlinien-Kriterien bei Patienten mit gesichertem Magenfrühkarzinom die Prognose?“) konnte zugunsten der erweiterten Kriterien beantwortet werden und führte zur Aufnahme dieser in das Statement 42b der neuen S3-Leitlinie Magenkarzinom (vgl. Abb. 9). Die Leitlinienkriterien zur endoskopischen Resektion wurden damals in den neunziger Jahren von der Japanese Gastric Cancer Association aufgrund der technischen Limitationen, die sich durch die EMR ergaben, entwickelt (51). Aufgrund einer Studie von Gotoda et. al. im Jahr 2000, in der 5265 EGC-Fälle

untersucht worden sind, konnte gezeigt werden, dass die Leitlinienkriterien für bestimmte Fälle zu eingeschränkt waren und unnötig viele Patienten chirurgisch behandelt worden sind – mit all den dadurch entstandenen Komplikationen (51). Daraufhin wurden in Japan die neuen erweiterten Kriterien erstellt, die sich für die ESD ergaben (51, 38). Nun stellte sich daher auch für Deutschland die Frage, ob diese erweiterten Kriterien übernommen werden sollten. Dazu wurde von Probst et al. eine Studie durchgeführt, die mit in die Evidenztabelle für die neue S3-Leitlinie Magenkarzinom aufgenommen worden ist. Wie in Kap. 4.2.2.4 beschrieben, gab es für die en-bloc Resektionsrate, sowie auch für die lokale Rezidivrate keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen (Leitlinien-Kriterien vs. erweiterte Kriterien). Auch das Langzeitüberleben war vergleichbar groß (13,2% vs. 18,4%, $p=0,58$) (38). Auf dieser Grundlage und aufgrund der guten Bewertung der Evidenz nach Oxford mit dem Evidenzlevel 2b- wurde die Entscheidung getroffen, diese erweiterten Kriterien aus Japan mit in die deutsche S3-Leitlinie Magenkarzinom aufzunehmen (vgl. Abb. 9).

Die ESGE hat diese Kriterien aus der japanischen Leitlinie auch komplett übernommen (44).

Zu dieser Schlüsselfrage muss jedoch noch angemerkt werden, dass keine systematische Suche erfolgte, da die Frage im Nachhinein auf der zweiten Konsensuskonferenz aufgeworfen wurde und nur eine Handsuche zu dem Thema erfolgte. Insgesamt handelt es sich bei der eingeschlossenen Literatur jedoch um eine nach Oxford gut bewertete Studie, die in einem deutschen Zentrum durchgeführt worden ist und somit in die neue S3-Leitlinie aufgenommen werden konnte.

Es sollten in Zukunft jedoch noch weitere Studien zu diesem Thema durchgeführt werden, um die erweiterten Resektionskriterien zu überprüfen und gegebenenfalls mit weiterer Evidenz zu untermauern oder zu widerlegen.

6 Zusammenfassung

Diese Dissertation entstand im Rahmen der Aktualisierung der S3-Leitlinie Magenkarzinom – „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“ unter der Koordination von [REDACTED]. Die Doktorandin erstellte die Evidenzgrundlage zu den fünf Schlüsselfragen zum Thema „Endoskopische Diagnostik und Therapie“ in Form von Evidenztabellen, die auf der Basis von systematischen Suchen in den großen Datenbanken PubMed und Central beruhen. Ziel war es, die höchste Evidenz zu den jeweiligen Fragestellungen zusammen zu fassen, um somit eine Entscheidungsgrundlage für die neuen Empfehlungen und Statements zu bilden. Insgesamt wurden zehn Studien in die Evidenztabellen eingeschlossen und nach den Oxford Level of Evidence-Kriterien von 2009 bewertet. Mithilfe der vorliegenden Evidenz ergaben sich einige wesentliche Änderungen für die neue Leitlinie.

Die erste damit verbundene Änderung ergibt sich mit der Empfehlung 18, in der empfohlen wird, die hochauflösende Videoendoskopie sowie Magnifikation und computergestützte Chromoendoskopie zur Verbesserung der Detektionsrate in der Primärdiagnostik einzusetzen (vgl. Abb. 8).

Des Weiteren gibt es eine deutliche Änderung in den Empfehlungen zur endoskopischen Resektion. Hier wird zum einen nun konkret die ESD-Technik empfohlen, da mit der Evidenz klar gezeigt werden konnte, dass dieses Verfahren bezüglich der en-bloc-Resektionsrate, R0-Resektionsrate und lokaler Rezidivrate signifikant überlegen ist. Zum anderen sind auch die erweiterten Resektionskriterien aus der japanischen Leitlinie mit aufgenommen worden, sodass die Indikation zur endoskopischen Resektion breiter gestellt werden kann (vgl. Abb. 9).

Nur die Frage, ob sich die Prognose durch eine Behandlung in endoskopischen Zentren bessert, konnte aufgrund fehlender Evidenz zu dem Thema nur nach Expertenkonsens beantwortet werden.

Die Resultate der vorliegenden Dissertation sind in vollem Umfang in die evidenzbasierten Empfehlungen und Statements der S3-Leitlinie Magenkarzinom eingeflossen. Somit ergaben sich einige wichtige Neuerungen, die nun jeder Arzt mit der Veröffentlichung der S3-Leitlinie nachvollziehen und in der ärztlichen Versorgung in Deutschland umsetzen kann.

7 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2013/2014 [Internet]. 11. Ausgabe. Berlin, 2017 [zitiert am 22.10.2018]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c16_magen.pdf;jsessionid=F7E44D210FC1C732E5B38708D4F1E140.2_cid372?__blob=publicationFile
2. World Health Organization. Cancer Key Facts, [Internet]. 12 September 2018 [zitiert am 22.10.2018]. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. World Health Organization. Cancer Fact Sheets, Stomach [Internet]. Februar 2019 [zitiert am 17.02.2019]. URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
4. Bray et al. 2018: "Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries". CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“ 2019 (Vorveröffentlichte Version, zur Begutachtung bei der AWMF eingereicht)
6. Behrens et al. 2015: „How safe is sedation in gastrointestinal endoscopy? A multicentre analysis of 388,404 endoscopies and analysis of data from prospective registries of complications managed by members of the Working Group of Leading Hospital Gastroenterologists (ALGK)". Z Gastroenterol 2015;51: 432-436.
7. Ang et al. 2015: "A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions." Eur J Gastroenterol Hepatol 27(12): 1473-1478.
8. Dutta et al. 2013: "Narrow band imaging versus white light gastroscopy in detecting potentially premalignant gastric lesions: a randomized prospective crossover study." Indian J Gastroenterol 32(1): 37-42.
9. Yu et al. 2015: "Magnifying narrow-band imaging endoscopy is superior in diagnosis of early gastric cancer". World J Gastroenterol 2015 August 14; 21(30): 9156-9162. DOI: 10.3748/wjg.v21.i30.9156
10. Yao 2013: "The endoscopic diagnosis of early gastric cancer". Annals of Gastroenterology (2013) 26, 11-22
11. Douglas Morgan, MD, MPH. Early gastric cancer: Treatment, natural history, and prognosis [Internet] last updated: Apr 24, 2018 [zitiert am 03.11.2018]. URL: https://www.uptodate.com/contents/early-gastric-cancer-treatment-natural-history-and-prognosis?search=early-gastric-cancer-treatment-natural-history-and-prognosis&source=search_result&selectedTitle=1~34&usage_type=default&display_rank=1
12. Japanese Gastric Cancer Association. 2017: "Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014" Gastric Cancer; 20(1): 1–19. doi: 10.1007/s10120-016-0622-4

13. Facciorusso et al. 2014: "Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis." World J Gastrointest Endosc 6(11): 555-563.
14. Naresh T Gunaratnam, MD Eugene Zolotarevsky, MD. Overview of endoscopic resection of gastrointestinal tumors [Internet] last updated February 2019 [zitiert am 17.02.2019]. URL: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-endoscopic-resection-of-gastrointestinal-tumors?sectionName=ENDOSCOPIC%20RESECTION%20TECHNIQUES&topicRef=16858&anchor=H10&source=see_link#H10
15. Manzeneder et al. 2017: „Endoskopische Diagnostik und Therapie von Ösophaguskarzinomen“ TumorDiagn und Ther 2017; 38: 486-490
16. Hünerbein M., Endoskopische Submukosadisektion [Internet] Letztes Update: 22.07.2011 [zitiert am 03.11.2018]. URL: http://www.prof-huenerbein.de/expertise_therapie_6.html
17. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. AWMF-Regelwerk Leitlinien, Einführung: Was sind Leitlinien? [Internet] [zitiert am 12.10.2018]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/einfuehrung.html>
18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. AWMF-Regelwerk Leitlinien: Stufenklassifikation [Internet] [zitiert am 12.10.2018]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/postufenklassifikation.html>
19. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Die AWMF ist das Netzwerk der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland [Internet]. [zitiert am 12.10.2018]. URL: <https://www.awmf.org/die-awmf.html>
20. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Leitlinienprogramm Onkologie [Internet] zuletzt aktualisiert am: 12.10.2017. [zitiert am 12.10.2018]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/programm/informationen-zum-leitlinienprogramm/>
21. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) [Internet] [zitiert am 12.05.2018]. URL: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
22. Schuetz et al. 2010: „Qualität diagnostischer Genauigkeitsstudien: QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies included in Systematic Reviews)“. Fortschr Röntgenstr; 182(11): 939-942. DOI: 10.1055/s-0029-1245723
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Healthcare Improvement Scotland. SIGN - Critical appraisal notes and checklists [Internet]. [zitiert am 08.09.2018]. URL: <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>
24. Raum Dr. E., Perleth PD Dr. M. Methoden der Metaanalyse von diagnostischen Genauigkeitsstudien. Köln: DAHTA@DIMDI; 2003.

