

Aus der 1. Medizinischen Klinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg – Universität Mainz

**Ätiologie, Risikofaktoren, Pathogenese, Screening und Prävention des
Magenkarzinoms –
Analyse für die Erstellung einer S3 – Leitlinie**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Georgia Koukli

aus Limassol, Zypern

Mainz, 2020

Widmung

Diese Promotionsarbeit ist meinen Eltern in großer Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	vi
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Tabellenverzeichnis.....	ix
1 Einleitung.....	1
1.1 Das Magenkarzinom.....	1
1.2 S3 – Leitlinien / AWMF.....	3
1.3 Zielsetzung der Arbeit.....	5
2 Literaturdiskussion.....	6
2.1 Bearbeitungsstrategien.....	6
2.1.1 Strategie 1 – De-novo-Literaturrecherche.....	6
2.1.2 Strategie 2 – Konsensusfindung.....	7
2.1.3 Strategie 3 – Leitlinienadaptation.....	8
2.2 Bewertung der ausgewählten Leitlinien.....	8
2.2.1 Deutsches Leitlinien Bewertungs-Instrument (DELBI).....	8
2.2.2 Bewertung der Evidenz.....	12
2.3 Graduierung der Evidenzen und Empfehlungen.....	13
2.3.1 Klassifizierung der Evidenzgrade.....	13
2.3.2 Klassifizierung der Empfehlungsgrade.....	19
3 Methodik.....	20
3.1 Zeitplan zur Erstellung der neuen S3-Leitlinie zum Magenkarzinom... ..	20
3.2 Arbeitsgruppen.....	20
3.3 Fragekatalog der Arbeitsgruppe 1.....	21
3.4 Diskussionspunkte zur Leitlinie.....	24
3.4.1 Diskussionspunkte zum Thema Risikofaktoren.....	24
3.4.2 Diskussionspunkte zum Thema Risikogruppen.....	24
3.4.3 Diskussionspunkte zum Thema Screening und Prävention....	25
4 Ergebnisse.....	26
4.1 Auswertung der Diskussionspunkte zum Thema "Risikofaktoren".....	26
4.2 Auswertung der Diskussionspunkte zum Thema "Risikogruppen".....	33

4.3 Auswertung der Diskussionspunkte zum Thema "Screening und Prävention".....	39
5 Diskussion.....	46
5.1 Studienlage zu den Risikofaktoren des Magenkarzinoms.....	46
5.1.1 Helicobacter Pylori als wesentlicher Risikofaktor für das Magenkarzinom.....	46
5.1.2 Helicobacter Pylori Eradikation.....	47
5.1.3 Weitere wichtige Risikofaktoren (Übergewicht und GERD) ...	48
5.2 Studienlage zu den Risikogruppen des Magenkarzinoms.....	52
5.2.1 Familiäres Risiko.....	52
5.2.2 Erbliche Form eines Magenkarzinoms.....	53
5.2.3 Der Nutzen einer psychosozialen Beratung.....	54
5.2.4 Das hereditäre diffuse Magenkarzinom.....	55
5.2.5 CDH1-Keimbahnmutationsträger und ihr klinisches Management.....	57
5.3 Studienlage zum Hereditären nonpolypösen Kolorektalen Karzinom (HNPCC).....	59
5.4 Studienlage zum Screening von Magenkarzinom.....	60
5.4.1 Serologisches Screening bei asymptomatischer Bevölkerung.....	60
5.4.2 Fortgeschrittene Atrophie und intestinale Metaplasie des Magens.....	62
5.4.3 Screening in Deutschland.....	63
5.4.4 Endoskopische Überwachung nach Magenresektion.....	64
5.5 Studienlage zur Prävention von Magenkarzinom.....	64
5.5.1 Protonenpumpeninhibitoren.....	64
5.5.2 ASS und NSAR.....	66
6 Zusammenfassung.....	68
7 Literaturverzeichnis.....	70
8 Anhang.....	78
Danksagung.....	xi

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology
AEG	Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs
AG	atrophic gastritis
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AGs	Arbeitsgruppe(n)
AHS	Alberta Health Services
ARS	Anti-Reflux-Operation
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin
BMI	Body Mass Index
BMJ	British Medical Journal
BSG	British Society of Gastroenterology
bzw.	Beziehungsweise
CCO(PGI)	Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative
CDH	Cadherin
COX	Cyclooxygenase
CTNNA1	α -E-Catenin Gen
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungs-Instrument
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DH	Department of Health
EAC	esophageal adenocarcinoma
EBV	Epstein-Barr Virus
ECL	Enterochromaffin-like
EGCA	early gastric cancer
EGD	Esophagogastroduodenoscopy
EHSg	European Helicobacter Study Group

EK	Expertenkonsens
EPIC	European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESSO	European Society of Surgical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
et al.	et alii bzw. et aliae (und andere)
FAP	Familial adenomatous polyposis
FIGC	familiäres intestinales Magenkarzinom
GAPPS	Gastrales Adenokarzinom mit proximaler Polypose
GC	Gastric Cancer
GCA	gastraler Kardiaadenokarzinom
GCC	gastric cardia adenocarcinoma
GERD	Gastroesophageal reflux disease
ggf.	gegebenenfalls
GNCC	gastric non-cardia adenocarcinoma
GCP	good clinical practice
HCC	hepatocellular carcinoma
HDGC	Hereditary diffuse gastric cancer
HNPCC	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer
HP	Helicobacter Pylori
HTA	Health Technology Assessment
H2RAs	Histamin-2-Antagonisten
IGCLC	International Gastric Cancer Linkage Consortium
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IL	Interleukin
IM	Intestinale Metaplasie
IRR	incidence rate ratio
KCE	Belgian Health Care Knowledge Center
Kr.	Kriterium

LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MA	Metaanalyse
MALT	Marginalzonen Lymphom
MAPS	Management of precancerous conditions and lesions in the stomach
Max. Zahl	maximal möglicher Punktzahl
Min. Zahl	minimal möglicher Punktzahl
MUTYH	mutY DNA glycosylase Gen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCGC	non-cardia gastric cancer
NET	Neuroendocrine tumor
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institute of Health
NIHDI	National Institute for Health and Disability Insurance
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OCD	Obsessive-Compulsive Disorder
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OLGA	Operative Link on Gastritis Assessment
OLGIM	Operative Link on Gastritis/Intestinal-Metaplasia Assessment
PG	Pepsinogen
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
SPED	Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva
SPG	Serumpepsinogen
SRCC	signet ring cell carcinoma
Tab.	Tabelle

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Ablaufschema zur Entwicklung von S3 – Leitlinien.....	4
--------	---	---

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Schema der Konsensstärke.....	7
Tab. 2	Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung.....	9
Tab. 3	Bewertung der Evidenz.....	12
Tab. 4a	Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 03/2009).	14
Tab. 4b	Anmerkungen zu Tabelle 4a.....	17
Tab. 5	PICO Schema zu den Schlüsselfragen der Arbeitsgruppe 1.....	21
Tab. 6	Evidenztafel zur Schlüsselfrage 1.....	27
Tab. 7	Evidenztafel zur Schlüsselfrage 2.....	29
Tab. 8	Evidenztafel zur Schlüsselfrage 3.....	30
Tab. 9	Evidenztafel zur Schlüsselfrage 5.....	32
Tab. 10	Evidenztafel zur Schlüsselfrage 6.....	33
Tab. 11	Evidenztafel zur Schlüsselfrage 7c.....	35
Tab. 12	Evidenztafel zur Schlüsselfrage 7e.....	36
Tab. 13	Evidenztafel zur Schlüsselfrage 8a.....	37
Tab. 14	Evidenztafel zur Schlüsselfrage 8b.....	38
Tab. 15	Evidenztafel zur Schlüsselfrage 10.....	40
Tab. 16	Evidenztafel zur Schlüsselfrage 11.....	41
Tab. 17	Evidenztafel zur Schlüsselfrage 13.....	42
Tab. 18	Evidenztafel zur Schlüsselfrage 14.....	44
Tab. 19	Evidenztafel zur Schlüsselfrage 15.....	45
Tab. 20	DELBI-Bewertung der NICE-Guideline "Capecitabine for the treatment of advanced gastric cancer", 2010.....	78
Tab. 21	DELBI-Bewertung der NICE-Guideline "Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer", 2010.....	79
Tab. 22	DELBI-Bewertung der CCOPGI-Guideline "Systemic therapy for advanced gastric cancer", 2014.....	80
Tab. 23	DELBI-Bewertung der ESGE-Guideline "Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS)", 2013.....	82

Tab. 24	DELBI-Bewertung der CCOPGI -Guideline "Neoadjuvant or Adjuvant Therapy for Resectable Gastric Cancer", 2011.....	83
Tab. 25	DELBI-Bewertung der KCE-Guideline "Clinical Practice Guidelines Upper Gastrointestinal Cancer", 2012.....	84
Tab. 26	DELBI-Bewertung der BSG-Guideline "Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer", 2011.....	85
Tab. 27	DELBI-Bewertung der NCCN-Guideline "Gastric Cancer", 2016....	87
Tab. 28	Bewertung der BSG-LL "The management of gastric polyps",10....	88
Tab. 29	Bewertung der Fitzgerald LL "Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research", 2010.....	89
Tab. 30	Bewertung der IKNL-Leitlinie "Gastric cancer", 2012.....	91
Tab. 31	Bewertung der ESMO-Leitlinie "Gastric cancer - Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", 2013.....	92
Tab. 32	Bewertung der ACR-Leitlinie "Resectable gastric cancer", 2014....	93
Tab. 33	Bewertung der AHS-Leitlinie "Gastric Cancer", 2016.....	94
Tab. 34	Bewertung der NICE-Leitlinie "Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy", 2016.....	96
Tab. 35	Tabelle mit einem Standardisiertem Domänenwert zur Domäne 1.	98
Tab. 36	Tabelle mit einem Standardisiertem Domänenwert zur Domäne 2.	100
Tab. 37	Tabelle mit einem Standardisiertem Domänenwert zur Domäne 3.	102
Tab. 38	Tabelle mit einem Standardisiertem Domänenwert zur Domäne 4.	104
Tab. 39	Tabelle mit einem Standardisiertem Domänenwert zur Domäne 5.	106
Tab. 40	Tabelle mit einem Standardisiertem Domänenwert zur Domäne 6.	107
Tab. 41	Tabelle mit einem Standardisiertem Domänenwert zur Domäne 7.	109

1 Einleitung

1.1 Das Magenkarzinom

Das Magenkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten Malignomen und Todesursachen durch Krebsleiden. Die Inzidenz von Magenkrebs ist je nach Region und Kultur sehr unterschiedlich [1]. Das Magenkarzinom tritt hauptsächlich im höheren Alter (> 60. Lebensjahr) auf. Trotzdem werden Karzinome des ösophagogastralen Übergangs (v.a. Kardia- und Barrett-Karzinome) zunehmend auch bei jungen Menschen diagnostiziert [1, 2].

Die Ursachen für die Entstehung eines Magenkarzinoms sind noch nicht gründlich bekannt. Es sind aber schon verschiedene Faktoren bekannt, die das Risiko für das Auftreten eines Magenkarzinoms bedeutsam erhöhen können. Zu diesen Risikofaktoren gehören beispielsweise die Typ-B-Gastritis durch dem Bakterium *Helicobacter Pylori* (HP), die Blutgruppe A als genetische Veranlagung sowie andere Krebs syndrome wie das hereditäre nicht polypöse Kolonkarzinom (HNPCC), das Li-Fraumeni-Syndrom und die familiäre adenomatöse Polypose (FAP) [1, 3]. Lebensgewohnheiten, wie beispielweise Vitaminarme und Nitrit-haltige Ernährung, geräuchertes Fleisch, Alkohol- und Nikotinabusus bzw. Umweltbedingungen spielen auch eine wichtige Rolle in der Ätiologie des Magenkarzinoms [1, 3].

Für das Magenkarzinom bestehen mehrere Klassifikationssysteme anhand von Histologie (WHO – Klassifikation), Histomorphologie und Wachstumsverhalten (Lauren), Wachstumsform der fortgeschrittenen Karzinome (Borrmann), Lokalisation und Klassifikation der Adenokarzinome des ösophagogastralen Überganges (Siewert) [1, 3]. Nach Lauren unterscheidet man den diffusen Typ vom intestinalen Typ, sowie einem Mischtyp der beiden Formen. Diese Klassifikation ist wichtig für die Therapie, denn das Magenkrebs vom diffusen Typ braucht einen größeren Sicherheitsabstand bei der Exzision [1]. Am häufigsten sind Magenkarzinome im Bereich von Antrum und Pylorus lokalisiert, gefolgt von Korpus, Fundus und Kardia [1]. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Antrum und Pylorus die typischen Stellen für eine HP-Besiedelung zeigen und eine langanhaltende Entzündung des Magens mit diesem Bakterium als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Magenkarzinoms gilt. Die Siewert – Klassifikation teilt die Karzinome anhand ihrer Lage in Bezug zum Ösophagus-Magen-Übergang in Ösophagus- (Barrett), Kardia- und Subkardiale Karzinome [1, 3].

In Frühstadien ist die klinische Präsentation von Magenkarzinomen sehr diskret und unspezifisch. Die Mehrheit der Patienten bleibt im Anfangsstadium asymptomatisch und die Diagnose wird dadurch erschwert. Erst spät beschreiben die Patienten Beschwerden wie beispielsweise Völle- und Druckgefühl bzw. anhaltende oder rezidivierende starke Schmerzen im Oberbauch. Weitere mögliche klinische Zeichen sind Anorexie, Dyspepsie, Widerwille gegen Fleisch, Übelkeit, Erbrechen, Gastrointestinale Blutungen, Schwäche, erhöhte Temperatur und Gewichtsabnahme [1, 3]. Magenkarzinome wachsen meist solitär und metastasieren früh auf

verschiedenen Wegen (lymphogen, per continuitatem, per contingentatem, hämatogen) [1]. Die Patienten haben in ca. 70% der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnose Lymphknotenmetastasen [1, 3]. Meist sind die intraperitonealen Lymphknoten direkt an der kleinen- und großen Magenkurvatur befallen (Kompartiment I), möglich ist aber auch eine Ausbreitung bis über die Lymphknoten im Bereich des Truncus coeliacus (Kompartiment II) und paraaortal/mesenterial (Kompartiment III) [3]. Supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen können auch auftreten und sie erscheinen als verhärteter Virchow-Lymphknoten bei der körperlichen Untersuchung des Patienten [1]. In vielen Fällen ist die Serosa infiltriert bzw. überschritten und die Patienten bereits in diesem Stadium (II-III) zeigen ein schlechtes 5-Jahres-Überleben mit einem hohen Risiko für ein Lokalrezidiv oder organische Fernmetastasen. Abtropfmetastasen eines Magenkarzinoms in den Ovarien (Krukenberg – Tumor) oder im Douglas-Raum sind auch möglich. Bei weit fortgeschrittenen Karzinomen mit Fernmetastasen können auch Symptome wie Ikterus, Aszites und Unterbauchbeschwerden verursacht werden [1,3, 4].

In den letzten Jahren hat sich die Kombination aus Anamnese, körperliche Untersuchung und Magenspiegelung sowie die Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen als spezifische Methode für die Diagnostik und Therapie von Magenkarzinomen erwiesen. Gastroskopie mit multiplen Biopsien aus dem verdächtigen Bereich ist bereits in frühen Stadien die Technik der Wahl für die Diagnose eines Magenkarzinoms [1, 3, 4]. Durch verschiedene Verfahren, wie beispielsweise die Feinnadelaspiration (FNA) / Zytologie lässt sich die Identifikation benigner und maligner Läsionen erkennen. Wenn ein Tumor diagnostiziert ist, muss mittels Endosonographie (EUS) noch dessen Ausbreitung (Staging) festgestellt werden. Endosonographie gilt heutzutage als gebräuchlichste Methode zur Einschätzung der Eindringtiefe des Tumors in die Magenwand, sowie der naheliegende Lymphknoten. Weitere Untersuchungen zur Feststellung vom Staging sind die Ultraschalluntersuchung, die Computertomographie des Abdomens/Beckens oder die Laparoskopie als sensitivste Methode zur Suche von Metastasen. Die exakte Einschätzung der Tumorausbreitung ist bedeutsam für die richtige Therapie [1, 3, 4].