25. Knippschild et al. 2015: „Heterogenität in Meta-Analysen – kein Vergleich von Äpfeln und Birnen erlaubt“. Deutscher Ärzte-Verlag; 31 (3). [Internet]. [zitiert am 10.09.2018]. URL: https://www.uni-wh.de/fileadmin/user_upload/03_G/07_Humanmedizin/05_Institute/IMBE/29_-_Heterogenitaet_in_Metaanalysen.pdf
26. Weiß, Basiswissen Medizinische Statistik, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. DOI 10.1007/978-3-642-34261-5, 6.
27. Definition of diagnostic accuracy [Internet] [zitiert am 13.05.2018]. URL: <https://hbg.cochrane.org/sites/hbg.cochrane.org/files/public/uploads/Definition%20of%20diagnostic%20accuracy%20Giovanni%20Casazza.pdf>
28. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Formale Konsensfindungstechniken [Internet] [zitiert am 13.05.2018]. URL: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-Regelwerk/Anhaenge/Anhang_08_Formale_Konsensfindungstechniken.pdf
29. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. AWMF-Regelwerk Leitlinien: Graduierung der Empfehlungen [Internet]. [zitiert am 13.05.2018]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-graduierung-der-empfehlungen.html>
30. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. AWMF-Regelwerk Leitlinien: Strukturierte Konsensfindung [Internet]. [zitiert am 13.05.2018]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-strukturierte-konsensfindung.html>
31. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. AWMF-Regelwerk Leitlinien: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten [Internet]. [zitiert am 12.05.2018]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-interessenkonflikte.html>
32. Hu et al. 2015: "Diagnostic performance of magnifying narrow-band imaging for early gastric cancer: A meta-analysis." *World J Gastroenterol* 21(25): 7884-7894.
33. Zhang et al. 2016: "Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis." *Gastric Cancer* 19(2): 543-552.
34. So et al. 2013: "Endoscopic tri-modal imaging improves detection of gastric intestinal metaplasia among a high-risk patient population in Singapore." *Dig Dis Sci* 58(12): 3566-3575.
35. Lee K. et al. 2010: "Acetic acid-indigo carmine chromoendoscopy for delineating early gastric cancers: its usefulness according to histological type." *BMC Gastroenterol* 10: 97.
36. Zhang, Guo et al. 2011: "Application of magnifying narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of early gastric cancer and precancerous lesion." *BMC Gastroenterol* 11: 135.

37. Park, Cho et al. 2011: "The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis." *Surg Endosc* 25(8): 2666-2677.
38. Probst, Schneider et al. 2017: "Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: are expanded resection criteria safe for Western patients?" *Endoscopy* 49(9): 855-865.
39. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“. AWMF-Register-Nummer (032-009OL). [Internet] [zitiert am 19.01.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009L_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastral_er_Uebergang_2012-abgelaufen.pdf
40. Dias-Silva D. et al. 2014: "The learning curve for narrow-band imaging in the diagnosis of precancerous gastric lesions by using Web-based video". *Gastrointest Endosc.* 2014;79:910–20; quiz 983.e1, 983.e4.
41. Higashi R et al. 2010: "Diagnostic accuracy of narrow-band imaging and pit pattern analysis significantly improved for less-experienced endoscopists after an expanded training program". *Gastrointest Endosc.* 2010;72:127–35.
42. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 2.0, 2018, AWMF Registernummer: 021/023OL [Internet] [zitiert am 19.01.2019] URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>
43. Lee et al. 2010: "Acetic acid-indigo carmine chromoendoscopy for delineating early gastric cancers: its usefulness according to histological type". *BMC Gastroenterology* 2010, 10:97. <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/10/97>
44. Pimentel-Nunes et al. 2015: "Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline". *Endoscopy*, 2015. 47(9): p. 829-54.
45. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL. [Internet] [zitiert am 09.02.2019] URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>
46. Catalano et al. 2009: "The modern treatment of early gastric cancer: our experience in an Italian cohort." *Surg Endosc* 23(7): 1581-1586.
47. Probst et al. 2015: "Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection" *Endoscopy.* 2015;47(2):113-21. doi:10.1055/s-0034-1391086
48. Tanaka et al. 2007: "Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: possibility of standardization" *Gastrointest Endosc,* 2007. 66(1): p. 100-7.
49. Yamamoto et al. 2009: "Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer performed by supervised residents: assessment of feasibility and learning curve". *Endoscopy,* 2009. 41(11): p. 923-8.

50. Probst et al. 2009: "Endoscopic submucosal dissection of early cancers, flat adenomas, and submucosal tumors in the gastrointestinal tract". Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. 7(2): p. 149-55.

51. Gotoda et al. 2000: "Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers". Gastric Cancer 2000; 3: 219 – 225

8 Anhang

8.1 Suchstrategien in Pubmed

8.1.1 Suchstrategie zur Schlüsselfrage 1

Schlüsselfrage 1: Kann bei Verwendung von NBI/FICE/i-scan eine Verbesserung der Detektion und Abgrenzbarkeit in der Primärdiagnostik erzielt werden?

Suchstrategie:

```
((("Stomach Neoplasms"[Mesh] OR ("gastric"[All fields] OR "stomach"[All fields] OR "gastroesophageal"[All Fields]) AND ("adenocarcinoma"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields] OR "tumor"[All fields])))
```

```
AND (("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "detection" OR "diagnostic"[All Fields]) OR ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms])))
```

```
AND (("optical imaging"[MeSH Terms] OR ("optical"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "optical imaging"[All Fields] OR ("autofluorescence"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "autofluorescence imaging"[All Fields]) OR "ai"[All Fields]) OR (magnification[All Fields] AND ("endoscopy"[MeSH Terms] OR "endoscopy"[All Fields])) OR (narrow[All Fields] AND ("Band"[Journal] OR "band"[All Fields])) OR ("narrow band imaging"[MeSH Terms] OR ("narrow"[All Fields] AND "band"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "narrow band imaging"[All Fields] OR ("narrowband"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "narrowband imaging"[All Fields]) OR imagings[All Fields] OR NBI[All Fields] OR FICE[All Fields] OR (flexible[All Fields] AND spectral[All Fields] AND ("Bildgebung"[Journal] OR "imaging"[All Fields]) AND ("colour"[All Fields] OR "color"[MeSH Terms] OR "color"[All Fields]) AND enhancement[All Fields]) OR i-scan[All Fields] OR ISCAN[All Fields])
```

```
AND ((Review[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])
```

```
AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2017/06/19"[PDAT])
```

```
AND "humans"[MeSH Terms]
```

```
AND (English[lang] OR German[lang])
```

```
AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))
```

Tabelle 12: Übersicht der Suchergebnisse zur Schlüsselfrage 1

Schlüsselfrage 1	
Datum und Anzahl der Treffer Pubmed	22.06.2016, 109 Treffer
Handsuche, Referenzen von Fachvertretern	4 Treffer
Anzahl Treffer	113

8.1.2 Suchstrategie zur Schlüsselfrage 2

Schlüsselfrage 2: Kann bei Verwendung von Chromoendoskopie eine Verbesserung der Detektion und Abgrenzbarkeit in der Primärdiagnostik erzielt werden?