Das wichtigste Behandlungsverfahren eines Magenkarzinoms ist die frühe Diagnostik. Die einzige kurative Therapiemöglichkeit ist eine operative Resektion mit einem Sicherheitsabstand [1, 3]. Um den Behandlungserfolg zu sichern, kommt je nach Krebsart noch eine Chemotherapie bzw. Strahlentherapie dazu. Eine chirurgische Resektion ist beispielsweise bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren nicht möglich. Solche Patienten werden oft durch ein multidisziplinäres Team betreut und behandelt [3]. Dieses Team sollte Spezialisten aus den Bereichen Chirurgie, innere Medizin, Radiologie, Strahlentherapie usw. enthalten. Im Stadium T1a, ist Mittel der Wahl die Lokale Abtragung bzw. die endoskopische Resektion, denn der Magenkarzinom ist auf die Schleimhaut begrenzt (Mucosakarzinom +/- Lymphknotenbefall) [1, 3, 4]. In den Stadien T1b, T2, T3 und T4, besteht eine Indikation zur Operation mit Lymphknotendisektion, da die endoskopische Abtragung nicht mehr möglich ist. Bei den Stadien T3 und T4 ist noch eine neoadjuvante Chemotherapie sinnvoll. Ziel dieser Therapie ist die Größe des Tumors vor der Operation so viel wie möglich zu verkleinern und die gesamte

Heilungsprognose bzw. das 5-Jahres-Überleben der Patienten zu bessern. In den inoperablen Magenkarzinomen ist eine kurative Behandlung nicht mehr möglich. Bei diesen Patienten ist eine palliative Therapie anzusetzen [1, 3, 4].

Medizinische S3 – Leitlinien enthalten die Empfehlungen zu den aktuellen Möglichkeiten und sind deswegen bei den Entscheidungen über die geeignete Therapie entscheidend [5].

1.2 S3-Leitlinien / AWMF

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), besteht aktuell aus 177 wissenschaftliche Fachgesellschaften aus allen Bereichen der Medizin und koordiniert seit 1995 die Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie durch die einzelnen wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften [8]. Sie berät über grundsätzliche und fächerübergreifende Angelegenheiten und Aufgaben, erarbeitet Empfehlungen und Resolutionen und vertritt diese gegenüber den damit befassten Institutionen, insbesondere auch im politischen Raum [8].

Das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) ist das gemeinsame Kompetenzzentrum von Bundesärztekammer (BÄK) und Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) für Qualität und Wissenstransfer im Gesundheitswesen und ist an der Entwicklung, Bewertung und Verbreitung von Versorgungsleitlinien und Patienteninformationen beteiligt [8].

Leitlinien sind laut AWMF „...systematisch entwickelte Aussagen, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergeben und den behandelnden Ärzten und ihren Patienten die Entscheidungsfindung für eine angemessene Versorgung in spezifischen klinischen Situationen erleichtern“ [9].

Sie stellen den nach einem definierten, transparent gemachten Vorgehen erzielten Konsens mehrerer Experten aus unterschiedlichen Fachbereichen und Arbeitsgruppen (möglichst unter Einbeziehung von Patienten und anderen Fachberufen des Gesundheitswesens) zu bestimmten ärztlichen Vorgehensweisen dar [10]. Sie sollen regelmäßig auf ihre Aktualität hin überprüft und ggf. fortgeschrieben werden. Sie sind im Gegensatz zu Richtlinien nicht bindend und müssen an den Einzelfall angepasst werden [10]. Leitlinien haben darüber hinaus die Aufgabe, das umfangreiche Wissen (wissenschaftliche Evidenz und Praxiserfahrung) zu speziellen Versorgungsproblemen explizit darzulegen, unter methodischen und klinischen Aspekten zu bewerten, gegensätzliche Standpunkte zu klären sowie unter Abwägung von Nutzen und Schaden das derzeitige Vorgehen der Wahl zu definieren [10].

Die AWMF teilt die Leitlinien mit einem Stufenklassifikationsschema in den Klassen S1-, S2e-, S2k- und S3-Leitlinien unter [10]. Die S1-Leitlinien wurden von nur einer

Expertengruppe im informellen Konsens erarbeitet. In diesen Fällen liegen keine Studien vor. Auf Stufe 2 finden sich 2 Untergruppen. Die S2e-Leitlinien sind evidenzbasiert auf Grund einer systematischen Literaturrecherche und -bewertung, nur anhand von wissenschaftlichen Publikationen, wobei die S2k-Leitlinien formal Konsensbasiert auf Grund einer strukturierten Konsensfindung sind. Die dritte und letzte Stufe enthält die S3-Leitlinien. In diesen Fällen werden sowohl die Forschungsevidenz als auch die klinische Expertenerfahrung berücksichtigt. Hierbei handelt es sich um die höchste Qualitätsstufe einer medizinischen Leitlinie und sie sind sowohl konsens- als auch evidenzbasiert [10].

Die AWMF hat einen klar strukturierten Plan für die Entwicklung der Leitlinien erstellt, auf dem auch die Arbeitsgruppen für die neuen S3-Leitlinien basierten. Der Ablauf ist in der Abbildung 1 schematisch dargestellt [11].



Abb. 1 AWMF – Ablaufschema zur Entwicklung von S3-Leitlinien [11]

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit sollte zur Präsentation der Evidenz im Rahmen der Aktualisierung der neuen S3-Richtlinie – "Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs" beitragen.

Wie bereits erwähnt, zählt das Magenkarzinom heutzutage weltweit zu den häufigsten bösartigen Tumorkrankheiten und tumorbedingten Todesursachen [12]. Das Bearbeiten bzw. die Bewertung von bereits bestehenden Leitlinien stellt einen wichtigen Parameter für die Erkenntnis der aktuellen Informationen im Bereich Diagnostik, Verlauf und Therapie von Magenkarzinome dar. Ziel dieser Dissertation war, verschiedene Leitlinien, zu oben genannten Themen, nach dem Deutsche Leitlinien Bewertungs-Instrument (DELBI) zu evaluieren und zu vergleichen. Die Ergebnisse dieser Arbeit dienten dann als methodische Grundlagen zur Formulierung von Empfehlungen in der aktualisierten konsens- und evidenzbasierten S3-Leitlinie zum Magenkarzinom.

Im Besonderen hat die Doktorandin das Thema der Arbeitsgruppe (AG) 1 des Leitlinienteams "Ätiologie, Risikofaktoren, Pathogenese, Screening und Prävention" erarbeitet. Die folgenden Fragen werden in den Mittelpunkt gestellt:

- **Risikofaktoren:** Ist das Bakterium *Helicobacter Pylori* ein wichtiger Risikofaktor? Die Hauptfrage ist die Eradikation, um die Inzidenz des Magenkrebses zu verringern.

Welche anderen Risikofaktoren spielen bei der Entstehung von Magenkrebs eine Rolle? Das Alter, ein niedriger sozioökonomischer Status, Tabakrauchen, Alkoholkonsum, eine familiäre Belastung, Vorerkrankungen (z.B. Anämie, GERD, HDGC) und Voroperationen, Leben in einer Hochrisikopopulation, Ernährungs- und Umweltfaktoren werden als unabhängige Faktoren untersucht.

- **Risikogruppen:** Sind Verwandte ersten Grades einem erhöhten Risiko ausgesetzt, an Magenkrebs zu erkranken? Magenkrebs ist auch eine genetisch bedingte Krankheit, obwohl die überwiegende Mehrheit der Magenkrebserkrankungen sporadisch ist (siehe Kapitel 5.2).

Inwiefern können Bevölkerungsgruppen mit einem erhöhten familiären Risiko von Screenings- und Präventionsmaßnahmen profitieren?

- **Screening und Prävention:** Sollte in Deutschland ein bevölkerungsbasiertes endoskopisches Screening zur Erkennung von Magenkrebs durchgeführt werden?

Wie können serologische und endoskopische Screenings Maßnahmen die Prognose beeinflussen?

Was ist das Risiko einer Langzeittherapie mit Protonenpumpeninhibitoren? Können ASS oder NSAR als Prophylaxe eingesetzt werden?

2 Literaturdiskussion

2.1 Bearbeitungsstrategien

Als systemisches Verfahren werden drei Strategien für die Bearbeitung der einzelnen Fragen und Statements innerhalb der behandelten Themen zur Wahl gestellt. Diese drei einzelnen Bearbeitungsstrategien sind:

- De-Novo-Literaturrecherche
- Konsensfindung
- Leitlinienadaptation

Je nach Bedarf und Thema wird separat entschieden, welche Strategie verwendet werden soll.

2.1.1 Strategie 1 – De Novo-Literaturrecherche

Die De Novo-Literaturrecherche basiert auf der Erstellung und Verarbeitung von Evidenzberichten zu speziellen Fragenstellungen. Diese Strategie ist erforderlich, wenn Unsicherheiten hinsichtlich der Antwort auf eine Frage bestehen. Diese Strategie wird auch angewendet, wenn eindeutige Änderungen am Inhalt der vorherigen Referenzleitlinien erforderlich sind oder wenn die Angabe einer früheren Evidenzstärke und eines Empfehlungsgrades nicht mehr ausreicht und eine Adaptation nicht als nützlich oder angemessen angesehen werden kann. Die systematische Literaturrecherche wird so durchgeführt, dass zunächst die Schlüsselwörter (Keywords) in den Arbeitsgruppen definiert werden und anschließend für jede einzelne Frage innerhalb der einzelnen Arbeitsgruppen eine gezielte Recherche durchgeführt wird. Nach der systematischen Literaturrecherche werden die Gründe für die Auswahl von Quellen angegeben und mit Hilfe strukturierter Bewertungsformulare auf ihre methodische Qualität überprüft. Nachdem der Koordinator die Abstracts geprüft hat, Doubletten von nicht in englischer oder deutscher Sprache erhältlichen Arbeiten und inhaltlich nicht evidenz-basierten Arbeiten ausgeschlossen hat, werden die potenziell relevanten Volltexte endgültig bestellt und über eine Literaturdatenbank mit pdf-Bibliothek und mit dem Literaturprogramm „Endnote“ den Experten zur Verfügung gestellt. Die Suchstrategie für die Leitlinie wurde in der Pubmed- und CENTRAL-Datenbanken durchgeführt.

2.1.2 Strategie 2 – Konsensusfindung

Unter dieser Strategie wird die Verarbeitung auf der Grundlage eines Konsensfindung, d.h. durch Vorlage des Wissensstands durch die Experten der Arbeitsgruppen und anschließende Entscheidung auf der Grundlage einer Einigung innerhalb der Leitliniengruppe verstanden. Diese Strategie wird angewendet, wenn sich herausstellt, dass der Inhalt eine gute klinische Praxis ist und eine systematische Bestimmung und Spezifikation der Evidenzstärke nicht indikativ oder zweckmäßig ist. Insbesondere entwickeln die Arbeitsgruppen einen Textvorschlag, der im endgültigen Konsensprozess formell vereinbart und mit dem Graduiierung GCP (good clinical practice) versehen wird. Dazu werden zunächst die Empfehlungen und Statements der Autoren in mehreren themenbezogenen Arbeitsgruppen nach den Regeln des nominalen Gruppenprozesses erörtert und gegebenenfalls modifiziert und vorabgestimmt. Die vorabgestimmten Empfehlungen werden dann als Vorschläge in das Plenum aufgenommen. Daran schließt sich eine Plenarsitzung an, bei der die zuvor in den Arbeitsgruppen abgetimmten Empfehlungen dem gesamten Expertengremium vorgestellt werden. Die endgültige Abstimmung findet im Plenum in Form einer strukturierten Konsenskonferenz statt. Dies basiert auf der vom amerikanischen NIH (National Institute of Health) entwickelten Methode, bei der die Empfehlungen zunächst dem Plenum vorgelegt werden. Der Leitlinienkoordinator, der das Meeting abhält, bietet dann die Möglichkeit für weitere Fragen. In der Plenarsitzung wird dann die Evidenzbasis geklärt und über die Empfehlungen und Ihre Graduiierung im Voraus abgestimmt. Wenn kein Konsens besteht, kann eine Plenardiskussion erforderlich sein, damit die Abstimmung endgültig stattfinden kann.

Tabelle 1 fasst die Formulierungen der Konsensstärke gemäß der prozentualen Übereinstimmung zusammen.

Tab. 1: Schema der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Die Empfehlungen werden auch im Rahmen von Konsenskonferenzen unter Verwendung formeller Konsensverfahren bewertet (siehe Kapitel 2.3). Der Empfehlungsgrad der evidenzbasierten Empfehlungen basiert auf der Stärke der Evidenz. Dies bedeutet, dass bei einem hohen Evidenzgrad eine starke Empfehlung

abgegeben wird. Abgesehen davon werden jedoch andere Kriterien berücksichtigt, die dazu führen können, dass die Stärke der Empfehlung nach oben oder unten abweicht. Solche Kriterien sind beispielsweise die Konsistenz der Studienergebnisse, als auch die klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken.

2.1.3 Strategie 3 – Leitlinienadaptation

Leitlinienadaptation bedeutet die Verarbeitung auf der Grundlage der Anpassung von Empfehlungen aus Leitlinien, die aktuell und methodisch hochwertig sind. Bei dieser Strategie wird bereits verarbeitetes medizinisches Wissen verwendet und durch internationale Richtlinienanpassung eine aktuelle Übersicht der Leitlinien erstellt [13].

Diese Strategie kann angewendet werden, wenn eine Empfehlung oder ein Statement mit Nennung der Evidenzstärke aus einer der Referenzleitlinien thematisch unverändert übernommen werden kann. Zu diesem Zweck werden nur Leitlinien verwendet, anhand derer die Entstehung der Aussagen, Empfehlungen und Graduierung nach den Anforderungen von DELBI (Deutsches Leitlinien Bewertungsinstrument) an sich oder in einem beigefügten Methodenbericht deutlich erkennbar ist. Die Einstufung (Graduierung) von Evidenz und Empfehlungen kann dabei nicht geändert werden [13].

Um mögliche Quellenrichtlinien zu finden, wurde eine Literaturrecherche in Form einer systematischen Leitliniensuche in den elektronischen Datenbanken Pubmed, und Cochrane mit verschiedenen Suchbegriffen und Filtern nach Haynes mit vorheriger Bestimmung der MESH-Terms (Medical Subject Headings) für die Keywords durchgeführt. Ein Kriterium für die Auswahl der Publikationen war Ersterscheinungs- oder Aktualisierungsdatum zwischen 2010 und 2015. Eine Handsuche (hauptsächlich über die Websites internationaler Fachgesellschaften und Richtlinienanbieter) wurde ebenfalls durchgeführt. Die gefundenen Leitlinien wurden gemäß den Anforderungen des DELBI bewertet, um ihre Qualität beurteilen zu können (s. Literaturdiskussion).

2.2 Bewertung der ausgewählten Leitlinien

2.2.1 Deutsches Leitlinien Bewertungs-Instrument (DELBI)

Das Deutsche Leitlinien Bewertungs-Instrument (DELBI) ist in einer Zusammenarbeit von AWMF und ÄZQ zur Beurteilung der methodologischen Qualität von Leitlinien entwickelt worden [7]. DELBI hat zum Ziel, alle Benutzer von Leitlinien dazu helfen, Leitlinien systematisch zu analysieren und zu bewerten. DELBI enthält 34 Kriterien zur Beurteilung der methodischen Qualität und Praktikabilität einer Leitlinie, die

insgesamt 8 Domänen zugeordnet sind, wobei jede Domäne eine getrennte Dimension der Leitlinien-Qualität abdeckt [7].

Die 1. Domäne "Geltungsbereich und Zweck" (Kriterien 1–3) bezieht sich auf das Gesamtziel einer Leitlinie, die behandelten medizinischen Fragen / Probleme und die Patienten-Zielgruppe [7]. Die 2. Domäne "Beteiligung von Interessengruppen" (Kriterien 4–7) bezieht sich darauf, in welchem Maße die Leitlinie die Sicht ihrer beabsichtigten Anwender und betroffenen Patienten verkörpert [7]. Die 3. Domäne "Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung" (Kriterien 8–14) bezieht sich auf das Verfahren, mit dem die Evidenz gesammelt und ausgewählt wurde, sowie auf die Methoden für die Formulierung, Begutachtung und Aktualisierung der Empfehlungen [7]. Die 4. Domäne "Klarheit und Gestaltung" (Kriterien 15–18) beschäftigt sich mit der Verständlichkeit und dem Format der Leitlinie [7]. Die Domäne 5. "Anwendbarkeit" (Kriterien 19–21) betrifft die wahrscheinlichen Auswirkungen der Anwendung einer Leitlinie bezüglich Organisation, Verhalten und Kosten [7]. Die 6. Domäne "Redaktionelle Unabhängigkeit" (Kriterien 22–23) befasst sich mit der Unabhängigkeit der Empfehlungen sowie mit der Offenlegung möglicher Interessenkonflikte seitens der Leitlinien-Entwicklungsgruppe [7]. Die 7. Domäne "Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem" (Kriterien 24–29) beschreibt zusätzliche Qualitätskriterien einer Leitlinie, die im deutschen Gesundheitswesen zur Anwendung kommen soll [7]. Die letzte und 8. Domäne "Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien" (Kriterien 30-34) wurde erst im 2008 hinzugefügt und bezieht sich auf das Verfahren, mit den bereits existierenden Leitlinien gesammelt, bewertet, ausgewählt und bei der Formulierung von Empfehlungen berücksichtigt wurden [7].

Bei der Bewertung einer Leitlinie wird jedes Kriterium innerhalb der einzelnen Domänen anhand einer 4-Punkte-Skala klassifiziert, die von 1 = "trifft überhaupt nicht zu" bis 4 = "trifft uneingeschränkt zu" über zwei Mittelwerte 2 = "trifft nicht zu" und 3 = "trifft zu" reicht [7]. Jede Leitlinie sollte von mindestens zwei Gutachtenden beurteilt werden. Die jeweils erreichten Punkte werden nach der Bewertung zu einer Gesamtsumme addiert.

Tabelle 2 zeigt die Version 2008 des DELBI-Bewertungssystems, da diese Version zur Bewertung der berücksichtigten Leitlinien verwendet wurde.

Tab. 2: Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) [7]

Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008) - Kurzversion				
Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck	1	2	3	4
1 Das Gesamtziel der Leitlinie ist differenziert beschrieben.				
2 Die in der Leitlinie behandelten medizinischen Fragen / Probleme.				

3 Die Patienten, für die die Leitlinie gelten soll, sind eindeutig beschrieben.				
Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen	1	2	3	4
4 Die Entwicklergruppe der Leitlinie schließt Mitglieder aller relevanten Berufsgruppen ein.				
5 Die Ansichten und Präferenzen der Patienten wurden ermittelt.				
6 Die Anwenderzielgruppe der Leitlinie ist definiert.				
7 Die Leitlinie wurde in einer Pilotstudie von Mitgliedern der Anwenderzielgruppe getestet.				
Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung	1	2	3	4
8 Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt.				
9 Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben.				
10 Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.				
11 Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt.				
12 Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt.				
13 Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.				
14 Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben.				
Domäne 4: Klarheit und Gestaltung				
15 Die Empfehlungen der Leitlinie sind spezifisch und eindeutig.				
16 Die verschiedenen Handlungsoptionen für das Versorgungsproblem sind dargestellt.				
17 Schlüsselempfehlungen der Leitlinie sind leicht zu identifizieren				
18 Es existieren Instrumente bzw. Materialien, die die Anwendung der Leitlinie unterstützen				
Domäne 5: Generelle Anwendbarkeit	1	2	3	4
19 Die möglichen organisatorischen Barrieren gegenüber der Anwendung der Empfehlungen werden diskutiert.				
20 Die durch die Anwendung der Empfehlungen der Leitlinie möglicherweise entstehenden finanziellen Auswirkungen werden				

berücksichtigt.				
21 Die Leitlinie benennt wesentliche Messgrößen für das Monitoring und / oder die Überprüfungskriterien				
Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit	1	2	3	4
22 Die Leitlinie ist redaktionell von der (den) finanzierenden Organisation(en) unabhängig.				
23 Interessenkonflikte von Mitgliedern der Leitlinienentwicklungsgruppe wurden dokumentiert.				
Domäne 7: Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem	1	2	3	4
24 Es liegen Empfehlungen zu präventiven, diagnostischen, therapeutischen und rehabilitativen Maßnahmen in den verschiedenen Versorgungsbereichen vor.				
25 Es existieren Angaben, welche Maßnahmen unzweckmäßig, überflüssig oder obsolet erscheinen.				
26 Die klinische Information der Leitlinie ist so organisiert, dass der Ablauf des medizinischen Entscheidungsprozesses systematisch nachvollzogen wird und schnell erfassbar ist.				
27 Es ist eine Strategie / ein Konzept für die einfache Zugänglichkeit und für die Verbreitung der Leitlinie dargelegt.				
28 Ein Konzept zur Implementierung der Leitlinie wird beschrieben.				
29 Der Leitlinie ist eine Beschreibung zum methodischen Vorgehen (Leitlinien-Report) hinterlegt.				
Domäne 8: Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien	1	2	3	4
30 Bei der Suche nach existierenden Leitlinien wurden systematische Methoden angewandt.				
31 Die Auswahl der als Evidenzquellen verwendeten Leitlinien (sogenannte Quelleitlinien) ist transparent und explizit begründet.				
32 Die Qualität der Quelleitlinien wurde überprüft.				
33 Es wurden systematische Aktualisierungsrecherchen zu den Quelleitlinien durchgeführt.				
34 Modifikationen von Empfehlungen der Quelleitlinien sind eindeutig benannt und begründet.				
Bewertung 1: Trifft überhaupt nicht zu				
Bewertung 4: Trifft uneingeschränkt zu				

2.2.2 Bewertung der Evidenz

Wir haben insgesamt 15 Leitlinien durch DELBI bewertet und diese sowohl anhand der einzelnen Domänen als auch des Durchschnittswertes zugeordnet. Nach Zuordnung haben wir die 8 Leitlinien mit einem Gesamtwert > 0,36 und einem wirklich strukturierten Konsensergebnis nach DELBI herausgesucht. Die Referenzleitlinien wurden auch ausgewählt, weil Ihre Aussagen, Empfehlungen und deren Graduierung gemäß den Anforderungen von DELBI klar strukturiert und wissenschaftlich überprüfbar waren. Darüber hinaus wurden die Evidenzstärken (LOE) und die Grade der Empfehlungen im Gegensatz zu anderen Leitlinien deutlich gezeigt, so dass diese als Referenzleitlinien genutzt und für die Leitlinienadaptation eingeschlossen werden können.

Die weiteren 7 Leitlinien wurden ausgeschlossen, weil sie nur Teilbereiche der Krankheit oder eine unvollständige Darstellung der Fachgesellschaften bei der Diagnose und Behandlung von Magenkrebs berücksichtigt haben und auch keinen eigenen Methodenbericht hatten.

Die Ergebnisse der Bewertung der Evidenz der identifizierten Leitlinien mit dem DELBI-Bewertungsinstrument sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tab. 3: Bewertung der Evidenz

	NICE 2010 (Cap.)	NICE 2010 (Tras.)	CCOPGI 2014	ESGE 2012	CCOPGI 2011	KCE 2012	BSG 2011	NCCN 2016
Domäne 1	0.44	0.56	<u>0.85</u>	<u>0.85</u>	<u>0.85</u>	0.81	0.56	0.74
Domäne 2	<u>0.53</u>	0.25	0.28	0.22	0.25	0.25	0.22	0.22
Domäne 3	0.33	0.4	<u>0.7</u>	0.59	0.63	0.65	0.59	0.37
Domäne 4	<u>0.81</u>	0.72	0.72	0.72	0.67	0.67	0.72	0.69
Domäne 5	<u>0.85</u>	<u>0.85</u>	0.22	0.26	0.15	0	0.19	0
Domäne 6	<u>0.44</u>	0.33	0.39	0.28	0.28	0.28	<u>0.44</u>	0.28
Domäne	0.46	0.44	0.28	0.39	0.39	<u>0.54</u>	0.35	0.22

7								
Summe	3.86	3.55	3.44	3.31	3.22	3.2	3.07	2.52
Durchschnitt	0.55	0.51	0.49	0.47	0.46	0.46	0.44	0.36
RANG	1	2	3	4	5	6	7	8

NICE (1), (2): National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.

CCOPGI (3), (5): Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative; 2014/2011.

ESGE (4): European Society of Gastrointestinal Endoscopy; 2012.

KCE (6): Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg - Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé; 2012.

Britisch (7); Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer, British Society of Gastroenterology (BSG); 2011.

NCCN (8) Gastric Cancer, National Comprehensive Cancer Network; 2016

2.3 Graduierung der Evidenzen und Empfehlungen

Ein bedeutendes qualitatives Merkmal von Leitlinien ist die Einstufung der Evidenzen und Empfehlungen. Bei der Bearbeitung der Diskussionspunkte wurden für jede Frage der Empfehlungs- und Evidenzgrad ermittelt. Dies wurde mit Hilfe der Klassifizierungstabellen des "Centre for Evidence-Based Medicine" der Universität Oxford durchgeführt. Das Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) entwickelt, lehrt, fördert und verbreitet bessere Beweise für die Gesundheitsversorgung [14].

2.3.1 Klassifizierung der Evidenzgrade

Die Evidenzklassifikation ordnet die Studientypen hierarchisch nach ihren methodischen Merkmalen. Anhand des Oxford-Evidenzbewertungsschemas werden 4 (I-IV) Evidenzklassen mit Unterklassen unterschieden [15]. Studien der Klasse I weisen die höchsten Evidenzwerte auf, Studien der Klasse IV die geringsten. Je höher die Evidenzklasse, desto besser die wissenschaftliche Begründung für eine Therapieempfehlung. Diese insgesamt 7 Klassen werden zusammenfassend wie folgt beschrieben [16]:

- Klasse Ia: wenigstens eine Metaanalyse auf der Basis methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien

- Klasse Ib: wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
- Klasse IIa: wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
- Klasse IIb: wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs, quasi-experimenteller Studie
- Klasse III: mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie wie etwa Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fall-Kontroll-Studien
- Klasse IV: Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien
- Klasse V: Fallserie oder eine oder mehrere Expertenmeinungen [16]

Die Klassifizierung erfolgt je nach Fragestellung. In Tabelle 4a sind verschiedene Kategorien aufgeführt, auf deren Grundlage die Studien zugeordnet werden müssen. Hierzu gibt es Fragen:

- zur Wirksamkeit einer Intervention zur Verbesserung der Ergebnisse bei kranken Patienten (Therapie)
- zur Verhinderung von Morbidität und Mortalität (Prävention)
- zur wahrscheinlichen Ursache (Ätiologie) oder zur schädlichen Wirkung einer Intervention auf einen Patienten (Nebenwirkungen)
- zu der Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient eine Krankheit entwickelt (Prognose)
- zur Fähigkeit eines Tests oder Verfahrens (Diagnose)
- zur Unterscheidung einer bestimmten Krankheit oder eines bestimmten Zustands von anderen, die ähnlichen klinischen Merkmale aufweisen (Differentialdiagnose)
- zur Behandlungsvorteile

Tab. 4a Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009) [15]

Level	Therapie/ Prävention, Ätiologie/ Nebenwirkungen	Prognose	Diagnose	Differential Diagnose/ Symptom Prävalenzstudie	Ökonomische – und Entscheidungsanalyse
1a	Systematischer Review (SR) mit Homogenität	SR (mit Homogenität*) der eingeschlossen	SR (mit Homogenität*) der Level 1 diagnostischen	SR (mit Homogenität*) von prospektiven	SR (mit Homogenität*) von Level 1 ökonomische

	von randomisiert kontrollierten Studien (RCTs)	senen Kohortenstudien; Klinische Entscheidungsfindung (CDR) validiert in verschiedenen Populationen	Studien; CDR mit 1b Studien von verschiedenen klinischen Zentren	Kohortenstudien	n Studien
1b	Einzelner RCT (mit engem Konfidenzintervall "j)	Einzelne Kohortenstudie mit \geq Nachbeobachtungsraten; CDR validiert in einer einzelnen Population	Validierungs- ^{**} kohortenstudie mit gutem " " " Referenzstandard; oder getesteter CDR in einem klinischen Zentrum	Prospektive Kohortenstudie mit guter beobachtungsrate ^{****}	Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alternativen; systematischer Reviews der Evidenz; und Einbeziehung einer Sensitivitätsanalyse
1c	Alle oder keiner§	Alle oder keiner Fallserie	Ansolute SpPins und SnNouts" "	Alle oder keiner Fallserie	Absolute ökonomische Kosten-Nutzen-Analyse " " " "
2a	SR (mit Homogenität*) der Kohortenstudien	SR (mit Homogenität*) von entweder retrospektiven Kohortenstudien oder unbehandelten Kontrollgruppen in RCTs	SR (mit Homogenität*) von Level >2 diagnostischen Studien	SR (mit Homogenität*) von 2b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von Level >2 ökonomischen Studien
2b	Einzelne	Retrospektiv	Explorative ^{**}	Retrospektive	Analyse

	Kohorten Studie (eingeschlossen RCT) mit schlechter Qualität; z.B. <80% Nachbeobachtungsrate	e Kohortenstudie oder Nachbeobachtungsrate von unbehandelten Kontrollpatienten in einem RCT; Ableitung einer CDR " oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe §§§	Kohortenstudie mit gutem " " " Referenzstandard; CDR" nach Derivation oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe §§§ oder Basisdaten	Kohortenstudie, oder geringe Nachbeobachtungsrate	basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alternativen; begrenzter Review der Evidenz, oder einzelne Studie; und Einschluss multivariabler Sensitivitätsanalyse
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien	Ergebnisforschung		Ökologische Studien	Audit oder Ergebnisforschung
3a	SR (mit Homogenität*) von Fall-Kontrollstudien		SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien
3b	Einzelne Fall-Kontroll Studie		Nicht-konsequente Kohortenstudie; oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards	Nicht-konsequente Kohortenstudie; oder sehr limitierte Population	Analyse basiert auf limitierten Alternativen oder Kosten; qualitativ schlechte Berechnung der Daten, aber Einschluss der Sensitivitätsanalyse mit klinisch relevanten

					Variationen
4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall- Kontroll-Studien §§)	Fall-Serie (und qualitative schlechte prognostische Kohortenstudien	Fall-Kontrolle Studie, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards	Fall-Serie oder veralteter Referenzstandard	Analyse ohne Sensitivitätsanalyse
5	Expertenmeinung ohne klinische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne klinische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne klinische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne klinische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne klinische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"
Abkürzungsverzeichnis: SR: Systematischer Review, RCT(s): randomisiert kontrollierte(n) Studie(n), CDR: Clinical Decision Rule					

Tabelle 4b: Anmerkungen zu Tabelle 4a [15]:

*	Mit Homogenität ist eine systematische Überprüfung gemeint, die frei von besorgniserregenden Abweichungen (Heterogenität) in Richtung und Grad der Ergebnisse zwischen einzelnen Studien ist. Nicht alle systematischen Überprüfungen mit statistisch signifikanter Heterogenität müssen besorgniserregend sein, und nicht alle besorgniserregende Heterogenitäten müssen statistisch signifikant sein. Studien, die eine besorgniserregende Heterogenität aufweisen, sollen am Ende ihres festgelegten Grades mit einem „-“ gekennzeichnet werden.
”	Clinical Decision Rule (CDR) = Algorithmen oder Bewertungssysteme, die zu einer prognostischen Schätzung oder einer diagnostischen Kategorie führen.
”i	In der obigen Anmerkung finden Sie Ratschläge zum Verstehen, Bewerten und Verwenden von Studien oder anderen Studien mit großen Konfidenzintervallen.