Suchstrategie:

((("Stomach Neoplasms"[Mesh] OR (("gastric"[All fields] OR "stomach"[All fields] OR "gastrooesophageal"[All Fields]) AND ("adenocarcinoma"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields] OR "tumor"[All fields])))

AND (("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnostic"[All Fields]) OR ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR detection OR "diagnosis"[MeSH Terms])))

AND (chromoendoscopy[All Fields] OR cvc[All Fields]))

AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2017/06/16"[PDAT])

AND (Review[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])

Tabelle 13: Übersicht der Suchergebnisse zur Schlüsselfrage 2

Schlüsselfrage 2	
Datum und Anzahl der Treffer Pubmed	22.06.2016, 22Treffer
Handsuche, Referenzen von Fachvertretern	0 Treffer
Anzahl Treffer	22

8.1.3 Suchstrategie zur Schlüsselfrage 3

Schlüsselfrage 3: Verbessert eine ESD im Vergleich zu einer EMR bei Patienten mit gesicherter Dysplasie oder Karzinomen die Prognose?

Suchstrategie:

((("Stomach Neoplasms"[Mesh] OR (("gastric"[All fields] OR "stomach"[All fields] OR "gastrooesophageal"[All Fields]) AND ("adenocarcinoma"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields] OR "tumor"[All fields])))

AND (((("endoscopy"[MeSH Terms] OR "endoscopy"[All Fields] OR "endoscopic"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR ("endoscopic mucosal resection"[MeSH Terms] OR ("endoscopic"[All Fields] AND "mucosal"[All Fields] AND "resection"[All Fields]) OR "endoscopic mucosal resection"[All Fields] OR ("endoscopic"[All Fields] AND "submucosal"[All Fields] AND "dissection"[All Fields]) OR "endoscopic submucosal dissection"[All Fields]) OR ESD[All Fields] OR (("endoscopy"[MeSH Terms] OR "endoscopy"[All Fields] OR "endoscopic"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND (("endoscopic mucosal resection"[MeSH Terms] OR ("endoscopic"[All Fields] AND "mucosal"[All Fields] AND "resection"[All Fields]) OR "endoscopic mucosal resection"[All Fields]) OR "emr"[All Fields]))

AND (Review[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])

AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2017/06/16"[PDAT])

Tabelle 14: Übersicht der Suchergebnisse zur Schlüsselfrage 3

Schlüsselfrage 3	
Datum und Anzahl der Treffer Pubmed	22.06.2016, 89 Treffer
Handsuche, Referenzen von Fachvertretern	0 Treffer
Anzahl Treffer	89

8.1.4 Suchstrategie zur Schlüsselfrage 4

Schlüsselfrage 4: Verbessert eine Behandlung in endoskopischen Zentren durch Endoskopiker mit entsprechender Expertise in der endoskopischen Therapie die Prognose?

Suchstrategie:

((("Stomach Neoplasms"[Mesh] OR (("gastric"[All fields] OR "stomach"[All fields] OR "gastrooesophageal"[All Fields]) AND ("adenocarcinoma"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields] OR "tumor"[All fields])))

AND (("endoscopy"[MeSH Terms] OR "endoscopy"[All Fields] OR "endoscopic"[All Fields]) AND center[All Fields]))

AND (((("endoscopy"[MeSH Terms] OR "endoscopy"[All Fields] OR "endoscopic"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR ("endoscopic mucosal resection"[MeSH Terms] OR ("endoscopic"[All Fields] AND "mucosal"[All Fields] AND "resection"[All Fields]) OR "endoscopic mucosal resection"[All Fields] OR ("endoscopic"[All Fields] AND "submucosal"[All Fields] AND "dissection"[All Fields]) OR "endoscopic submucosal dissection"[All Fields]) OR ESD[All Fields] OR (("endoscopy"[MeSH Terms] OR "endoscopy"[All Fields] OR "endoscopic"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR ("endoscopic mucosal resection"[MeSH Terms] OR ("endoscopic"[All Fields] AND "mucosal"[All Fields] AND "resection"[All Fields]) OR "endoscopic mucosal resection"[All Fields]) OR "emr"[All Fields]))

AND (Review[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])

AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2017/06/16"[PDAT])

AND "humans"[MeSH Terms]

AND (English[lang] OR German[lang])

AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms])

Tabelle 15: Übersicht der Suchergebnisse zu Schlüsselfrage 4

Schlüsselfrage 4	
Datum und Anzahl der Treffer Pubmed	16.06.2016, 54 Treffer
Handsuche, Referenzen von Fachvertretern	0 Treffer
Anzahl Treffer	54

8.2 Evidenzlevel nach Oxford von 2009

Tabelle 16: Evidenzlevel nach Oxford von 2009 (21)

Level	Therapy/ Pre- vention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differenti al diagnosis / symptom prevalenc e study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses

Level	Therapy/ Pre-vention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differenti al diagnosis / symptom prevalenc e study	Economic and decision analyses
		a single population	clinical centre		
1c	All or none	All or none case series	Absolute SpPins and SnNouts	All or none case series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	“Outcomes” Research;	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research

Level	Therapy/ Pre- vention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differenti al diagnosis / symptom prevalenc e study	Economic and decision analyses
	Ecological studies				
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

Level	Therapy/ Pre- vention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differenti al diagnosis / symptom prevalenc e study	Economic and decision analyses
	on physiology , bench research or “first principles”	physiology, bench research or “first principles”	on physiology , bench research or “first principles”	on physiology , bench research or “first principles”	

Abkürzungen: SR Systematic Review; RCT Randomized Controlled Trial; CDR Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category); SpPins An “Absolute SpPin” is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis; SnNout An “Absolute SnNout” is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.


8.3 Quadas-Tool

The QUADAS tool

Item	Yes	No	Unclear
1. Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were selection criteria clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard of diagnosis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Did patients receive the same reference standard regardless of the index test result?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit replication of the test?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Were uninterpretable/ intermediate test results reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Were withdrawals from the study explained?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abbildung 17: QUADAS-Tool (20)

8.4 Quality checklist of SIGN

 SIGN	Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: <i>Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10 [cited 10 Sep 2012]</i>	
Study identification (<i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i>)		
Guideline topic:		Key Question No:
Before completing this checklist, consider: Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF YES complete the checklist.		
Checklist completed by:		
8.4.1.1 Section 1: Internal validity		
<i>In a well conducted systematic review:</i>		8.4.1.2 Does this study do it?
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> If no reject
1.2	A comprehensive literature search is carried out.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> If no reject
1.3	At least two people should have selected studies.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	At least two people should have extracted data.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The status of publication was not used as an inclusion criterion.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.6	The excluded studies are listed.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

1.7	The relevant characteristics of the included studies are provided.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
1.12	Conflicts of interest are declared.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review?	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.3	Notes:	

Tabelle 17: Quality checklist of SIGN (23)

8.5 Evidenztabellen

8.5.1 Evidenztafel zur Schlüsselfrage 1

a) Systematischer Review, Metaanalyse (MA), HTA (de novo Recherche)

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien,	(vergleichene Interventione n/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (CEBM Oxford)
MA	Hu (2015): World J Gastroenterol (4)*	Bis Feb 2014 PubMed, Embase, Web of Science, Ovid, Scopus, Cochrane Library Einschluss: 1) MENBI zur Diagnose EGC; 2) Zahlen zu TP, FP, TN, FN vorhanden; 3) Histopathologie wurde als Referenzstandard angewendet; 4) publiziert als Volltexte auf englisch Ausschluss: 1) kombinierte Untersuchungen für die Diagnose EGC 2) vorbestehendes Magenkarzinom; 3) nur hochgradige intraepitheliale Neoplasie; 4) hereditär diffuse Magenkarzinome	ME-NBI (n= 1995) Vs. WLI (n= 1076)	- Eingeschlossene Studien : 14, nur in 6 Studien Vergleich zu WLI - n=2171 - Ergebnisse : - ME-NBI: - Gepoolte Se : 0.86 (95%KI : 0.83-0.89) - Gepoolte Spe : 0.96 (95%KI 0.95-0.97) - Diagnostische OR : 102.75 (95%KI 48.14-219.32) - Area under ROC curve : 0.9623 - Gepoolte positive LR : 13.49 (95%KI 8.14-22.37) - Negative LR : 0.16 (95%CI 0.10-0.24) - WLI: - Gepoolte Se : 0.57 (95%KI 0.50-0.64) - Gepoolte Spe : 0.79 (95%KI 0.76-0.81)	- Qualität der Studien nach QUADAS ausgezeichnet - Heterogenität: - I ² = 75.4% für Se - I ² = 86.9% für Spe - I ² = 99.3% für diagnost. OR - I ² = 79% für positive LR - I ² = 73.6% für negative LR - keine Interessenskonflikte - Funnel plot zeigte keine signifikante Asymmetrie (p = 0,967), was darauf hindeutet, dass keine auffälligen Publikationsbias vorhanden waren - nur Studien aus Japan und China eingeschlossen	(6-19)	1a (ausgezeichnete Qualität der eingeschlossenen Studien, Abwertung aufgrund der erheblichen Heterogenität)

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien,	(verglichene Interventione n/ ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (CEBM Oxford)
MA	Zhang (2016) : Gastric Cancer (5) *	oder Rest-Karzinome ; 5) Übersichtsartikel, Fallberichte, Leitartikel, Kommentare, Leserbriefe, Zusammenfassungen	ME-NBI Vs. WLI	<ul style="list-style-type: none"> - Eigenschlossene Studien : 10, n=1724 - Ergebnisse : - ME-NBI : - Gepoolte Se : - 0.83 (95%KI : 0.79-0.87) - Gepoolte Spe : - 0.96 (95%KI : 0.95-0.97) - Diagnostische OR : - 88.83 (95%KI : 36.53-215.99) - Area under ROC curve : 0.96 - WLI : - Gepoolte Se : - 0.48 (95%KI : 0.39-0.57) - Gepoolte Spe : - 0.67 (95%KI : 0.62-0.7) - Diagnostische OR : - 2.10 (95%KI : 0.53-8.39) 	<ul style="list-style-type: none"> - Die Qualität und Verzerrung der Studien wurde mit QUADAS mit hoher Qualität bewertet (Score 10-14) - Heterogenität: - ME-NBI : - I2 = 79.8% für Se - I2= 89.3% für Spe - I2=75.8% für diagnost. OR - WLI : - I2=79.6% für Se, - I2=81.9% für Spe - I2=82.4 für diagnost. OR - Funnel plots : keine Publikationsbias 	(6, 7, 9, 11, 13-15, 17, 18, 20)	2a (fehlende Informationen zu eingeschlossenen Studien: Validierung von Kohortenstudien, konsekutive Rekrutierung, verblindete Erhebung des Referenztestis, Abwertung aufgrund wesentlicher Heterogenität)

Studie ntyp	Quelle	Untersuchte Studien,	(verglichene) Interventionen n/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (CEBM Oxford)
		<p>Ergebnis war kein Goldstandard für die Diagnosestellung; 2) Die statistischen Methoden waren ungeeignet; 3) die Daten waren unvollständig und die Zahlen für TP, TN, FP und FN konnten nicht ermittelt werden; 4) Daten zu den Beobachtungsparametern konnten nicht kombiniert werden; 5) nur der Abstract erhältlich </p>					
<p>CEBM-Oxford: https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford (Zugriff am 07.08.2017), Anlage A</p> <p>*Handsuche</p> <p>KI : Konfidenzintervall ; MA Metaanalyse ; OR Odds Ratio ; SR systematic review ; ME-NBI Magnifying endoscopy- narrow-band imaging ; EGC early gastric cancer ; TP true positive ; FP false positive ; TN true negative ; FN false negative ; WLI white light imaging ; QUADAS Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies ; Se Sensitivität ; Spe Spezifität ; LR likelihood ratio ; ESD endoscopic submucosa dissection</p>							

b) Einzelstudien |

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen n/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow- up	Endpunkte*	Ergebnisse / Effektschätzer **	Bemerkungen	Evidenzniveau (CEBM Oxford)
Ang (2015) : Eur J Gastroenterol Hepatol (1) RCT	<ul style="list-style-type: none"> - n = 579 - Januar 2012 to Oktober 2013 - HD-WLE : - Mittleres Alter : 62,3 J - männlich : 108 (45.8%) - NBI : - Mittleres Alter : 62,6 J - männlich : 128 (54.2%) - Einschluss: Patienten > 50 Jahre, die eine diagnostische obere gastrointestinale Endoskopie bekommen sollen - Ausschluss : aktive gastrointestinale Blutung ; Koagulopathie, die Biopsien ausschließt 	<ul style="list-style-type: none"> - HD-WLE (n=293) - versus - NBI (second generation) (n=286) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nachweis IM 2. Nachweis FGL 3. Nachweist GC 	<p>Zu 1. : IM nachgewiesen bei 22/286 Patienten (7.7%) mit HD-WLE und bei 52/293 Patienten (17.7%) mit NBI, (P<0.001)</p> <p>RR : 2.31 (95%KI 1.44-3.70)</p> <p>Se : NBI : 92.3% (95%KI 80.6-97.5%), HD-WLE : 59.1% (95%KI 36.7-78.5%)</p> <p>Spe : NBI 94.3% (95%KI 85.3-98.2%), HD-WLE : 98.6% (95%KI 91.2-99.9%)</p> <p>PPV : NBI : 92.3%(95%KI 80.6-97.5%), HD-WLE : 92.9%(95%KI 64.2-99.6%)</p> <p>NPV : NBI : 94.3%(95%KI 85.3-98.2%), HD-WLE : 88.5%(95%KI 78.7-94.3%)</p> <p>Diagnostische Genauigkeit : NBI : 93.4%(95%KI 87.5%-97.1%), HD-WLE : 89.1%(95%KI 80.9-94.7%)</p> <p>Zu 2. : FGL nachgewiesen bei 83/286 (29%) Patienten mit HD-WLE und 119/293 (40.6%) mit NBI, (P=0.003)</p> <p>Zu 3. : GC entdeckt bei 7/286 (2.4%) and 3/293 Patienten (1%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Randomisierung : Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1: 1 in Blöcken von 20 randomisiert und entweder NBI oder HD-WLE zugeordnet. - Verblindung : Die individuelle Zufallssequenz wurde in einem undurchsichtigen Umschlag von einem unabhängigen Forschungsassistenten bewahrt, der nicht an dieser Studie beteiligt war. Sobald die Einwilligung eingeholt wurde, hat der wissenschaftliche Mitarbeiter dem verantwortlichen Endoskopiker unmittelbar vor dem Eingriff die zugewiesene bildgebende Technik (NBI oder HD-WLE) offen gelegt - Zahl der gefundenen Magenkarzinome sehr gering - Keine Interessenskonflikte 	1b

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventione n/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow- up	Endpunkte*	Ergebnisse / Effektschätzer **	Bemerkungen	Evidenzniveau (CEBM Oxford)
Dutta (2013) : Indian J Gastroenterol Hepatol (2) Randomisiert e prospektive Crossover- Studie	- n = 200 - Januar 2009 bis Juli 2009 - Mittleres Alter : 52.3 - männlich : 66% - Einschluss : Patienten > 45 Jahre mit Dyspepsie in Abwesenheit von Alarmsymptomen, keine vorherige	- WLG (n= 200) - versus - NBI (Evis Exera, GIF H- 180,Olympus) (n= 200)	1. Nachweis von prämaligen Läsionen	in HD-WLE und NBI, (P=0.189) Se : NBI : 100% (95%KI 31.0- 100%), HD-WLE : 28.6%(95%KI 5.1-69.7%) Spe : NBI : 80.9%(95%KI 72.3- 87.4%), HD-WLE : 78.9%(95%KI 67.8-87.1%) PPV : NBI : 12%(95%KI 3.2- 32.3%), HD-WLE : 11.1%(95%KI 1.9-36.1%). NPV : NBI : 100%(95%KI 95.1- 100%), HD-WLE : 92.3%(95%KI 82.2-97.1%) Diagnostische Genauigkeit : NBI : 81.4%(95%KI 73.1-87.9%), HD-WLE : 74.7%(95%KI 64.0- 83.6%)	- Randomisierung : Die Sequenz (WLG oder NBI zuerst) wurde durch Block- Randomisierung bestimmt. Die Blöcke enthielten 4 oder 6 Patienten in zufälliger Reihenfolge. Die Randomisierung wurde nach Erhalt der Einverständniserklärung durchgeführt. Die Zuordnung wurde unter Verwendung von fortlaufend nummerierten undurchsichtigen versiegelten Umschlägen verdeckt. - Verblindung : Die Studienteilnehmer unterzogen sich einer	1b