§	Erfüllt, wenn alle Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war, aber einige überleben nach Einführung der Therapie; oder wenn einige Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war, aber nach Einführung der Therapie keiner stirbt.
§§	Mit einer Kohortenstudie von schlechter Qualität meinen wir eine, die Vergleichsgruppen nicht klar definiert hat und / oder Expositionen und Ergebnisse nicht in derselben (vorzugsweise verblindeten), objektiven Weise sowohl bei exponierten als auch bei nicht exponierten Personen gemessen und identifiziert hat und /oder keine Störfaktoren kontrolliert hat und / oder keine ausreichend lange und vollständige Nachsorge der Patienten durchgeführt hat. Unter Fall-Kontroll-Studie von schlechter Qualität verstehen wir eine Studie, bei der Vergleichsgruppen nicht klar definiert waren und / oder Expositionen und Ergebnisse nicht in derselben (vorzugsweise verblindeten), objektiven Weise sowohl in Fällen als auch bei Kontrollen gemessen waren und / oder nicht identifiziert oder angemessen bekannte Störfaktoren kontrolliert hat.
§§§	Die Validierung wird erreicht, indem alle Informationen in einer einzigen Tranche gesammelt und dann künstlich in „Derivations-“ und „Validierungs“ - Proben unterteilt werden.
” “	Ein „absoluter SpPin“ ist ein diagnostischer Befund, dessen Spezifität so hoch ist, dass ein positives Ergebnis in der Diagnose maßgeblich ist. Ein „absoluter SnNout“ ist ein diagnostischer Befund, dessen Sensitivität so hoch ist, dass ein negatives Ergebnis die Diagnose ausschließt.
” ” “	Gute Referenzstandards sind unabhängig vom Test und werden blind oder objektiv auf alle Patienten angewendet. Schlechte Referenzstandards werden willkürlich angewendet, sind aber immer noch unabhängig vom Test. Die Verwendung eines nicht unabhängigen Referenzstandards (wenn der „Test“ in der „Referenz“ enthalten ist oder wenn der „Test“ die „Referenz“ beeinflusst) impliziert eine Studie der Stufe 4.
” ” ” “	Besserwertige Behandlungen sind eindeutig genauso gut, aber günstiger oder besser bei gleichen oder reduzierten Kosten. Schlechtwertige Behandlungen sind ebenso gut und teurer oder schlechter bei gleichen oder höheren Kosten
**	Validierungsstudien testen die Qualität eines bestimmten diagnostischen Tests auf der Grundlage vorheriger Beweise. Eine explorative Studie sammelt Informationen und durchsucht die Daten (z. B. mithilfe einer Regressionsanalyse), um herauszufinden, welche Faktoren „signifikant“ sind.
***	Mit einer prognostischen Kohortenstudie von schlechter Qualität ist eine Studie gemeint, bei der die Stichprobe zugunsten von Patienten verzerrt war, die bereits das Zielergebnis hatten, oder die Messung der Ergebnisse bei <80% der Studienpatienten durchgeführt wurde oder die Ergebnisse durch nicht verblindete Art und Weise ermittelt wurden, oder es gab keine

	Korrektur für Störfaktoren.
****	Ein gutes Follow-up in einer Differentialdiagnosestudie liegt bei > 80%, wobei ausreichend Zeit für das Auftreten alternativer Diagnosen bleibt (z. B. 1-6 Monate akut, 1 - 5 Jahre chronisch).

2.3.2 Klassifizierung der Empfehlungsgrade

Es werden, anhand der Evidenzkassen, Behandlungsempfehlungen mit einem bestimmten Empfehlungsgrad (Synonym: Empfehlungsstärke) entwickelt und werden wie folgt unterteilt [17, 101]:

- Grad A, „Soll“-Empfehlung: qualitativ hochwertige randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzstufen Ia und Ib) [17, 101]
- Grad B, „Sollte“-Empfehlung: gut durchgeführte, aber nicht randomisierte klinische Studien mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzstufen II oder III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt [17, 101]
- Grad C, „Kann“-Empfehlung: Berichte von Expertenkreisen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie IV) oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III, wenn keine direkt anwendbaren klinischen Studien von guter Qualität verfügbar waren [17, 101]
- Good Clinical Practice (GCP): Wenn es für eine Behandlungsmethode keine experimentellen wissenschaftlichen Studien gibt, diese nicht möglich sind oder nicht angestrebt werden, das Behandlungsverfahren aber dennoch allgemein üblich ist und innerhalb der Konsensusgruppe eine Übereinkunft über das Verfahren erzielt werden konnte, so erhält diese Methode die Empfehlungsstärke Good Clinical Practice (GCP synonym: KKP = klinischer Konsensuspunkt) [17]

3 Methodik

3.1 Zeitplan zur Erstellung der neuen S3-Leitlinie zum Magenkarzinom

Als Erstes waren die Diskussionspunkte der Experten eingesammelt worden. Die Teilnehmer wurden in 7 themenspezifische Arbeitsgruppen (AG) aufgeteilt.

Jede Arbeitsgruppe hat, nach Definition der Ein- und Ausschlusskriterien der Endpunkte beim Kickoff-Meeting, gezielt eine systematische Literaturrecherche zu ihrem Thema (Risikofaktoren, Diagnostik, Staging, Pathologie, operative-, adjuvante- und neoadjuvante-Therapie) durchgeführt. Die systematische Literatursuche erfolgte in PubMed durch uns Doktoranden. Die Suche in Central wurde von Frau PD Dr. rer. nat. S. Unverzagt durchgeführt. Die Handsuche erfolgte durch jeweiligen Experten der Arbeitsgruppen. Die oben für die Literaturrecherche beschriebene Methode wurde auch für die Adaptation von Leitlinien verwendet. Suchportal waren diesmal PubMed und Cochrance.

Im Mai 2016 habe ich die 15 ausgewählten Leitlinien mit DELBI-Instrument bewertet. Daraufhin folgte im September 2016 das gleiche Verfahren von 2 anderen Doktorandinnen (Wald Catharina und Greiwe Friederike). Im Anschluss haben wir unsere Bewertungsergebnisse verglichen und zusammen Tabellen mit Summenwerte erstellt. Die 8 Leitlinien, die wir als "Beste" bezeichneten, haben ein Gesamtwert $> 0,36$ erreicht und ein wirklich strukturiertes Konsensergebnis nach DELBI besessen. Diese 8 Leitlinien konnten als Referenzleitlinien genutzt und für die Leitlinienadaptation (Strategie 3) eingeschlossen werden (siehe Kapitel 2.2.2).

Anhand des Kontextes der Leitlinien und der Diskussionspunkte erstellten wir einen Fragenkatalog. Je nach Frage und Thema wurde separat entschieden, welche von den drei bereits erwähnten Strategien (De-Novo-Literaturrecherche, Konsensfindung, Leitlinienadaptation) verwendet werden sollte.

Vom 01. bis 02.09.2017 fand das 1. und vom 08. bis 09.12.2017 das 2. Konsensuskonferenz statt, bei denen die Abstimmungen und Festlegung von Empfehlungen und Statements stattgefunden haben. Zuletzt kam es im Jahr 2008 zur Abnahme der Leitlinie durch die Vorstände der teilnehmenden Fachgesellschaften, sodass anschließend die Erstellung des Methodenreports und die Beauftragung der Aktualisierung der Patientenleitlinie realisiert werden konnte.

3.2 Arbeitsgruppen

Um die neue Leitlinie, im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Krebshilfe (DKH) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) unter der Koordination von unserem Doktorvater zu aktualisieren, wurden

die verschiedenen Themen, die überarbeitet werden sollten, in 7 Arbeitsgruppen unterteilt.

- **AG 1:** Ätiologie, Risikofaktoren, Pathogenese, Screening und Prävention (*Helicobacter pylori*-Eradikation)
- **AG 2:** Diagnostik und Staging
- **AG 3:** Endoskopische Therapie
- **AG 4:** Multimodale Therapie mit kurativer Intention sowie neoadjuvante und adjuvante Therapie und Chirurgie
- **AG 5:** Tumorgerichtete, palliative Chemotherapie
- **AG 6:** Qualitätsindikatoren, Patientenleitlinie und Integration in die DKG-geplante Zentrumsstruktur
- **AG 7:** Supportive Therapie Lebensqualität, Psychoonkologie, Ernährung, Selbsthilfe, Bewegungs- und Physiotherapie

Diese Dissertation diente zur Erstellung der Evidenz für die AG 1.

3.3 Fragekatalog der Arbeitsgruppe 1:

Tab. 5: PICO Schema zu den Schlüsselfragen der Arbeitsgruppe 1

Studienteilnehmer (Population)	Prüfintervention (Intervention)	Vergleichs- intervention (Comparison)	Endpunkte (Outcome)	Studiende sign (Study Design)
1. Verbessert eine H.pylori-Eradikation zur Magenkarzinomprophylaxe die Prognose?				
Personen mit H. pylori Infektion, ohne	H. Pylori Eradikation	Keine Maßnahme	Inzidenz des Karzinoms	RCT; Metaanalysen;

Magenkarzinom			oder von Neoplasmen	prospektive Kohorten Studie
2. Verbessert eine Gastrektomie bei Nachweis einer Keimbahnmutation des CDH-1-Gens die Prognose?				
Personen mit Keimbahnmutation des CDH-1-Gens	Gastrektomie	Keine Gastrektomie	Überleben, Komplikationen, Lebensqualität, Inzidenz des Karzinoms, DFS	prospektive Kohorten Studie
3. Profitieren Personen mit HNPCC von einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie?				
HNPCC	ÖGD	Keine ÖGD	Überleben, Inzidenz des Karzinoms	prospektive Kohorten Studie
4. Profitieren asymptomatische Personen von einem serologischen Screening auf HP?				
Asymptomatische Bevölkerung/Individuen	Screening auf HP	Keine Maßnahmen	Inzidenz des Karzinoms, Atrphie, Intestinaler Metaplasie, Kosten-Nutzen-Effektivität	RCT, prospektive Kohorten Studie
5. Profitieren asymptomatische Personen von einem serologischen Screening auf EBV?				
Asymptomatische Bevölkerung/Individuen	Screening auf EBV	Keine Maßnahmen	Inzidenz des Karzinoms, Atrphie, Intestinaler Metaplasie, Kosten-Nutzen-Effektivität	RCT, prospektive Kohorten Studie

6. Verbessert die endoskopische Überwachung bei fokaler Atrophie oder intestinaler Metaplasie die Prognose?				
Personen mit fokaler Atrophie	Endoskopische Überwachung	Keine endoskopische Überwachung	Überleben, Inzidenz des Karzinoms	prospektive Kohorten Studie
Personen mit intestinaler Metaplasie	Endoskopische Überwachung	Keine endoskopische Überwachung	Überleben, Inzidenz des Karzinoms	prospektive Kohorten Studie
7. Erhöhen PPI das Risiko für ein Magenkarzinom?				
Personen, die einen PPI Therapie erhalten	PPI	Keine PPI	Inzidenz des Karzinoms, Atrophie, intestinaler Metaplasie	prospektive Kohorten Studie
8. Verbessert die Endoskopische Überwachung die Prognose von Personen mit Magenteilresektion?				
Personen mit Magenteilresektion	Endoskopische Überwachung	Keine endoskopische Überwachung	Überleben, Inzidenz des Karzinoms, Inzidenz von präneoplastischen Veränderungen (Atrophie, intestinale Metaplasie)	prospektive Kohorten Studie
9. Profitieren asymptomatische Personen von einem serologischen Screening auf Pepsinogen?				
Asymptomatische Bevölkerung/Individuen	Screening auf Pepsinogen	Keine Maßnahmen	Inzidenz des Karzinoms, Atrophie, intestinaler Metaplasie, Kosten-Nutzen-	RCT, prospektive Kohorten Studie

			Effektivität	
10. Profitieren Personen mit einem familiären Risikoprofil für ein erbliches Magenkarzinom von einer Ösophago-Gastro- Duodenoskopie?				
Familiäres Risikoprofil Magenkarzinom	ÖGD	Keine ÖGD	Inzidenz des Karzinoms, Überleben	prospektive Kohorten Studie
Abkürzungsverzeichnis: RCT: randomisierte kontrollierte Studie, CDH: CD324, E-Cadherin Gen, DFS: disease free survival = krankheitsfreies Überleben, HNPCC: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer = hereditäre non-polypöse Kolonkarzinom, ÖGD: Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, HP: Helicobacter Pylori, EBV: Epstein-Barr virus, PPI: Protonenpumpeninhibitoren				

3.4 Diskussionspunkte zur Leitlinie

Im Rahmen der Dissertation wurden v.a. die Aspekte Risikofaktoren und -gruppen, Screening und Prävention ausgearbeitet.

3.4.1 Diskussionspunkte zum Thema Risikofaktoren

- Helicobacter pylori ist der wesentliche Risikofaktor für das Magenkarzinom
- Die H. pylori-Eradikation mit dem Ziel der Magenkarzinomprävention sollte bei den Risikopersonen durchgeführt werden
- Wichtige Risikofaktoren für das Nicht-Kardiakarzinom sind Alter, niedriger sozioökonomischer Status, Tabakrauchen, Alkoholkonsum, familiäre Belastung, vorangegangene Magenoperationen, perniziöse Anämie, Leben in einer Hochrisikopopulation sowie Ernährungs- und Umweltfaktoren
- Assoziation zwischen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) und der Entstehung eines Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs

3.4.2 Diskussionspunkte zum Thema Risikogruppen

- Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem Magenkarzinom haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Magenkarzinom zu erkranken

- Ein frühes Erkrankungsalter, das Vorliegen eines Magenkarzinoms und eine familiäre Häufung weisen auch bei gesunden Personen auf eine erbliche Form eines Magenkarzinoms hin
- Personen aus Familien, die die Kriterien des International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) für das Vorliegen eines hereditären diffusen Magenkarzinoms (HDGC) erfüllen, sind Risikopersonen

3.4.3 Diskussionspunkte zum Thema Screening und Prävention

- Notwendigkeit einer Endoskopie bei Individuen mit gesicherter pathogener CDH1-Keimbahnmutation, bei denen keine prophylaktische Gastrektomie durchgeführt wird
- Notwendigkeit einer genetischen Beratung bei Risikopersonen für ein HDGC mit Erreichen der Einwilligungsfähigkeit (ab dem 18. Lebensjahr)
- Notwendigkeit einer prophylaktischen Gastrektomie bei gesicherten Trägern einer pathogenen CDH1-Mutation ab dem 20. Lebensjahr
- Notwendigkeit einer ÖGD zusätzlich zur Koloskopie bei HNPCC-Patienten und Risikopersonen für HNPCC ab dem 35. Lebensjahr
- Ein mögliches serologisches Screening der asymptomatischen Bevölkerung auf H. pylori, EBV sowie pathologische Serumpepsinogene
- Notwendigkeit einer Endoskopie bei Patienten mit fortgeschrittener Atrophie und intestinaler Metaplasie des Magens
- Hinweise, dass Protonenpumpeninhibitoren (PPI) das Risiko für ein Magenkarzinom erhöhen
- ASS- oder NSAR- Prophylaxe

4 Ergebnisse

Nachdem wir alle Leitlinien durch DELBI bewerteten und nach Bearbeitung der Fragen und Diskussionspunkte, wurden mehrere Tabellen erstellt, die die Aussagen der jeweiligen Leitlinien vergleichen und die entsprechenden Fragen betreffen.