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen n/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow- up	Endpunkte*	Ergebnisse / Effektschätzer **	Bemerkungen	Evidenzniveau (CEBM Oxford)
	Gastroskopie				<p>Magensleimhautuntersuchung mit WLG und NBI in derselben Sitzung durch zwei verschiedene Endoskopiker, die gegenseitig bezüglich ihrer Funde verblindet waren. Um eine Verblindung zu ermöglichen und eine Konsultation zu vermeiden, wenn ein Endoskopiker die Prozedur durchführte, musste der andere in einem anderen Raum warten und umgekehrt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Interessenskonflikte - Finanzierung : Die Studie wurde unterstützt durch das Christian Medical College, Vellore, India 	
So (2013) : Dig Dis Sci (3) Prospektive randomisierte doppelblinde cross-over Studie	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten : n = 64, WLE : n=32, AFI-NBI : n=32 - Juli 2007 bis November 2007 - Mittleres Alter : 61 - männlich : 29 (45%) - ethnischer Ursprung : China - Einschluss: > 50 Jahre alt, mit Dyspepsie - Ausschluss : in der Vorgeschichte Magenkarzinome, Operationen am 	- WLE versus - AFI-NBI	<p>1. Nachweis IM 2. Nachweis mucosaler Atrophie</p>	<p>Zu 1 : Se : AFI-NBI : 68%, WLE : 34%, p=0,011 Spe : AFI-NBI : 23%, WLE : 65% PPV : AFI-NBI : 57%, WLE : 59% NPV : AFI-NBI : 33%, WLE : 41% Diagnostische Genauigkeit: AFI- NBI : 50%, WLE : 47% Zu 2 : Se : AFI-NBI : 32%, WLE : 13%, p=0,100 Spe : AFI-NBI : 79%, WLE : 88% PPV : AFI-NBI : 57%, WLE :</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Randomisierung : Sequenz generiert durch eine Computer-Software - Verblindung : Beide Endoskopiker hatten dieselbe klinische Information, aber waren jeweils nicht über die Funde des anderen informiert, sowie auch nicht anwesend während der Untersuchung des anderen - Keine Interessenskonflikte - Kombination von AFI mit NBI 	1b (aufgrund kleiner Studiengröße)

Quelle/ Studientyp	Population	(vergleichene) Interventionen n/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow- up	Endpunkte*	Ergebnisse / Effektschätzer **	Bemerkungen	Evidenzniveau (CEBM Oxford)
	Magen, Leberzirrhose, Koagulopathie, Therapie mit Coumarin- Derivaten, gastro- intestinale Blutungen			59% NPV : AFI-NBI : 33%, WLE : 41% Diagnostische Genauigkeit : AFI- NBI : 56%, WLE : 52%		
HD-WLE high definition white light endoscopy ; NBI narrowband imaging ; IM intestinale Metaplasie ; FGL focal gastric lesion ; RR Relatives Risiko ; Se Sensitivität ; Spe Spezifität ; PPV Positiver prädiktiver Wert ; NPV Negativ prädiktiver Wert ; GC gastric cancer ; AFI-NBI autofluorescence imaging- narrowband imaging						

Quellen:

- 1.(Ang, Pittayanon et al. 2015) Ang, T. L., et al. (2015). "A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions." *Eur J Gastroenterol Hepatol* 27(12): 1473-1478.
2. (Dutta, Sajith et al. 2013) Dutta, A. K., et al. (2013). "Narrow band imaging versus white light gastroscopy in detecting potentially premalignant gastric lesions: a randomized prospective crossover study." *Indian J Gastroenterol* 32(1): 37-42.
- 3.(So, Rajnakova et al. 2013) So, J., et al. (2013). "Endoscopic tri-modal imaging improves detection of gastric intestinal metaplasia among a high-risk patient population in Singapore." *Dig Dis Sci* 58(12): 3566-3575.
4. (Hu, Lian et al. 2015) Hu, Y. Y., et al. (2015). "Diagnostic performance of magnifying narrow-band imaging for early gastric cancer: A meta-analysis." *World J Gastroenterol* 21(25): 7884-7894.
- 5.(Zhang, Wang et al. 2016) Zhang, Q., et al. (2016). "Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis." *Gastric Cancer* 19(2): 543-552.
6. Liu H, Wu J, Lin XC, Wei N, Lin W, Chang H, Du XM. Evaluating the diagnoses of gastric antral lesions using magnifying endoscopy with narrow-band imaging in a Chinese population. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1513-1519 [PMID: 24488235 DOI: 10.1007/s10620-014-3027-4]
- 7.Yao K, Doyama H, Gotoda T, Ishikawa H, Nagahama T, Yokoi C,Oda I, Machida H,Uchita K, Tabuchi M. Diagnostic performance and limitations of magnifying narrow-band imaging in screeningendoscopy of early gastric cancer: a prospective multicenter feasibility study. *Gastric Cancer* 2014; 17: 669-679 [PMID:24407989 DOI: 10.1007/s10120-013-0332-0]
8. Kanesaka T, Sekikawa A, Tsumura T, Maruo T, Osaki Y, Wakasa T, Shintaku M, Yao K. Dense-type crypt opening seen on magnifying endoscopy with narrow-band imaging is a feature of gastric adenoma. *Dig Endosc* 2014; 26: 57-62 [PMID: 23560862 DOI: 10.1111/den.12076]
9. Tao G, Xing-Hua L, Ai-Ming Y, Wei-Xun Z, Fang Y, Xi W, Li-Yin W, Chong-Mei L, Gui-Jun F, Hui-Jun S, Dong-Sheng W, Yue L, Xiao-Qing L, Jia-Ming Q. Enhanced

magnifying endoscopy for differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy. *Gastric Cancer* 2014; 17: 122-129 [PMID: 23494118 DOI: 10.1007/s10120-013-0250-1]

10. Horiuchi H, Kaise M, Inomata H, Yoshida Y, Kato M, Toyozumi H, Goda K, Arakawa H, Ikegami M, Kushima R, Tajiri H. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging may help to predict neoplasia coexisting with gastric hyperplastic polyps. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 626-632 [PMID: 23451995 DOI: 10.3109/00365521.2013.773460]

11. Maki S, Yao K, Nagahama T, Beppu T, Hisabe T, Takaki Y, Hirai F, Matsui T, Tanabe H, Iwashita A. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging is useful in the differential diagnosis between low-grade adenoma and early cancer of superficial elevated gastric lesions. *Gastric Cancer* 2013; 16: 140-146 [PMID: 22592604 DOI: 10.1007/s10120-012-0160-7]

12. Miwa K, Doyama H, Ito R, Nakanishi H, Hirano K, Inagaki S, Tominaga K, Yoshida N, Takemura K, Yamada S, Kaneko Y, Katayanagi K, Kurumaya H, Okada T, Yamagishi M. Can magnifying endoscopy with narrow band imaging be useful for low grade adenomas in preoperative biopsy specimens? *Gastric Cancer* 2012; 15: 170-178 [PMID: 22407064 DOI: 10.1007/10120-011-0093-6]

13. Tsuji Y, Ohata K, Sekiguchi M, Ohno A, Ito T, Chiba H, Gunji T, Fukushima J, Yamamichi N, Fujishiro M, Matsushashi N, Koike K. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging helps determine the management of gastric adenomas. *Gastric Cancer* 2012; 15: 414-418 [PMID: 22252155 DOI: 10.1007/s10120-011-0133-2]

14. Li HY, Dai J, Xue HB, Zhao YJ, Chen XY, Gao YJ, Song Y, Ge ZZ, Li XB. Application of magnifying endoscopy with narrowband imaging in diagnosing gastric lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 1124-1132 [PMID: 23025977 DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.015]

15. Ezoe Y, Muto M, Uedo N, Doyama H, Yao K, Oda I, Kaneko K, Kawahara Y, Yokoi C, Sugiura Y, Ishikawa H, Takeuchi Y, Kaneko Y, Saito Y. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. *Gastroenterology* 2011; 141: 2017-2025.e3 [PMID: 21856268 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.08.007]

16. Nonaka K, Arai S, Ban S, Kitada H, Namoto M, Nagata K, Ochiai Y, Togawa O, Nakao M, Nishimura M, Ishikawa K, Sasaki Y, Kita H. Prospective study of the evaluation of the usefulness of tumor typing by narrow band imaging for the differential diagnosis of gastric adenoma and well-differentiated adenocarcinoma. *Dig Endosc* 2011; 23: 146-152 [PMID: 21429020 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01070.x]
17. Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, Minashi K, Yano T, Sano Y, Chiba T, Ohtsu A. Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for the differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 477-484 [PMID: 20189506 DOI: 10.1016/j.gie.2009.10.036]
18. Kato M, Kaise M, Yonezawa J, Toyozumi H, Yoshimura N, Yoshida Y, Kawamura M, Tajiri H. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging achieves superior accuracy in the differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 523-529 [PMID: 20598685 DOI: 10.1016/j.gie.2010.04.041]
19. Yao K, Iwashita A, Tanabe H, Nishimata N, Nagahama T, Maki S, Takaki Y, Hirai F, Hisabe T, Nishimura T, Matsui T. White opaque substance within superficial elevated gastric neoplasia as visualized by magnification endoscopy with narrow-band imaging: a new optical sign for differentiating between adenoma and carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 574-580 [PMID: 18656862 DOI:10.1016/j.gie.2008.04.011]
20. Fujiwara S, Yao K, Nagahama T, Uchita K, Kanemitsu T, Tsurumi K, et al. Can we accurately diagnose minute gastric cancers (B5 mm)? Chromoendoscopy (CE) vs magnifying endoscopy with narrow band imaging (M-NBI). *Gastric Cancer*. 2014.doi:10.1007/s10120-014-0399-2.