Für die Arbeitsgruppe 1 (AG) hat keine suffiziente zentrale Literaturrecherche stattgefunden. Dementsprechend wurden die entsprechenden Artikel eher in einer externen deNovo-Recherche durch die Kollegen der AG vorgenommen. Diese Literaturrecherche war teilweise an den PICO Fragen orientiert, hat wohl aber letztendlich pragmatisch eher Statement für Statement stattgefunden. Das war dann weniger strukturiert. Aus diesem Grund existiert für unsere AG nicht für jede Empfehlung eine Evidenztabelle.

Die Stärke der Evidenz (LOE, Level of Evidence) und die Stärke der Empfehlungen (Empfehlungsgrad) haben wir anhand des Systems des Oxford Centre for Evidence-based Medicine definiert, wie sie in den Kapitel 2.3.1 und 2.3.2 dargestellt werden.

Die Auswertung ergab folgende Ergebnisse:

4.1 Auswertung der Diskussionspunkte zum Thema "Risikofaktoren":

Kapitel 3.1. Helicobacter Pylori

AG 1 – **Schlüsselfrage 1:**

"Stellt Helicobacter Pylori einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Magenkarzinoms dar?"

Zu der Frage 1 wurde eine externe deNovo-Recherche durchgeführt.

Über die Bedeutung des Bakteriums H. Pylori als Risikofaktor zur Entstehung von Magenkarzinom wurde sich in eine Leitlinie, eine Kohortenstudie und zwei Metaanalysen geäußert (siehe Tabelle 6). Eine H. pylori-Infektion erhöht das Risiko für ein distales Magenkarzinom im Vergleich zu nicht infizierten Individuen [18-21]. Dies gilt auch für eine Subgruppe von Karzinomen am ösophago-gastralen Übergang.

In die Studie von Plummer wurde die Literatur von prospektiven Kohortenstudien überprüft, in denen das Risiko für die Entwicklung von Magenkrebs in verschiedenen Fällen unter Verwendung von ELISA und multiplem Antigen-Immunoassay zum Nachweis von H. pylori verglichen wurde [19]. Diese Studie wurde nach dem Oxford

Schema (siehe Tabelle 4a) mit dem Evidenzlevel 2a bewertet, da eine hohe Heterogenität unter den Studien zu finden war.

In die erste Metaanalyse (MA) von Cavaleiro-Pinto wurden Studien systematisch überprüft, die sich ebenfalls mit dem Zusammenhang zwischen H. pylori-Infektion und Magenkrebs befassen [20]. Die Heterogenität unter den Studien war jedoch hier auch hoch, sodass diese MA mit dem Evidenzlevel 2a nach Oxford bewertet wurde.

Die zweite MA von Ford wurde mit dem Evidenzlevel 1a nach Oxford bewertet, da die einzelnen Studien eine sehr gute Qualität besitzen. Hier wurden die Datenquellen Medline, Embase und das zentrale Cochrane-Register für kontrollierte Studien von 2001 bis Dezember 2013 durchsucht [21].

Zu dem Statement: **Helicobacter pylori ist der wesentliche Risikofaktor für das distale Magenkarzinom**, wurde ein starker Konsens (100%) und insgesamt ein Evidenzgrad 2a nach Oxford erzielt. In der folgenden Tabelle 6 ist die Evidenztabelle der ersten Schlüsselfrage aufgeführt.

Zur Senkung des Risikos wird eine Eradikationstherapie empfohlen (siehe Frage 2).

Tab. 6: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 1:

Leitlinie/ Studie/ Metaanalyse	S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit	Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori	Helicobacter pylori infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. Cancer Causes Control, 2011	Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ, 2014
Statement/ Empfehlung	Das Magenkarzinom ist mit der H. pylori-Infektion assoziierte Erkrankung.	Die aktualisierten Schätzungen der Studie bestätigen die Rolle von H. pylori als Hauptursache für Krebs.	Eine Helicobacter-pylori-Infektion ist der wichtigste Risikofaktor für Magenkrebs.	H. pylori ist ein menschliches Karzinogen der Klasse I.

Evidenz	Von den Experten und der DGVS-Fakultät als gerechtfertigter klinischer Standard angesehen.	2a	2a	1a
Zitate	[18]	[19]	[20]	[21]

AG 1 – Schlüsselfrage 2:

"Verbessert eine Helicobacter pylori – Eradikation bei Risikopersonen zur Magenkarzinomprophylaxe die Prognose?"

Zu der Frage 2 wurde eine externe deNovo-Recherche durchgeführt.

Die medikamentöse Eradikation von H. Pylori zielt grundsätzlich darauf ab, Langzeitkomplikationen wie die Magenkarzinogenese zu verhindern [18, 21, 95]. Die ausgearbeitete Leitlinie, sowie die Metaanalyse und der Konsensbericht (s. Tabelle 7) empfehlen daher eine HP Eradikation, v.a. bei bestimmten Risikopersonen.

In die MA von Ford waren die ausgewählten Randomisierten kontrollierten Studien von 2001 bis 2013 förderfähig, in denen die Wirkung einer mindestens sieben Tage dauernden Eradikationstherapie auf das spätere Auftreten von Magenkrebs bei Erwachsenen untersucht wurde, die positiv auf Helicobacter pylori getestet wurden, aber ansonsten gesund und asymptomatisch waren [21]. Die MA wurde mit dem Evidenzlevel 1a nach Oxford bewertet, da die einzelnen Studien eine sehr gute Qualität besitzen.

In der fünften Ausgabe des Maastricht-Konsensberichts wurden wichtige Aspekte im Zusammenhang mit der klinischen Rolle von H. pylori im Jahr 2015 neu bewertet [95]. Der Konsensbericht wurde mit dem Evidenzgrad 1a nach Oxford bewertet.

Zu der Empfehlung: **Die H. pylori-Eradikation mit dem Ziel der Magenkarzinomprävention sollte bei den bestimmten Risikopersonen (s. Diskussion) durchgeführt werden**, wurde ein starker Konsens (100%) und insgesamt ein Evidenzgrad 1a und Empfehlungsgrad B nach Oxford erzielt. In Tabelle 7 ist die Evidenztafel der Schlüsselfrage 2 aufgeführt.

Tab. 7: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 2

Leitlinie/ Studie/ Metaanalyse	S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit	Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ, 2014	Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report
Statement/ Empfehlung	Die Eradikation von H. pylori hat grundsätzlich das Potenzial, die Entstehung eines Magenkarzinoms zu verhindern.	Die Ausrottung von H. pylori verringert die Inzidenz von Magenkrebs bei gesunden asymptomatisch infizierten asiatischen Personen.	Die H. pylori- Eradikation heilt Gastritis und kann das Fortschreiten von Langzeitkomplikationen vermeiden.
Evidenz	Von den Experten und der DGVS- Fakultät als gerechtfertigter klinischer Standard angesehen.	1a	1a
Zitate	[18]	[21]	[95]

Kapitel 3.2. Weitere Risikofaktoren

AG 1 – Schlüsselfrage 3:

"Welche weitere Risikofaktoren spielen eine Rolle für die Entwicklung eines Magenkarzinoms dar?"

Zu der Frage 3 wurde eine externe deNovo-Recherche durchgeführt.

Sowohl Umwelt- als auch genetische Faktoren spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Magenkrebs. Die MA von Yaghoobi zeigte nach einer umfassenden Literaturrecherche eine höhere Rate an Magenkrebs bei Angehörigen von Patienten [59]. Studien mit fehlenden oder nicht extrahierbaren Daten, Studien an Kindern, Abstracts und doppelte Veröffentlichungen wurden ausgeschlossen.

Zu dem Statement: **Wichtige Risikofaktoren für das Nicht-Kardiakarzinom sind Alter, niedriger sozioökonomischer Status, Tabakrauchen, Alkoholkonsum, familiäre Belastung, vorangegangene Magenoperationen, perniziöse Anämie, Leben in einer Hochrisikopopulation sowie Ernährungs- und Umweltfaktoren**, wurde ein starker Konsens (100%) und ein Evidenzgrad 2 nach Oxford erzielt (siehe Evidenztabelle 8).

Tab. 8: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 3

Leitlinie/ Studie/Metaanalyse	What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis
Statement/ Empfehlung	Personen mit einem Verwandten ersten Grades, der an Magenkrebs leidet, haben ein etwa 2,5-faches Risiko für die Entwicklung von Magenkrebs. Dies könnte auf genetische oder Umweltfaktoren zurückzuführen sein. Für diese Hochrisikopopulation sollten Screening- und Präventionsstrategien entwickelt werden.
Evidenz	2
Zitate	[59]

AG 1 – Schlüsselstatement 4:

Statement: Übergewicht ist ein gesicherter Risikofaktor für Karzinome des ösophagogastralen Überganges. Für das distale Magenkarzinom stellt das Übergewicht keinen signifikanten Risikofaktor dar.

Dieses Statement wurde gestrichen.

AG 1 – Schlüsselfrage 5:

"Gibt es Hinweise auf eine Assoziation zwischen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) und der Entstehung eines Adenokarzinoms des Magens (AEG II und III)?"

Zu der Frage 5 wurde eine externe deNovo-Recherche durchgeführt. Dafür wurden 4 Einzelstudien in die Evidenztabelle eingeschlossen.

Barrett-Ösophagus, eine chronisch entzündliche metaplastische Umwandlung der normalen Plattenepithelschleimhaut der Speiseröhre, führt zu einem mehrfachen Risiko für Adenokarzinom der Speiseröhre [54 - 57].

In die erste Studie von Lagergren wurden 529 Patienten eingeschlossen. Davon hatten 189 Patienten Adenokarzinom der Speiseröhre und 262 Patienten Adenokarzinom der Kardia [54]. Die Studie hat gezeigt, dass das Risiko für Karzinome umso größer ist, je häufiger, schwerer und länger die Symptome des Refluxes andauern. Für die Studie wurde ein Evidenzgrad 2 nach Oxford vergeben, da keine Randomisierung oder Verblindung durchgeführt wurde.

Die zweite Studie von Velanovich hat 60 Patienten mit Adenokarzinom der Speiseröhre oder Kardia eingeschlossen [55]. Diese Studie wurde nach Oxford mit dem Evidenzgrad 2 bewertet, da sie geplant anhand von Kriterien ohne Randomisierung oder Verblindung durchgeführt wurde.

Die bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie von Wu hat 942 Tumorpatienten mit 1356 Kontrollpatienten verglichen und identifizierte sowohl Hiatushernie- als auch Refluxsymptome als signifikante unabhängige Risikofaktoren [56]. Die Studie wurde mit dem Evidenzlevel 2 nach Oxford bewertet.

In der vierten eingeschlossenen Studie wurden 375 Krebspatienten nach ihrer gastroösophagealen Refluxsymptome vor ihrer Krebsdiagnose gefragt und verglichen [57]. Die Studie wurde auch mit dem Evidenzlevel 2 nach Oxford bewertet.

Zu dem Statement: **Die Assoziation zwischen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) und der Entstehung eines Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs ist wahrscheinlich**, wurde ein starker Konsens (100%) und ein Evidenzgrad 2 nach Oxford erzielt. Tabelle 9 führt die Evidenz für die Schlüsselfrage 5 auf.

Tab. 9: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 5

Leitlinie/ Studie/ Meta- analyse	Symptomatic Gastroesophageal Reflux as a Risk Factor for Esophageal Adenocarcinoma	Relationship of Gastroesophageal Reflux Disease with Adenocarcinoma of the Distal Esophagus and Cardia	Hiatal Hernia, Reflux Symptoms, Body Size, and Risk of Esophageal and Gastric Adenocarcinoma	Gastroesophageal reflux symptoms in patients with adenocarcinoma of the esophagus or cardia
Statement/ Empfehlung	Es gibt einen starken Zusammenhang zwischen gastroösophagealem Reflux und Ösophagus-Adenokarzinom. Die Beziehung zwischen Reflux und Adenokarzinom der Magenkardia ist relativ schwach.	Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs hatten eine höhere Prävalenz von GERD-ähnlichen Symptomen im Vergleich zu alters- und geschlechtsangepassten Kontrollen. Dies unterstützt eine Assoziation zwischen GERD und Krebserkrankungen des gastroösophagealen Übergangs.	Hiatushernie, in Kombination mit anderen Refluxzuständen und Symptomen, war stark mit dem Risiko eines Adenokarzinoms der Speiseröhre verbunden.	Barrett-Epithel kann nur bei einem begrenzten Anteil der Patienten nachweisen, bei denen das Risiko besteht, ein Adenokarzinom der Speiseröhre oder ein Adenokarzinom der Kardia zu entwickeln.
Evidenz	2	2	2	2
Zitate	[54]	[55]	[56]	[57]

4.2 Auswertung der Diskussionspunkte zum Thema "Risikogruppen"

Kapitel 4.1. Familiäres Risiko

AG 1 – **Schlüsselfrage 6:**

"Haben Verwandte ersten Grades ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms?"

Zu der Frage 6 wurde eine externe deNovo-Recherche durchgeführt. Für die Auswertung wurde eine Leitlinie und eine Metaanalyse eingeschlossen.

Die familiäre Veranlagung ist auch ein sehr wichtiger Faktor bei der Krebsentstehung [18, 59], da das Risiko für Verwandte, laut der bestehenden Leitlinie und Metaanalyse, erhöht ist.

Die MA von Yaghoobi wurde mit einem Evidenzgrad 2a gewertet. In der MA wurden 32 relevante fallkontrollierten Studien eingeschlossen, in denen die Häufigkeit einer positiven Familienanamnese von Magenkrebs bei Patienten mit Magenkrebs im Vergleich zu nicht-Magenkrebs-Kontrollen verglichen wurde. Personen mit einem Verwandten ersten Grades, der an Magenkrebs leidet, haben ein etwa 2,5-faches Risiko für die Entwicklung von Magenkrebs [59].

Zu dem Statement: **Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem Magenkarzinom haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Magenkarzinom zu erkranken**, wurde ein starker Konsens (100%) und ein Evidenzgrad 2a nach Oxford erzielt (siehe Tabelle 10).

Tab. 10: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 6

Leitlinie/ Studie	S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit	What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis
Statement/ Empfehlung	H. pylori-Gastritis kommt signifikant häufiger bei Magenkarzinompatienten, bei Verwandten 1. Grades von Patienten mit Magenkarzinom sowie bei Patienten mit Adenomen und hyperplastischen Polypen	Personen mit einem Verwandten ersten Grades, der an Magenkrebs leidet, haben ein etwa 2,5-faches Risiko für die Entwicklung von Magenkrebs.

	vor.	
Evidenz	Von den Experten und der DGVS-Fakultät als gerechtfertigter klinischer Standard angesehen.	2a
Zitate	[18]	[59]

AG 1 – Schlüsselstatement 7a:

Statement 7a wird durch Kolorektales Karzinom Leitlinie 2017 [65] beantwortet und wurde mit Expertenkonsens bezeichnet, da keine systematische Recherche nach relevanter Literatur durchgeführt wurde.

Daher existiert keine Evidenzgraduierung.

Konsensbasiertes Statement: Ein frühes Erkrankungsalter, das Vorliegen eines Magenkarzinoms und eine familiäre Häufung weisen auch bei gesunden Personen auf eine erbliche Form eines Magenkarzinoms hin. In diesen Fällen sollte die Indexperson einem multidisziplinären Team unter Einbeziehung eines Humangenetikers und Zugang zu psychosozialer Beratung vorgestellt werden.

Zu diesem Statement wurde ein starker Konsens (100%) erzielt.

AG 1 – Schlüsselempfehlung 7b: NEU

Empfehlung 7b wird durch Kolorektales Karzinom Leitlinie 2017 [65] beantwortet und wurde mit Expertenkonsens bezeichnet, da keine systematische Recherche nach relevanter Literatur durchgeführt wurde.

Daher existiert keine Evidenzgraduierung.

Konsensbasierte Empfehlung: Bereits erkrankte Personen, Anlageträger und Risikopersonen für monogen erbliche Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für Magenkarzinome sollen auf die Möglichkeit und Nutzen einer psychosozialen Beratung und Betreuung hingewiesen werden.

Zu dieser Empfehlung wurde ein starker Konsens (100%) erzielt.

AG1 – Schlüsselstatement 7c: NEU

Zu dem Statement 7c wurde eine externe deNovo-Recherche durchgeführt und zur Auswertung eine Metaanalyse eingeschlossen.

Die MA von Corso umfasste alle bei Magenkrebspatienten identifizierten E-Cadherin-Keimbahnmutationen, somatische Mutationen und Keimbahnmutationen von 1998 bis 2011 [71]. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mutationshäufigkeit und dem Risikobereich für Magenkrebs wurde festgestellt. Genetische E-Cadherin-Screenings, die in Gebieten mit geringem Risiko für Magenkrebs durchgeführt wurden, ergaben eine höhere Häufigkeit von CDH1-Keimbahnmutationen. Bevor ein Probandkandidat für das genetische CDH1-Screening vorgeschlagen wird, sollte die geografische Variabilität neben der Familienanamnese berücksichtigt werden [71].

Zu dem Statement: **Personen aus Familien, die die Kriterien des International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) für das Vorliegen eines hereditären diffusen Magenkarzinoms (HDGC) erfüllen, sind Risikopersonen**, wurde ein Konsens (89%) und ein Evidenzgrad 1 nach Oxford erzielt (siehe Tabelle 11).

Tab. 11: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 7c

Leitlinie/ Studie/ Metaanalyse	Frequency of CDH1 Germline Mutations in Gastric Carcinoma Coming from High- And Low-Risk Areas: Metanalysis and Systematic Review of the Literature
Statement/ Empfehlung	CDH1-Keimbahnmutationen sind mit der Entwicklung des autosomalen Krebsyndroms verbunden, nämlich des hereditären diffusen Magenkrebses (HDGC). Etwa 25 bis 30% der Familien, die die vom International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) festgelegten klinischen Kriterien für HDGC erfüllen, weisen konstitutionelle Veränderungen des CDH1-Gens auf.
Evidenz	1
Zitate	[71]

AG1 – Schlüsselempfehlung 7d: NEU

Empfehlung 7d wurde mit Expertenkonsens bezeichnet, da keine systematische Recherche nach relevanter Literatur durchgeführt wurde.

Daher existiert keine Evidenzgraduierung.

Konsensbasierte Empfehlung: Die Feststellung, ob bei einem Patienten die Kriterien des International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) für das Vorliegen eines hereditären diffusen Magenkarzinoms erfüllt sind, soll anamnestisch durch die behandelnden Ärzte erfolgen.

Zu dieser Empfehlung wurde ein starker Konsens (97%) erzielt.

AG1 – Schlüsselempfehlung 7e: NEU

Zu der Frage 7e wurde eine externe deNovo-Recherche durchgeführt.

Laut der unten erwähnten Leitlinie von van der Post, die zur Auswertung eingeschlossen wurde, haben Keimbahn-CDH1-Mutationen ein hohes Lebenszeitrisiko für die Entwicklung von diffusem Magenkarzinom (DGC) und eine Endoskopie ist für bestimmten Personengruppen empfohlen [72]. Die LL wurde mit einem Evidenzgrad 3b und einem Empfehlungsgrad A bewertet. Tabelle 12 führt die Evidenz auf.

Zu der Empfehlung: **Bei Individuen mit gesicherter pathogener CDH1-Keimbahnmutation, bei denen keine prophylaktische Gastrektomie durchgeführt wird, soll eine regelmäßige Endoskopie (ÖGD) angeboten werden,** wurde ein Konsens (94%) erzielt.

Tab. 12: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 7e

Leitlinie/ Studie/ Metaanalyse	Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers
Statement/ Empfehlung	Eine standardisierte endoskopische Überwachung in erfahrenen Zentren wird für diejenigen empfohlen, die sich derzeit gegen eine Gastrektomie entscheiden, für diejenigen mit CDH1-Varianten von ungewisser Bedeutung und für diejenigen, die erbliche DGC-Kriterien ohne Keimbahn-CDH1-Mutationen erfüllen.
Evidenz	3b
Zitate	[72]

AG1 – **Schlüsselfrage 8a:**

"Haben Familien, die die Kriterien des International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) für das Vorliegen eines hereditären diffusen Magenkarzinoms (HDGC) erfüllen, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms?"

Zu der Frage 8a wurde eine externe deNovo-Recherche durchgeführt und zur Auswertung eine LL von van der Post eingeschlossen.

Wie bereits erwähnt, erhöhen Heterozygote-CDH1-Mutationen das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines diffusen Magenkarzinoms (DGC). Genetische Beratung ist ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung und des Managements von HDGC. Der Beratungsprozess sollte eine formelle Genetik Bewertung durch einen Krebsgenetiker mit Fachkenntnissen auf diesem Gebiet umfassen [72]. Gentests können ab dem Einwilligungsalter angeboten werden (und variieren daher zwischen den Ländern, liegen jedoch in der Regel zwischen 16 und 18 Jahren) [72]. Die Prüfung jüngerer nicht betroffener Familienmitglieder kann von Fall zu Fall geprüft werden.

Zu der Empfehlung: **Risikopersonen für ein HDGC sollen mit Erreichen der Einwilligungsfähigkeit (ab dem 18. Lebensjahr) eine genetische Beratung empfohlen werden. Sobald die krankheitsverursachende Mutation in der betreffenden Familie bekannt ist, sollen Risikopersonen auf die Möglichkeit einer prädiktiven Testung hingewiesen werden**, wurde ein starker Konsens (97%), ein Empfehlungsgrad A und ein Evidenzgrade 3b nach Oxford erzielt.

Tab. 13: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 8a

Leitlinie/ Studie/ Metaanalyse	Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers
Statement/ Empfehlung	Heterozygote Keimbahn-CDH1-Mutationen erhöhen das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung von diffusem Magenkarzinom (DGC) und lobulärem Brustkrebs (LBC).
Evidenz	3b
Zitate	[72]

AG1 – **Schlüsselfrage 8b**: NEU**"Verbessert eine Gastrektomie bei Nachweis einer Keimbahnmutation des CDH-1-Gens die Prognose?"**

Zu der Frage 8b wurde eine externe deNovo-Recherche durchgeführt und zur Auswertung eine LL von van der Post eingeschlossen.

Angesichts der hohen Mortalität im Zusammenhang mit invasiven Erkrankungen wird Personen mit pathogenen CDH1-Mutationen eine prophylaktische totale Gastrektomie in einem Fachzentrum empfohlen [72]. Der Zeitpunkt der Operation kann jedoch je nach Vorlieben und Alter sowie der physischen und psychischen Fitness des Einzelnen variieren [72]. Bei Patienten, die sich einer Gastrektomie unterziehen, sollte vor der Operation eine Basisendoskopie durchgeführt werden, um nach makroskopischen Tumoren zu suchen, da dies den Behandlungsplan verändern kann [72].

Zu der Empfehlung: **Bei gesicherten Trägern einer pathogenen CDH1-Mutation soll eine prophylaktische Gastrektomie ab dem 20. Lebensjahr angeboten werden**, wurde ein starker Konsens (97%), ein Empfehlungsgrad A und Evidenzgrade 3b nach Oxford erzielt.

Tab. 14: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 8b

Leitlinie/ Studie/ Metaanalyse	Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers
Statement/ Empfehlung	Personen, die positiv auf eine pathogene Keimbahn-CDH1-Mutation getestet wurden, sollten empfohlen werden, eine prophylaktische Gastrektomie unabhängig von endoskopischen Befunden in Betracht zu ziehen.
Evidenz	3b
Zitate	[72]

Kapitel 4.2. Hereditäres nonpolypöses Kolorektales Karzinom (HNPCC)

AG1 – **Schlüsselfrage 9:**

"Profitieren Personen mit HNPCC von einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie?"

Frage 9 wurde durch Expertenkonsens beantwortet, da keine systematische Recherche nach relevanter Literatur durchgeführt wurde.

Daher existiert keine Evidenzgraduierung.

Konsensbasierte Empfehlung: Bei HNPCC-Patienten und Risikopersonen für HNPCC sollte ab dem 35. Lebensjahr zusätzlich zur Koloskopie regelmäßig eine ÖGD durchgeführt werden.

Zu dieser Empfehlung wurde ein starker Konsens (100%) erzielt.

4.3 Auswertung der Diskussionspunkte zum Thema "Screening und Prävention":

Kapitel 5.1. Screening

AG1 – **Schlüsselfrage 10:**

"Verbessert ein serologisches Screening der asymptomatischen Bevölkerung auf H. pylori, EBV sowie pathologische Serumpepsinogene die Prognose?"

Zu der Frage 10 wurde eine externe deNovo-Recherche durchgeführt und zur Auswertung eine LL und zwei Metaanalysen eingeschlossen.

In der ersten MA von Huang wurden insgesamt 31 Studien mit 1520 Magenkarzinompatienten und 2265 Atrophische Gastritis Patienten einbezogen [76]. Die MA wurde mit einem Evidenzlevel 2a nach Oxford bewertet. Die MA zeigte, dass PGI- und PGII-Spiegel im Serum mit zunehmendem Schweregrad der mit H. pylori verbundenen chronischen Gastritis erhöht sind [76]. Wenn jedoch atrophische Veränderungen im Korpus mit einem Verlust von Zellen im Korpus einhergehen, einschließlich derjenigen, die PGI sekretieren, nimmt der PGI-Spiegel ab, während der PGII-Spiegel hoch oder stabil bleibt [76]. Daher nimmt das Verhältnis von PGI:

PGII schrittweise ab [76]. Aus diesem Grund wird ein serologisches Screening nicht empfohlen.

In der zweiten MA von Terasawa wurden neue prospektiven Kohortenstudien aus Ostasien eingeschlossen [79]. Die MA wurde mit einem Evidenzgrad 2a nach Oxford bewertet.

Zu der Empfehlung: **Ein serologisches Screening der asymptomatischen Bevölkerung auf H. pylori, EBV sowie pathologische Serumpepsinogene soll nicht durchgeführt werden**, wurde ein Konsens (94%), ein Empfehlungsgrad A und ein Evidenzgrad 2b nach Oxford erzielt. Tabelle 15 führt die Evidenz der Schlüsselfrage 10 auf.

Tab. 15: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 10

Leitlinie/ Studie/ Metaanalyse	S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease	Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One, 2015	Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and Helicobacter pylori seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis. PLoS One, 2014
Statement/ Empfehlung	Eine kürzlich erschienene Metaanalyse von Studien aus dem asiatischen Raum beschreibt, dass das Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms bei einem pathologischem serumpepsinogen Test und positiver H. pylori Serologie um 6 – 60fach erhöht ist.	Die nicht-invasiven Marker PGI und PGII und ihr Verhältnis wurden als Prädiktoren für verschiedene Magenpathologien vorgeschlagen, einschließlich atrophischer Gastritis, Darmmetaplasie, die als präkanzeröse Läsionen für Magenkrebs definiert sind.	Der Serum-Pepsinogen-Test, H. pylori-Antikörper und das Vier-Risikogruppen-Modell zur Vorhersage der Magenkrebsentwicklung scheinen das Potenzial zu haben, mutmaßlich gesunde Erwachsene mittleren Alters zu schichten.
Evidenz	Von den Experten und der DGVS-Fakultät als gerechtfertigter klinischer Standard angesehen.	2a	2a
Zitate	[18]	[76]	[79]

AG1 – **Schlüsselfrage 11:****"Verbessert die endoskopische Überwachung bei fokaler Atrophie oder intestinaler Metaplasie die Prognose?"**

Für die Schlüsselfrage 11 wurde eine LL in die Evidenztabelle eingeschlossen (siehe Tabelle 16).

In der Leitlinie von Dinis-Ribeiro wird ausgesagt, dass die Identifizierung und Überwachung von Patienten mit Vorläuferzuständen und Läsionen zu einer frühzeitigen Diagnose von Magenkrebs führen können [80]. In der Tat kann dies eine wichtige Maßnahme für Prävention des Todes durch Magenkrebs sein.

Zu der Empfehlung: **Patienten mit fortgeschrittener Atrophie und intestinaler Metaplasie des Magens soll eine endoskopische Überwachung angeboten werden**, wurde ein Konsens (94%), ein Empfehlungsgrad A und ein Evidenzgrad 2b nach Oxford erzielt.

Tab. 16: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 11

Leitlinie/ Studie/ Metaanalyse	Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED)
Statement/ Empfehlung	Patienten mit ausgedehnter Atrophie und / oder ausgedehntem Darm Metaplasie sollten alle 3 Jahre endoskopisch überwacht werden.
Evidenz	2b
Zitate	[80]

AG1 – Schlüsselempfehlung 12:

Empfehlung 12 wurde mit Expertenkonsens bezeichnet, da keine systematische Recherche nach relevanter Literatur durchgeführt wurde.

Daher existiert keine Evidenzgraduierung.

Konsensbasierte Empfehlung: Ein bevölkerungsbezogenes endoskopisches Screening zum Nachweis von Magenkarzinomen soll in Deutschland nicht erfolgen.

Zu dieser Empfehlung wurde ein Konsens (89%) erzielt.

AG1 – Schlüsselfrage 13:

"Verbessert eine endoskopische Überwachung die Prognose von Patienten mit reseziertem Magen ohne Magenkarzinomanamnese?"

Zu der Frage 13 wurde eine externe deNovo-Recherche und zur Auswertung eine Metaanalyse und vier systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossen.

Die MA von Tersmette wurde durchgeführt, um das relative Gesamtrisiko und das gewichtete mittlere relative Risiko für Untergruppen von Postgastrektomiepatienten zu bestimmen und mögliche Hochrisikopatienten zu definieren [96]. Insgesamt 22 Studien wurden eingeschlossen. Die MA wurde nach Oxford mit einem Evidenzgrad 2a bewertet.

Prämaligene Läsionen und Vorläuferläsionen treten im Magenrest nach einer Ulkusoperation häufiger auf und ein endoskopisches bioptisches Screening kann Stumpfkrebs im Frühstadium in einem heilbaren Stadium erkennen [81]. Allerdings, alle 4 systematische Übersichtsarbeiten, die unter Tabelle 17 erwähnt werden, besagen, dass zu diesem Thema noch intensiver geforscht werden soll.

Zu der Empfehlung: **Bezüglich einer möglichen endoskopischen Überwachung von Patienten mit reseziertem Magen ohne Magenkarzinomanamnese lässt sich aus den existierenden Daten keine Empfehlung ableiten**, wurde ein starker Konsens (97%) und ein Evidenzgrade 2a nach Oxford erzielt.