8.5.2 Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 2

Quelle/ Studientyp	Population	(vergleichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Endpunkte*	Ergebnisse / Effektschätzer	Bemerkungen	Evidenzniveau (CEBM Oxford)
Lee (2010) : BMC Gastroenterolo gy (1)* Prospektive Studie	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten (n = 141) - Läsionen (n = 151) - Jan 2007 bis Mai 2009 - 85 Männer, 56 Frauen - Mittleres Alter : 60 J - Einschluss: Patienten mit endoskopischer Diagnose EGC 	AI Chromoendoskopie Vs. Konventionelle Endoskopie	1. Grenzen- Bestimmung	Zu 1. - für differenzierte Adenokarzinome : AI Chromoendoskopie signifikant höher : 74/108 [68.5%] vs 97/108 [89.8%], P < 0.001 - für unendifferenzierte Adenokarzinome : kein Unterschied : 27/43 [62.8%] vs 30/43 [70.0%], P = 0.494	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Randomisierung - Keine Verblindung - Keine Interessenskonflikte - Unterstützt durch einen Zuschuss vom National R&D Program for Cancer Control, Ministry for Health, Welfare and Family affairs, Republic of Korea and Pusan National University Research Grant 	2b
Zhang (2011) : BMC Gastroenterolo gy (2)* Retrospektive Studie	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten (n = 122) - Jan 2008 bis Jan 2011 - 83 Männer, 39 Frauen - Mittleres Alter : 63.5 ± 14.1 J - Einschluss : Diagnose EGC oder präkanzeröse Läsion durch pathologische Ergebnisse - Ausschluss : vorbestehendes oder fortgeschrittenes 	Konventionelle Endoskopie (a) vs. NBI (b) vs. Chromoendoskopie (c)	1. Bildqualität 2. Diagnostische Genauigkeit 3. Sensitivität 4. Spezifität 5. Falsch Positive Rate 6. Falsch Negative Rate	ZU1 : - (b)+(c) signifikant überlegen zu (a) in Bezug auf Morphologie, Pit-Pattern und Blutkapillarbildung (P < 0.01) - (b) signifikant überlegen zu (c) in Bezug auf Blutkapillarbildung (P < 0.01). Zu 2. : - (a) 68.9%, (b):93.6%, (c) 91.3% Zu 3. : - (a) 95.1%, (b) 92.7%, (c) 88.6% Zu 4. : - (a) 63.1%, (b) 94.5%, (c) 93.2% Zu 5. :	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Randomisierung - Keine Verblindung - Keine Interessenskonflikte - subjektive Beurteilung der Bildqualität (beurteilt durch 2 Endoskopiker) 	2b

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Endpunkte*	Ergebnisse / Effektschätzer	Bemerkungen	Evidenzniveau (CEBM Oxford)
	Magenkarzinom, kürzlich aufgetretene gastrointestinale Blutungs- und Gerinnungsstörung en, schwere Komorbiditäten			- (a) 24.5%, (b) 5.7%, (c) 13.2% Zu 6. : - (a) 32.4%, (b) 6.9%, (c) 21.48%		

*Handsuche
CEBM-Oxford: https://www.essentialvidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford (Zugriff am 29.09.2017), Anlage A
AI Chromoendoskopie : Chromoendoskopie mit Indigocarmin Farbstoff plus Essigsäure ; EGC early gastric cancer ; J Jahre ;

Quellen:

1. Lee, Kim et al. 2010: "Acetic acid-indigo carmine chromoendoscopy for delineating early gastric cancers: its usefulness according to histological type." *BMC Gastroenterol* 10: 97.
2. Zhang, Guo et al. 2011: "Application of magnifying narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of early gastric cancer and precancerous lesion." *BMC Gastroenterol* 11: 135.

8.5.3 Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 3

Studien- typ	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (CEBM Oxford)
MA*	Facciorusso (2014) World J Gastrointest Endosc. (1)	Bis April 2014 PubMed, Embase, Google Scholar, Cochrane library und Handsuche Einschluss: 1) Schlüsselwörter: "EMR", "ESD", "endoscopic mucosal resection", "endo scopic submucosal dissection" and "early gastric cancer"; 2) englische Sprache Ausschluss: 1) kein Vergleich zwischen EMR und ESD; β) Fallberichte	ESD (n=1916) vs. EMR (n=2412)	<ul style="list-style-type: none"> - eingeschlossen: 10 retrospektive Fall-Kontroll-Studien - Länder: Süd-Korea, Italien, Japan - n=4328 - Ergebnisse: - 1. en bloc Resektionsrate: signifikant höher für ESD : OR : 9.69 (95% KI : 7.74-12.13), P<0.001 - 2. Histologisch vollständige Resektionsrate: Signifikant höher für ESD : OR = 5.66 (95%CI : 2.92-10.96), P<0.001 - 3. Rezidivrate: signifikant geringer nach ESD : OR = 0.09 (95%KI :0.05-0.17), P<0.001 - 4. Perforationsrate: signifikant höher nach ESD : OR = 4.67 (95%KI 2.77-7.87), P<0.001 - 5. Blutungsrate: Nicht signifikant höher nach ESD: OR = 1.49 (95%KI : 0.6-3.71), P = 0.39 	<ul style="list-style-type: none"> - Nur retrospektive, nicht randomisierte Studien - Schätzung des Gesamtüberlebens nicht möglich aufgrund fehlender Langzeitergebnisse - Die meisten Artikel stammen aus Ostasien, in denen hochgradig erfahrene interventionelle Endoskopiker in großen Zentren mit mehr EGC-Patienten umgehen - Keine Verblindung - Heterogenität: Zu 1: keine (P=0.15, I2= 34%) Zu 2: hoch (P<0.001, I2=92%) Zu 3: gering (P = 0.21, I2=29%) Zu 4: gering (P= 0.14, I2 = 36%) Zu 5: hoch (P=0.007, I2=72%) - Publikationsbias : Zu 1.: nein (P = 0.34) Zu 2.: ja (P = 0.01) Zu 3.: nein (P = 0.11) Zu 4.: nein (P = 0.14) Zu 5.: nein (P = 0.09) 	(2-11)	2a

Studien- typ	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (CEBM Oxford)
SR/MA*	Park (2011) Surg Endosc (12)	Januar 1990 bis April 2010 MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials Einschluss: (1) Studien über EGC oder Adenokarzinom e, (2) Vergleich ESD mit EMR (3) mindestens einer von folgenden Endpunkten beschrieben: en bloc-Resektion, komplette Resektion, kurative Resektion, Lokale Rezidive, Mortalität, Blutung, Perforation, Resektionszeit	ESD (n=1734) vs. EMR (n=2072)	<ul style="list-style-type: none"> - eingeschlossen: 12 Studien, 3 nicht simultane Kohortenstudien, 9 retrospektive Studien - n=3806 Läsionen - Länder: Japan, Korea, Italien - Ergebnisse: - 1. En bloc Resektionsrate: ESD signifikant höher (1055/1150, 91.7%) als EMR (882/1694, 52.1%) (OR = 8.43; 95% KI : 5.20–13.67) - 2. Komplette Resektionsrate: ESD signifikant höher (1287/1401, 91.9%) als EMR (679/1579, 43.0%) (OR = 8.54; 95% KI : 4.44–16.45) - 3. Kurative Resektionsrate: ESD signifikant überlegen (774/973, 79.5%), EMR (481/815, 59.0%) (OR = 3.28; 95%KI : 1.95–5.54) - 4. Lokale Rezidivrate: ESD signifikant geringer (13/1592, 0.82%) als EMR (93/1850, 5.03%) (RR = 0.13; 95% KI, 0.04–0.41) - 5. Blutungsrate: Erhöht bei ESD (116/1642, 7.06%), EMR (136/1919, 7.09%), nicht statistisch signifikant (RR = 1.22; 95% KI, 0.76–1.98) 	<ul style="list-style-type: none"> - Die Qualitätsbeurteilung erfolgte mit der « Quality checklist of SIGN » mit einer 2+ für alle eingeschlossenen Studien - Keine Randomisierung - Keine Verblindung - Nicht simultane Vergleichsgruppen in 75% der eingeschlossenen Studien: mögliche Selektionsbias - Keine Langzeit-Ergebnisse - Keine Interessenskonflikte - Heterogenität zu 1: moderat, p = 0.007; I2 = 60% zu 2: hoch, p = 0.00001; I2 = 83% zu 3: moderat, p = 0.01, I2 = 68% zu 4: keine, p = 0.06, I2 = 47% zu 5: keine, p = 0.04, I2 = 48% zu 6: keine, p = 0.16, I2 = 30% - Keine Publikationsbias 	(2-4, 7-9, 11, 13-17)	2a