Tab. 17: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 13

Leitlinie/ Studie/ Metaanalyse/ Systematische Übersichts- arbeit	Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high-risk patient subsets for stomach cancer	Carcinogenesis after remote peptic ulcer surgery: the long-term prognosis of partial	Epidemiology of gastric cancer.
---	--	--	---------------------------------

	after remote partial gastrectomy for benign conditions.	gastrectomy.	
Statement/ Empfehlung	Obwohl Unterschiede im Risiko zwischen Untergruppen von Postgastrektomie-Patienten festgestellt wurden, warten Empfehlungen zur endoskopischen Überwachung auf weitere Studien zur Kosten-Nutzen-Analyse.	Umfangreiche Screening-Programme von Patienten nach Gastrektomie werden jedoch nicht empfohlen, und eine Überwachung erscheint nicht gerechtfertigt.	Die Dauer des postoperativen Intervalls ist der wichtigste Risikofaktor. In den ersten 10 Jahren nach der ersten Operation kann das Magenkrebsrisiko aufgrund der Entfernung des am stärksten krebsanfälligen distalen Teil des Magens verringert werden. Danach steigt das relative Risiko jedoch rasch an.
Evidenz	2a	-	-
Zitate	[96]	[81]	[97]

Leitlinie/ Studie	Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders.	Gastric stump carcinoma – epidemiology.
Statement/ Empfehlung	Die meisten Studien zur Assoziation der Magen Chirurgie mit nachfolgendem Magenkrebs weisen schwache Designs auf.	Nach einer radikalen Restgastrektomie hat das Magenstumpfkarzinom eine Prognose, die sich nicht vom primären proximalen Magenkrebs unterscheidet.
Evidenz	-	-
Zitate	[98]	[99]

Kapitel 5.2. Prävention

AG1 – **Schlüsselfrage 14:**

"Erhöhen Protonenpumpeninhibitoren das Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms?"

Zur Frage 14 wurde eine externe deNovo-Recherche durchgeführt und zur Auswertung zwei Einzelstudien und eine Metaanalyse eingeschlossen.

In der ersten Studie von Lamberts wurden 36 Patienten mit Reflux unter Therapie mit Omeprazol beobachtet [83]. In der Studie von Klinkenberg wurden 91 Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit eingeschlossen, die gegen die Behandlung mit einem H2-Rezeptor-Antagonisten resistent waren, anschließend jedoch täglich auf 40 mg Omeprazol ansprachen [84]. In der MA von An Tran-Duy wurden Daten aus 12 Studien mit mehr als 87.324 Patienten analysiert [89].

Es gibt eine zunehmende Anzahl von Fallberichten und Beobachtungsstudien zu unerwünschten Ereignissen von Patienten, die eine Langzeittherapie mit Protonenpumpenhemmern (PPI) erhalten [89]. Eine Langzeittherapie mit PPI könnte auch das Risiko für Magenkrebs erhöhen, aber dieser Zusammenhang sollte aufgrund der begrenzten Anzahl von Studien und möglicher Störfaktoren weiter untersucht werden.

Zu dem Statement: **Es gibt keine gesicherten klinischen Hinweise, dass Protonenpumpeninhibitoren (PPI) das Risiko für ein Magenkarzinom erhöhen,** wurde ein Konsens (92%) und ein Evidenzgrad 2a nach Oxford erzielt.

Tab. 18: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 14

Leitlinie/ Studie	Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis.	Long-term omeprazole treatment in man: effects on gastric endocrine cell populations.
Statement/ Empfehlung	Eine PPI-Therapie könnte auch das Risiko für Magenkrebs erhöhen.	Bei einigen Patienten wird eine Hyperplasie von Zellen während der Langzeitbehandlung mit Omeprazol beobachtet, die vermutlich durch Hypergastrinämie vermittelt wird.
Evidenz	2a	-
Zitate	[89]	[83]

AG1 – **Schlüsselfrage 15:**

Für die Schlüsselfrage 15 wurde eine externe deNovo-Recherche durchgeführt und zur Auswertung eine Studie in der Evidenztabelle eingeschlossen (siehe Tabelle 19). In dieser Studie von Yamac wurden die COX-2-Expression und ihre Assoziation mit CD31-Färbung, H.-pylori-Infektion und bekannten klinisch-pathologischen Faktoren bei 65 Magenkrebspatienten untersucht [100]. Zu der Empfehlung: **ASS oder NSAR sollen nicht mit der Indikation der Prophylaxe eines Magenkarzinoms angewendet werde**, wurde ein starker Konsens (100%), ein Empfehlungsgrad A und ein Evidenzgrade 2b nach Oxford erzielt.

Tab. 19: Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 15

Leitlinie/ Studie/ Metaanalyse	Cyclooxygenase-2 Expression and Its Association with Angiogenesis, Helicobacter Pylori, and Clinicopathologic Characteristics of Gastric Carcinoma
Statement/ Empfehlung	Es kann vermutet werden, dass die COX-2-Expression für die anfängliche Entwicklung von Magenkrebs wichtig sein kann, jedoch nicht für das Fortschreiten der Krankheit.
Evidenz	2b
Zitate	[100]

5 Diskussion

Das Magenkarzinom ist eine der häufigsten tumorbedingten Todesursachen weltweit, da es häufig erst im fortgeschrittenen Stadium Symptome zeigt und dementsprechend auch zum Zeitpunkt der Diagnose eine schlechte Prognose aufweist [1,3].

In den letzten Jahren wurde die Früherkennung von Magenkrebs durch verbesserte Diagnose- und Staging-Methoden gestärkt, so dass eine auf den Patienten und deren Krankheitsstadien abgestimmte Therapie möglich sein kann, in einigen Fällen sogar mit einem kurativen Ansatz. Daher wurden in verschiedenen Studien neue Strategien für neoadjuvante und adjuvante Therapie untersucht, was zur Veröffentlichung einer Vielzahl von Publikationen zu diesem Thema geführt hat.

Um eine neue, effiziente S3-Leitlinie zum Magenkarzinom zu entwickeln, ist es deshalb von größter Bedeutung, die Ergebnisse der neuen Studien und Veröffentlichungen mit den Standardempfehlungen der Leitlinien zu vergleichen und die in den letzten Jahren eingetretenen Änderungen hervorzuheben.

Im folgenden Teil meiner Dissertation werde ich deshalb die bereits erwähnten Empfehlungen und Statements mit verschiedenen Studien und Publikationen vergleichen und begründen.

5.1 Studienlage zu den Risikofaktoren des Magenkarzinoms

5.1.1. Helicobacter Pylori als wesentlicher Risikofaktor für das Magenkarzinom:

Das Magenkarzinom, als eine multifaktorielle Krankheit, wird durch viele Einflüsse verursacht. Es wird angenommen, dass komplexe Wechselwirkungen zwischen genetischen Faktoren und verschiedenen Umweltfaktoren zusammenwirken, um die Entwicklung einer solchen Erkrankung auszulösen.

Der ätiologische Hauptfaktor für den Magenkrebs ist die Infektion mit *Helicobacter pylori*, dem ersten als Onkogen erkannten Bakterium [1,3]. Die Internationale Agentur für Krebsforschung stuft *H. pylori* als karzinogen der Klasse 1 ein, basierend auf einer gründlichen Überprüfung der relevanten Labor- und epidemiologischen Studien. Die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion hängt von der geografischen Verteilung (Industrie- und Entwicklungsländer), der ethnischen Zugehörigkeit und dem sozioökonomischen Status ab. Es zeigt sich eine altersabhängige Zunahme. Die genaue Art der Übertragung von *H. pylori* ist unklar, erfolgt aber von Mensch zu Mensch. Derzeit gibt es keine Präventionsmaßnahmen (Impfung).

Helicobacter pylori infiziert die Magenschleimhaut und führt zu einer chronischen, aktiv persistierenden Gastritis, die, wenn sie nicht behandelt wird, über Jahrzehnte andauert. Eine solche langanhaltende Entzündung kann durch verschiedene

Mechanismen zu Magenatrophie und intestinaler Metaplasie führen. Dies sind die wichtigsten histologischen Vorläufer des Magenkarzinoms. Verschiedene Studien [18-21] haben versucht zu prüfen, inwieweit eine H. pylori Infektion mit Magenkrebs zusammenhängt. Ein systematischer Review vieler Fall-Kontroll Studien bestätigte, dass Personen, die positiv auf H. pylori getestet wurden, im Vergleich zu nicht-infizierten Patienten mit einer drei- bis sechsmal höheren Wahrscheinlichkeit an Magenkrebs erkranken. Die Ergebnisse zeigen daher deutlich eine enge Beziehung und legen H. pylori als den wichtigsten ätiologischen Faktor fest. Eine prospektive Follow-up-Studie [22] an 1526 japanischen Patienten hat gezeigt, dass nur die H. pylori - Infizierten Patienten ein Magenkarzinom entwickelten.

In den letzten Jahren gab es Hinweise darauf, dass Immunblot (Western Blot) für den Nachweis von Anti-H empfindlicher als ELISA ist. Plummer, M., et al [19] überprüfte die Literatur für Studien, in denen Kontrollen unter Verwendung von ELISA und multiplem Antigen-Immunblot zum Nachweis von H. pylori verglichen wurde. Unter Verwendung der Immunblot-basierten Daten stiegen die weltweit berechneten Fälle im Jahr 2008 für H. pylori von 74,7% auf 89,0%. Dies impliziert ungefähr 120.000 zusätzliche Krebsfälle von NCGC (non-cardia gastric cancer). Diese aktualisierten Einschätzungen bestätigen die Rolle von H. pylori als Hauptursache für Krebs.

Die kanzerogene Wichtigkeit von H. pylori gilt auch für eine Subgruppe von Karzinomen am ösophagogastralen Übergang. Die ersten epidemiologischen Studien, die das H. pylori-assoziierte Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms untersuchten, konzentrierten sich ausschließlich auf das distale Magenkarzinom. Studien, die sich mit der Unterscheidung zwischen Barrett-Karzinomen (AEG1), echten Übergangskarzinomen (AEG2) und proximalen Magenkarzinomen (AEG3) beschäftigt haben, zeigten, dass sowohl bei den Übergangskarzinomen als auch bei den weiter proximal gelegenen Tumoren eine andere Ursache dahinterstecken kann, was leider unzureichend erfasst wurde [20, 23 – 33].

5.1.2 Helicobacter Pylori Eradikation:

Eine medikamentöse Therapie zur möglichst vollständigen Beseitigung des Bakteriums H. pylori zielt im Grunde darauf ab, eine Magenkarzinogenese zu verhindern. Eine solche Eradikationstherapie sollte bei den folgenden Risikopersonen durchgeführt werden.

- Patienten mit einer Pan-Gastritis oder Korpus-dominante Gastritis
- Erstgradig Verwandte von Magenkarzinompatienten
- Patienten, die früher eine Magenneoplasie hatten (Endoskopische Resektion oder Magenteilresektion bei Magen-adenom oder Frühkarzinom; MALT-Lymphom)

- Patienten, die nach über einem Jahr in einer medikamentösen Therapie mit Protonen Pumpen Inhibitoren (PPI) sind.
- Evtl. Patienten mit einer ausgedehnten, multifokalen Atrophie oder intestinalen Metaplasie

Eine Metaanalyse [34] als auch verschiedene asiatische und finnische Studien [35-37] konnten zeigen, dass eine geheilte *Helicobacter-pylori*-Infektion die Inzidenz von Magenkrebsentstehung verringert.

Entscheidend für die Wirksamkeit der *H. pylori*-Eradikation zur Vorbeugung von Magenkarzinomen ist der Zeitpunkt der Behandlung. Die Eradikationstherapie kann den Entzündungsprozess anhalten, das Fortschreiten der Schädigung stoppen und eine Heilung von Gastritis fördern, auch bei fortgeschrittene Veränderungen nach beispielsweise einer endoskopischen Resektion eines Magenfrühkarzinoms. Sie kann jedoch keine signifikante Verbesserung bei Patienten mit prä- oder paraneoplastischen Veränderungen (wie schwerer atrophischer Verletzung und Darmmetaplasie) bewirken, da sie diese Prozesse nicht umkehren kann [38 - 46]. Die Wirkung der *H. pylori*-Eradikationstherapie besteht also darin, das zum Zeitpunkt der *H. pylori*-Eradikation bestehende Magenkrebsrisiko einzudämmen oder zu verringern.

Es ist zu beachten, dass auch nach erfolgreicher präventiver *H. pylori*-Eradikation das Karzinomrisiko nicht vollständig beseitigt ist.

Eine Kohortenstudie mit 748 Patienten untersuchte die Risikofaktoren für Magenkrebs nach erfolgreicher Eradikation von *Helicobacter pylori* und zeigte, dass Patienten mit Intestinaler Metaplasie oder schwerer endoskopischer Atrophie nach erfolgreicher Eradikation von *Helicobacter pylori* immer noch ein Magenkrebsrisiko hatten.

5.1.3 Weitere wichtige Risikofaktoren:

Wie bereits erwähnt spielen bei der Entstehung des Magenkarzinoms sowohl umweltbedingte als auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle. Umwelteinflüsse wie Ernährung und die Infektion mit *Helicobacter pylori* tragen bewiesenermaßen zur Entstehung von Magenkrebs bei. Die Inzidenz von Magenkrebs ist dennoch weltweit rückläufig. Dies beruht hauptsächlich auf der Verbesserung des sozioökonomischen Status und der teilweise weit verbreiteten Anwendung der Eradikationstherapie bei *H. pylori*. Eine erhöhte Aufnahme von Nitriten und Nitrosaminen sowie gesalzene Lebensmittel wurde ebenfalls als Umweltfaktor betrachtet. Die familiäre Veranlagung gilt seit langem auch als wichtiger Faktor. In einigen Fall-Kontroll-Studien berichtete bei Angehörigen von Patienten über einer höheren Rate an Magenkarzinomen.

Eine retrospektive Studie [47] zeigte, dass Patienten, die sich aufgrund einer gutartigen Magenerkrankung einer Operation unterzogen haben, ein signifikant kleineres Risiko aufweisen, an einem Karzinom im Restmagen zu erkranken (2,6 % weniger nach 10 Jahren und 4 % weniger nach 20 Jahren). Die Einschätzung, dass eine Magenteilresektion gegenüber einer totalen Magenresektion ein erhöhtes Karzinomrisiko aufweist, beruht weitgehend auf Erfahrungen mit 541 Patienten, die sich wegen eines Magenfrühkarzinoms einer subtotalen Magenresektion unterzogen hatten. Bei 11,2% der Patienten wurden synchrone oder metachrone extragastrische Tumoren beobachtet, sodass vorangegangene Magenoperationen tatsächlich auch zu den Risikofaktoren gehören. Bei dieser Studie bestand keine Korrelation zur operativen Technik (BI, BII, Y-Roux).

Es gibt statistische und histologische Belege dafür, dass Patienten mit perniziöser Anämie ein erhöhtes Risiko für Magenkrebs haben. Die perniziöse Anämie, als spezielle Form der megaloblastären Anämie bzw. der Vitamin-B12-Mangelanämie, wird durch einen langanhaltenden Mangel an Cobalamin im Rahmen einer fortgeschrittenen atrophischen Gastritis ausgelöst. Es wurde berichtet, dass echte adenomatöse Polypen und Magenkarzinome bei Patienten mit perniziöser Anämie viel häufiger vorkommen als in der Allgemeinbevölkerung. Anhand der bevölkerungsbasierten fallkontrollierten Studie [48] aus den USA ist bei Patienten mit perniziöser Anämie das Risiko für ein nicht-kardiales Karzinom doppelt so hoch (OR 2,18, 1,94-2,45). Die gleichen Patienten haben weiterhin für neuroendokrine Magentumore (OR 11,43), hypopharyngeale Karzinome, Tonsillenkarcinome, Plattenepithelkarzinome des Ösophagus, Dünndarmkrebs, HCC und einige hämatologische Neoplasien ein höheres Risiko.