Studien- typ	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (CEBM Oxford)
		Ausschluss : (1) nicht- originale Forschung ; (2) Tierversuche und präklinische Versuche ; (3) nur Abstrakt vorhanden ; (4) Wirksamkeit nicht spezifisch für ESD/EMR ; (5) Sprache nicht englisch oder koreanisch ; (6) Fallberichte		- 6. Perforationsrate : signifikant erhöht bei ESD (80/1762, 4.54%), EMR (21/2044, 1.03% ; RR = 3.58; 95% KI : 1.95–6.55)			
<p>CEBM-Oxford: https://www.essentialvidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford (Zugriff am 10.09.2017)</p> <p>*aus Handsuche ; KI Konfidenzintervall ; MA Metaanalyse; OR Odds Ratio ; RR Relatives Risiko ; SR systematischer Review ; EMR endoscopic mucosa resection ; ESD endoscopic submucosa dissection ; EGC early gastric cancer</p>							

Quellen:

1. Facciorusso, Antonino et al. 2014: "Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis." *World J Gastrointest Endosc* 6(11): 555-563.
2. Min, Lee et al. 2009: "Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) for treating early gastric cancer: comparison with endoscopic mucosal resection after circumferential precutting (EMR-P)." *Dig Liver Dis* 41(3): 201-209.
3. Oka, Tanaka et al. 2006: "Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer." *Gastrointest Endosc* 64(6): 877-883.
4. Catalano, Trecca et al. 2009: "The modern treatment of early gastric cancer: our experience in an Italian cohort." *Surg Endosc* 23(7): 1581-1586.
5. Odashima M et al. 2006: Improved curative resection rates of early gastric cancers by endoscopic mucosal resection (EMR) using endoscopic submucosal dissection method (ESD). *Gastrointest Endosc* 2006;63: AB187 [DOI: 10.1016/j.gie.2006.03.423]
6. Hoteya et al. 2007: The safety and efficacy of the endoscopic submucosal dissection for early gastric cancers, compared with conventional endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: AB358 [DOI: 10.1016/j.gie.2007.03.924]
7. Hoteya, Iizuka et al. 2010: "Clinical advantages of endoscopic submucosal dissection for gastric cancers in remnant stomach surpass conventional endoscopic mucosal resection." *Dig Endosc* 22(1): 17-20.
8. Nakamoto, Sakai et al. 2009: "Indications for the use of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer in Japan: a comparative study with endoscopic submucosal dissection." *Endoscopy* 41(9): 746-750.
9. Watanabe, Kume et al. 2010: "Gastric mucosal cancer smaller than 7mm can be treated with conventional endoscopic mucosal resection as effectively as with endoscopic submucosal dissection." *Hepatogastroenterology* 57(99-100): 668-673.
10. Tanabe, Ishido et al. 2014: "Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a retrospective comparison with conventional endoscopic resection in a single center." *Gastric Cancer* 17(1): 130-136.

11. Oda, Saito et al. 2006: "A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer." *Gastric Cancer* 9(4): 262-270.
12. Park, Cho et al. 2011: "The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis." *Surg Endosc* 25(8): 2666-2677.
13. Choi et al. 2006: "Endoscopic submucosal dissection for gastric tumors: complete resection rate, resection time, and complications in comparison with endoscopic mucosal resection after circumferential mucosal incision with a needle knife. *Korean J Gastrointest Endosc* 32:326–332
14. Shimura, Sasaki et al. 2007: "Advantages of endoscopic submucosal dissection over conventional endoscopic mucosal resection." *J Gastroenterol Hepatol* 22(6): 821-826.
15. Hirasaki, Kanzaki et al. 2008: "Treatment of gastric remnant cancer post distal gastrectomy by endoscopic submucosal dissection using an insulation-tipped diathermic knife." *World J Gastroenterol* 14(16): 2550-2555.
16. Hoteya, Iizuka et al. 2009: "Benefits of endoscopic submucosal dissection according to size and location of gastric neoplasm, compared with conventional mucosal resection." *J Gastroenterol Hepatol* 24(6): 1102-1106.
17. Yokoi, Gotoda et al. 2006: "Endoscopic submucosal dissection allows curative resection of locally recurrent early gastric cancer after prior endoscopic mucosal resection." *Gastrointest Endosc* 64(2): 212-218.

8.5.4 Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 5

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Endpunkte	Ergebnisse / Effektschätzer	Bemerkungen	Evidenzniveau (CEBM Oxford)
<p>Probst (2017) : Endoscopy (1)*</p> <p>Prospektive Single Center Studie in Deutschland</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl (n =179) mit 191 EGC - Januar 2005 bis September 2016 - 64% männlich, mittleres Alter 74,8J. - Einschluss : <ol style="list-style-type: none"> 1. endoskopische Diagnose EGC, 2. histologische Sicherung, entweder Leitlinien-Kriterien o. erweiterte Kriterien erfüllt, 3. ASA I-III, - Ausschluss: 1. vermutete Invasion in tiefe Submukosaschicht o. darüber hinaus, 2. Überschreiten der erw. Kriterien, 3. Begl. maligne Erkrankung 	<p>ESD nach Leitlinien-Kriterien (LL) (n= 53)</p> <p>vs.</p> <p>ESD nach erweiterten Kriterien (EW) (n=87)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. En-bloc Resektionsrate 2. R0-Resektionsrate 3. Lokale Rezidivrate 4. Langzeit-Überleben 	<p>Zu 1) LL : 98,4% EW : 89%, p=0,09</p> <p>Zu 2) LL : 90,2%, EW : 73,6%, p=0,02</p> <p>Zu 3) LL : 0%, EW : 4,8%, p=0,06</p> <p>Zu 4) LL : 13,2%, EW : 18,4%, p=0,58</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Randomisierung und Strukturgleichheit - Keine Verblindung - Keine Interessenkonflikte - Single center-Studie - Erste größere Studie an deutschen Patienten, sonst nur asiatische Studien vorhanden - Follow up nach 3 Jahren unter 80% 	2b-

*Handsuche ; EGC early gastric cancer ; ASA American Society of Anesthesiologists Klassifikation; ESD Endoskopische Submukosa Dissektion ; J Jahre

Quellen:

1. Probst, Schneider et al. 2017: "Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: are expanded resection criteria safe for Western patients?"
Endoscopy 49(9): 855-865.

8.6 AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben

Erklärung von Interessen

(Titel, AWMF-Registernummer)

zu Händen (Leitlinienkoordinator)

Vorbemerkung

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe sind gehalten, die nachstehende Erklärung von Interessen auszufüllen. Die Erklärung wird gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Dies soll bereits zu Beginn des Leitlinienprojekts erfolgen bzw. zu dem Zeitpunkt, an dem die Mitglieder ihre Teilnahme am Leitlinienprojekt gegenüber dem Koordinator bestätigen. Bei länger andauernden Projekten ist eine Erneuerung der Erklärung einmal pro Jahr bis zum Abschluss der Leitlinienentwicklung, zumindest aber vor der Konsensfindung, erforderlich.

In der Erklärung sind alle Interessen aufzuführen, unabhängig davon, ob der/die Erklärende selbst darin einen thematischen Bezug zur Leitlinie oder einen Interessenskonflikt sieht oder nicht. Ob Interessenkonflikte bestehen und ob dadurch die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen speziellen Bereichen /Fragestellungen der Leitlinie das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch sekundäre Interessen beeinflusst sein könnte, ist durch einen Dritten zu bewerten und in der Leitliniengruppe zu diskutieren. Die Erklärung betrifft Interessen innerhalb des laufenden Jahres sowie der zurückliegenden 3 Jahre.

Die Originale der Erklärungen verbleiben vertraulich beim Leitlinienkoordinator. Die Inhalte der Erklärungen sind in der Langfassung der Leitlinie bzw. im Leitlinienreport in standardisierter Zusammenfassung offen darzulegen. Ergänzend sind das Verfahren der Sammlung und Bewertung der Erklärungen sowie die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten darzulegen.

1. Allgemeine Angaben

Arbeitgeber / Institution	
Position und Funktion der Institution	
Adresse	
E-Mail Adresse	
Telefonnummer	
Funktion in der Leitliniengruppe	
Zeitraum, auf den sich die Erklärung bezieht	

2. Direkte finanzielle Interessen

Hier werden entsprechend §139b SGB V finanzielle Beziehungen zu Unternehmen, Institutionen oder Interessenverbänden im Gesundheitswesen erfasst. Haben Sie oder

die Einrichtung, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor Zuwendungen erhalten von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), industriellen Interessenverbänden, kommerziell orientierten Auftragsinstituten, Versicherungen/Versicherungsträgern, oder von öffentlichen Geldgebern (z.B. Ministerien), Körperschaften/Einrichtungen der Selbstverwaltung, Stiftungen, oder anderen Geldgebern? Machen Sie bitte in folgender Tabelle zu allen zutreffenden Aspekten konkrete Angaben.

Art der Beziehung/Tätigkeit	Name des/der Kooperationspartner/s	Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit (1)	Thema, Bezug zur Leitlinie (2)	Art der Zuwendung (3)	Höhe der Zuwendung (4)	Empfänger (5)
Berater-/Gutachtertätigkeit						
Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)						
Vortrags-/oder Schulungstätigkeit						
Autoren-/oder Coautorenschaft						
Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien						
Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) (6)						

1 Innerhalb des Erfassungszeitraums, d.h.im gegenwärtigen und den zurückliegenden 3 Jahren, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr)

2 Angabe des Themas (Freitext), zusätzlich Angabe einer Selbsteinschätzung des Bezugs zur Leitlinie: „Nein“ oder „Ja“

3 Honorar, Drittmittel, geldwerte Vorteile (z.B. Personal-oder Sachmittel; Reisekosten, Teilnahmegebühren, Bewirtung i.R. von Veranstaltungen), Verkaufslizenz

4 Bitte Schwellenwerte angeben: a) < 1.000 €, b) < 5.000, c) < 10.000 €, d) < 50.000 €, e) < 100.000 €, f) > 100.000 €. Die Angaben beziehen sich auf die

Gesamtsumme der Zuwendungen für eine angegebene Tätigkeit über den Erfassungszeitraum, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr) . Diese Angaben werden vertraulich behandelt.

5 Bitte angeben: a) wenn Sie persönlich Empfänger der Zuwendung sind oder b) wenn es die Institution ist, für die Sie tätig sind und Sie innerhalb Ihrer Institution direkt entscheidungsverantwortlich für die Verwendung der Zuwendung/Mittel sind. Wenn Sie nicht direkt entscheidungsverantwortlich sind, sind keine Angaben erforderlich.

6 Angaben zu Mischfonds sind nicht erforderlich

3. Indirekte, Interessen

Hier werden persönliche Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen, „intellektuelle“, akademische, und wissenschaftliche Interessen oder Standpunkte sowie Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten/Einkommensquellen erfasst (für den Zeitraum des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor). Hierunter fallen auch solche, die indirekt mit finanziellen Interessen verbunden sein können.

- Sind oder waren Sie in Wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbänden, Institutionen der Selbstverwaltung, Patientenselbsthilfegruppen, Verbrauchervertretungen oder anderen Verbänden aktiv? Wenn ja, in welcher Funktion (z.B. Mandatsträger für diese/andere Leitlinien, Vorstand)?
- Können Sie Schwerpunkte Ihrer wissenschaftlichen und /oder klinischen Tätigkeiten benennen? Fühlen Sie sich bestimmten „Schulen“ zugehörig?
- Waren Sie an der inhaltlichen Gestaltung von Fortbildungen federführend beteiligt?
- Haben Sie persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft?

Machen Sie bitte in folgender Tabelle zu allen zutreffenden Aspekten konkrete Angaben.

Art der Beziehung/Tätigkeit	Namen / Schwerpunkte (bitte konkret benennen)	Zeitraum der Beziehung/ Tätigkeit (7)	Themenbezug zur Leitlinie (8)
Mitgliedschaft /Funktion in Interessenverbänden			
Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen			
Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten			
Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten			

Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft			
---	--	--	--

7 Innerhalb des Erfassungszeitraums, d.h. im gegenwärtigen und den zurückliegenden 3 Jahren, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr)

8 Angabe einer Selbsteinschätzung „Nein“ oder „Ja“

4. Sonstige Interessen

Ich erkläre hiermit nach bestem Wissen und Gewissen, dass ich alle mir derzeit bekannten Umstände aufgeführt habe, die gegebenenfalls zu einem persönlichen Interessenkonflikt bei der themenbezogenen Mitwirkung bei der Erstellung der Leitlinie führen können. Ich erkläre weiterhin, dass ich die Diskussion der Erklärungen anderer Mitglieder in der Leitliniengruppe absolut vertraulich behandeln werde. Ich bin darüber informiert, dass die Angaben in standardisierter Zusammenfassung mit der Leitlinie/in einem begleitenden Leitlinienreport veröffentlicht werden, und dass das vorliegende Formular vor der Einsicht unberechtigter Dritter geschützt aufbewahrt wird. Hiermit bin ich einverstanden.

Datum Unterschrift

8.7 Teilnahmebescheinigungen Konsensustreffen

JG|U UNIVERSITÄTS**medizin.**
MAINZ

I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Direktor: Univ.-Prof. Dr. P. R. Galle
Prof. Dr. Markus Möhler
Telefon: 06131-176076
Fax: 06131-176472
markus.moehler@unimedizin-mainz.de

Teilnahmebescheinigung

Frau/Herr: Rolfes Carolin

Wohnhaft: Obere Zahlbacher Str. 20, 55131 Mainz

wird die Teilnahme an der 1. Konsensus-Konferenz bestätigt.


Titel der Veranstaltung: 1. Konsensus-Konferenz S3-Leitlinie Magenkarzinom

Veranstaltungsort: NH Hotel Frankfurt Mörfelden Conference Center

Veranstaltungsbeginn: 01.09.2017 – 12.00 Uhr

Veranstaltungsende: 02.09.2017 – 15.00 Uhr

Veranstalter: Universitätsmedizin Mainz
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Prof. Dr. Markus Möhler
Langenbeckstraße 1
55101 Mainz

02.09.2017 

Prof. Dr. Markus Möhler

Teilnahmebescheinigung

Frau/Herr: Rolfes Carolin

Wohnhaft: Obere Zahlbacher Str. 20, 55131 Mainz

wird die Teilnahme an der 2. Konsensus-Konferenz bestätigt.

Titel der Veranstaltung: 2. Konsensus-Konferenz S3-Leitlinie Magenkarzinom

Veranstaltungsort: NH Hotel Frankfurt Mörfelden Conference Center

Veranstaltungsbeginn: 08.12.2017 – 12.00 Uhr

Veranstaltungsende: 09.12.2017 – 15.00 Uhr

Veranstalter: Universitätsmedizin Mainz
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Prof. Dr. Markus Möhler
Langenbeckstraße 1
55101 Mainz



09.12.2017

Prof. Dr. Markus Möhler

Danksagung

Zum Schluss möchte ich allen Personen danken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater [REDACTED], der es mir ermöglichte dieses Dissertationsthema anzufertigen und die Leitlinienarbeit kennen zu lernen. Er stand mir mit fachkundigen und motivierenden Ratschlägen zur Seite und hat mich in allen Schritten begleitet.

Ebenso möchte ich mich herzlich bei [REDACTED] als Zweitbetreuerin bedanken. Durch ihre epidemiologische Expertise, wertvollen Anregungen und mehrfachen Durchsichten meiner Arbeit konnte ich diese weiter verbessern und wichtige Gesichtspunkte berücksichtigen und einfließen lassen.

Des Weiteren danke ich meiner Mitdoktorandin [REDACTED] für ihre hilfreichen Tipps und das Beantworten all meiner Fragen, die ich ihr jederzeit stellen konnte.

Ich danke auch meinen lieben Korrekturleserinnen [REDACTED] und [REDACTED].

Besonders danken möchte ich auch meinen Eltern [REDACTED] und [REDACTED], die mir das Studium ermöglichten und mich während der ganzen Zeit unterstützt haben und mir Kraft gegeben haben.

Zudem bedanke ich mich bei meinem Freund [REDACTED], der mir mit viel Liebe immer motivierend zu Seite stand.