5.1.3.1 Übergewicht als Risikofaktor:

In manchen Ländern haben die Inzidenzraten von Ösophagus- und gastralen Kardiaadenokarzinomen (EGCA) in den letzten Jahren zugenommen. Es wurde vermutet, dass Übergewicht / Adipositas eine wichtige Rolle bei diesen Fällen spielt, obwohl die Ergebnisse der einzelnen Studien unterschiedlich sind. Tatsächlich wurde in mehreren Studien ein höherer Body-Mass-Index (BMI) positiv mit EGCA in Verbindung gebracht. Die Literatur, ob Übergewicht und Adipositas als Risikofaktoren für Adenokarzinome der Speiseröhre, des ösophagogastralen Übergangs und des Magens zu betrachten sind, ist aber manchmal widersprüchlich, vor allem da keine eindeutige Unterscheidung der Tumorlokalisation vorgenommen wurde. Eine Metaanalyse hat 22 Studien [49] und fast 8000 EGCA-Fälle identifiziert. Sie zeigte, dass Übergewicht und Adipositas eng mit der Entwicklung von EGCA zusammenhängen und dass für Ösophagus-Adenokarzinom eine stärkere Assoziation (RR für BMI ≥ 30 kg / m² = 2,73, 95% CI 2,16-3,46) als für Magen-Kardia-Adenokarzinome (RR für BMI ≥ 30 kg / m² = 1,93, 95 % CI 1,52-2,45) besteht. Es ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Geschlechtsschichten und den geografischen Gebieten. Andere systematische Überprüfungen und Metaanalysen von Beobachtungsstudien [50] belegen ebenfalls

sowohl einen positiven Zusammenhang zwischen hohem BMI und dem Risiko für Ösophagus- und möglicherweise Kardiaadenokarzinome als auch, dass mit steigendem BMI das Risiko kontinuierlich ansteigt.

In einer Reihe früherer Studien wurde festgestellt, dass der Body-Mass-Index (BMI) mit dem Magenkrebsrisiko assoziiert ist. Eine Studie [51] hat, anhand der gemessenen anthropometrischen Daten von 391.456 Personen aus der European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition (EPIC) und 11 Jahren Follow-up, die Assoziation anthropometrischer Maßnahmen mit dem Risiko von EAC (esophageal adenocarcinoma), GCC (gastric cardia adenocarcinoma) und GNCC (gastric non-cardia adenocarcinoma) umfassend bewertet. Der Hüftumfang war mit einem Adenokarzinom der Speiseröhre assoziiert. Für das Kardiakarzinom war er zweideutig und für das Magenkarzinom negativ. Bei einer chinesischen Kohortenstudie [52] mit 30 000 Fällen wurden keine Assoziation zwischen BMI und der GCA-Inzidenz beobachtet. Ein höherer BMI war mit einem verringerten Risiko für GNCA in dieser Population verbunden, insbesondere bei Männern und älteren Personen.

Aufgrund fehlender Beweise und unterschiedlicher Ergebnisse wird dieses Statement als zweifelhaft angesehen und gestrichen.

5.1.3.2. GERD als Risikofaktor:

Der Barrett-Ösophagus, eine chronisch-entzündliche metaplastische Umwandlung der normalen Plattenepithelschleimhaut der Speiseröhre in ein einschichtig hochprismatisches Zylinderepithel, ist der einzige bekannte Vorläufer für das Ösophagusadenokarzinom. Seine Anwesenheit vermittelt ein mehrfach erhöhtes Risiko für ein Adenokarzinom der Speiseröhre. Eine größere Studie [53] hat mit Esophagogastroduodenoscopy (EGD) -Berichten der Universität von Texas von 2005 bis 2007 gearbeitet. Es wurden 410 Patienten mit einer oberen Endoskopie aufgrund von GERD-Symptomen, die nicht auf die Protonenpumpenhemmertherapie (PPI) ansprachen, sowie 4.047 Patienten mit einer oberen Endoskopie aus anderen Gründen ohne GERD-Symptomen identifiziert und überprüft. Die Ergebnisse zeigten, dass die Kontrollgruppe ohne GERD-Symptome im Vergleich zur asymptomatischen GERD-Gruppe einen höheren Grad an Adenokarzinome, höhergradiger Dysplasie und Barrett-Metaplasie aufwies. Für die Existenz der Barrett-Metaplasie sind Refluxsymptome daher weder sehr aussagekräftig noch ein idealer Standard für die vorbeugende medizinische Untersuchung allein. Die Intensität, Häufigkeit und Dauer der chronischen Reflux- / GERD-Symptome gelten derzeit als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung des Barrett-Ösophagus, können jedoch nicht in allen Studien anerkannt werden. So konnte zumindest in der oben genannten Studie gezeigt werden, dass ohne GERD-Symptome mehr Adenokarzinome, höhergradige Dysplasien auftreten und somit Refluxsymptome für eine maligne Degeneration eine eher untergeordnete Rolle spielen. Derzeit sind keine Parameter bekannt, die Patienten ohne Refluxsymptome mit einem erhöhten Risiko für ein ösophageales

Adenokarzinom zuverlässig identifizieren können. Daher sind zusätzliche Risikostratifizierungsfaktoren bei Patienten erforderlich.

Es wird angenommen, dass die Refluxsymptome hauptsächlich durch Magensäure verursacht werden. Je nach Magenpylorus-Funktion kann manchmal Inhalt aus dem Duodenum den Ösophagus erreichen und auf diese Weise kann das Epithel des Ösophagus mit Gallensäuren in Kontakt kommen. Der Tonus des unteren Schließmuskels der Speiseröhre kann durch Einwirkung verschiedener Substanzen und Gewohnheiten, die den Reflux fördern, verringert werden. Dazu gehören beispielsweise Alkohol, Rauchen, Medikamente etc. Daher können Magensäure und Gallensäure chemische Reizungen und lokale Entzündungen der Speiseröhre verursachen. Eine Rolle bei der Karzinogenese der toxischen Eigenschaften wird den Gallensalzen zugeschrieben, insbesondere weil sie unspezifische Schädigungen der DNA und der Zellmembranen durch Erhöhung der intrazellulären Sauerstoffradikale hervorrufen. In einem transgenen Maus-Modell [58] wurde die Entwicklung von einem Barrett Ösophagus und eines ösophagealen Adenokarzinoms durch Einwirkung von Gallensäuren und Nitrosaminen beschleunigt und durch IL-6-Mangel gehemmt. Am wahrscheinlichsten erklärt sich dies durch eine veränderte Umgebung im Sinne einer veränderten Immunantwort.

Die Ursachen für Adenokarzinome der Speiseröhre und der Kardia sind nicht vollständig geklärt. Eine epidemiologische Untersuchung ergab den möglichen Zusammenhang zwischen gastroösophagealem Reflux und diesen Tumoren. Laut dieser schwedischen fallkontrollierten Studie [54] gibt es einen starken und wahrscheinlich ursächlichen Zusammenhang zwischen gastroösophagealem Reflux und ösophagealem Adenokarzinom. Die Beziehung zwischen Reflux und Adenokarzinom der Kardia ist relativ schwach. Die Fall-Kontroll-Studie [55] aus den USA zeigte, dass Patienten mit gastroösophagealem Adenokarzinom eine höhere Prävalenz von GERD-ähnlichen Symptomen aufwiesen als alters- und geschlechtsangepasste Kontrollpatienten. Dies unterstützt den Glauben an eine Assoziation zwischen GERD und gastroösophagealem Übergangskrebs. Darüber hinaus können Krebspatienten mit GERD vor der Krebsdiagnose über einen längeren Zeitraum hinweg mit Medikamenten zur Säuresuppression behandelt werden, um die Krebs Symptome zu maskieren. Patienten mit langjähriger GERD oder ältere Patienten mit neu auftretender GERD benötigen möglicherweise Endoskopie- oder Bildgebungsstudien, um den Krebs der distalen Speiseröhre oder der Kardia zu untersuchen. Eine andere bevölkerungsbasierte fallkontrollierte Studie aus den USA [56] zeigte, dass Hiatushernien, in Kombination mit anderen Reflux-Zuständen und Symptomen, stark mit dem Risiko der Entstehung eines Ösophagus-Adenokarzinoms verbunden ist. Diese Assoziationen waren für Magenkardia- und Adenokarzinome weniger stark, aber noch immer signifikant. Eine signifikante positive Korrelation wurde auch zwischen Körpergröße und Vorgeschichte von Hiatushernie / Reflux-Symptomen beobachtet.

Die Wirksamkeit der Endoskopie beim Screening von Erwachsenen auf chronische gastroösophageale Refluxsymptome, wie z.B. Sodbrennen, hängt von der Empfindlichkeit dieser Strategie ab, Barrett-Ösophagus zu erkennen, bevor ein Adenokarzinom der Speiseröhre oder der Kardia entwickelt wird. Der Zweck der Fall-

Kontroll-Studie aus den USA [57] besteht darin, zu bestimmen, welcher Anteil der Patienten mit Speiseröhrenkrebs oder Kardiakrebs für die Endoskopie ausgewählt werden sollte, basierend auf dem Vorhandensein und der Dauer früherer Refluxsymptome. Diese Studie ergab, dass sich nur 67 von 110 Patienten (61%) mit einem Adenokarzinom des Ösophagus, 8 von 21 Patienten (38%) mit einem Adenokarzinom der Kardia und 170 von 244 Patienten (70%) mit einem Barrett-Ösophagus an chronische Refluxsymptome wie Sodbrennen, die > 5 Jahre vor ihrer Krebsdiagnose auftraten erinnerten. Der Nachweis des Barrett-Ösophagus auf der Grundlage einer Endoskopie bei Erwachsenen mit chronischen GERD-Symptomen allein kann nur bei einem begrenzten Anteil der Patienten nachgewiesen werden, bei denen das Risiko besteht, ein Adenokarzinom des Ösophagus oder ein Adenokarzinom der Kardia zu entwickeln.

5.2 Studienlage zu den Risikogruppen des Magenkarzinoms

5.2.1. Familiäres Risiko:

Familiäre Veranlagung ist auch ein sehr wichtiger Faktor bei der Krebsentstehung, da das Risiko für Verwandte erhöht ist. Personen mit einem Verwandten ersten Grades, der an Magenkrebs erkrankt ist, haben ein etwa 2,5-faches Risiko für die Entwicklung von Magenkrebs [59]. Eine familiäre Vorgeschichte von Ösophaguskrebs bei Familienmitgliedern erhöht auch das Risiko für Ösophaguskrebs. Das gleichzeitige Auftreten von einer Krebskrankheit spiegelt jedoch nicht unbedingt die gemeinsame genetische Anfälligkeit wider. Dies könnte auch auf gemeinsame Umwelteinflüsse, Lebensgewohnheiten oder eine Kombination beider Faktoren zurückzuführen sein. Obwohl ein Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und einer Helicobacter Pylori-Infektion besteht, scheinen beide unabhängige Risikofaktoren zu sein. Das gleichzeitige Vorhandensein positiver Familienanamnese und einer Helicobacter Pylori-Infektion kann zu einem synergistischen Effekt führen. Aus diesem Grund und wie bereits unter Empfehlung 2 erwähnt wurde, ist eine H. pylori - Eradikation unter präventiven Gesichtspunkten bei Verwandten ersten Grades von Magenkarzinom-Patienten empfohlen und sollte durchgeführt werden [18]. Wenn mehrere Verwandte ersten Grades an einem Magenkarzinom erkrankt sind, ist das Risiko etwa 10-fach erhöht [61]. Screening-Untersuchungen (OCD) bei Personen mit positiver Familienanamnese sind allerdings nicht empfohlen. Derzeit gibt es keine wissenschaftlichen Beweise dafür, dass nahe Verwandte von Patienten mit Magenkrebs besondere vorbeugende Maßnahmen ergreifen sollten. Es wurde vermutet, dass familiärer Ösophaguskrebs früher als sporadischer Ösophaguskrebs auftritt und eine schlechtere Prognose hat. Die verfügbaren Daten zu Ösophaguskrebs, Magenkrebs und Darmkrebs zu diesem Thema sind jedoch begrenzt [60].

5.2.2. Erbliche Form eines Magenkarzinoms:

Magenkrebs betrifft fast 1 Million Menschen, wobei 70–85% dieser innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose sterben, da diffuse Magenkrebserkrankungen typischerweise spät auftreten. Familiäres Magenkarzinom lässt sich primär in drei Hauptsyndrome unterteilen.

- hereditäres diffuses Magenkarzinom (HDGC; autosomal dominanter Erbgang)
- Gastrales Adenokarzinom mit proximaler Polypose des Magens (GAPPS; autosomal dominant)
- familiäres intestinales Magenkarzinom (FIGC; autosomal dominanter Erbgang)

Sie sind durch unterschiedliche epidemiologische, morphologische und molekulare Merkmale gekennzeichnet. Familien mit diesen Syndromen haben ein hohes Risiko für Magenkrebs, aber nur erbliches diffuses Magenkrebs kann genetisch erklärt werden (verursacht durch Keimbahnveränderungen von CDH1, das für E-Cadherin kodiert). Die meisten Magenkrebsarten sind sporadisch, und nur in etwa 10% der Fälle kommt es zu der CDH1 Keimbahnmutation und damit zu einem hereditären Magenkarzinom. In Gebieten, in denen die Inzidenz von Magenkrebs gering ist, sind die meisten familiären Fälle wahrscheinlich auf genetisch pathogene Mutationen zurückzuführen, die das Risiko erhöhen. Eine genetische Basis wurde nur in rund 40% der von HDGC betroffenen Familien gefunden. Daher ist die Identifizierung der genetischen Faktoren von Patienten mit familiärem Magenkrebs ein wichtiger Schritt bei der Früherkennung und Behandlung von Krankheiten [62]. Wie bereits erwähnt lassen sich 30-40% der erblichen diffusen Magenkarzinome (HDGCs) durch defekte Keimbahn-Allele von E-Cadherin (CDH1) erklären. Für die verbleibenden Familien bleiben die Faktoren, die die Anfälligkeit beeinflussen, jedoch unbekannt. In zwei Familienmitgliedern mit invasivem diffusem Magenkrebs wurde ein Keimbahnverkürzendes Allel von α -E-Catenin (CTNNA1) identifiziert [63]. Die genetischen und pathogenen Determinanten des erblichen Magenkrebs-Syndroms sind noch nicht vollständig bekannt. In etwa 70% der Fälle mit HDGC ist die zugrunde liegende genetische Veränderung unbekannt. Voraussichtliche zukünftige technologische Entwicklungen sollten neue Wege für Gentests und neuartige Therapiestrategien eröffnen.

Darüber hinaus können Magenkarzinome bei einer Reihe anderer erblicher krebsassoziierter Syndrome mit bekannten genetischen Ursachen häufiger auftreten. Beispiele dafür sind:

- Lynch – Syndrom (hMLH1, hMLH2),
- Cowden-Syndrom (PTEN),
- Li Fraumeni – Syndrom (TP53),
- Peutz-Jeghers – Syndrom (STK11),
- familiärer adenomatöser Polyposis

- juveniler Polyposis
- MUTYH-assoziierten adenomatösen Polyposis (MUTYH)

Dem Nachweis eines vermehrten Auftretens von Magenkarzinomen zufolge wird derzeit für die MUTYH-, Li-Fraumeni-, Lynch- und Peutz-Jeghers-Syndrome eine programmierte gastroscopische Überwachung empfohlen. Eine erhöhte Inzidenz ist bei erblichem Brust- und Eierstockkrebs nicht sicher (BRCA1 / 2) [64]. Darüber hinaus haben Patienten mit CDH1-Keimbahnmutationen ein signifikant erhöhtes Risiko, an lobulärem Brustkrebs zu erkranken.

5.2.3. Der Nutzen einer psychosozialen Beratung:

Die Diagnose eines manifesten erblichen Tumorsyndroms oder die Kenntnis eines signifikant erhöhten Krankheitsrisikos können mit einer Vielzahl von psychosozialen Belastungsfaktoren und Stressfaktoren für Betroffene und deren Angehörige verbunden sein.

Relevante Stressfaktoren sind unter anderem:

- eine veränderte Körperwahrnehmung,
- Angstzustände im Zusammenhang mit Operationen,
- Untersuchungen zur Früherkennung und künftiger Krebsentstehung,
- befürchtete berufliche Einschränkungen,
- die Übermittlung der Störung im sozialen Umfeld,
- Unsicherheit in Bezug auf reproduktive Entscheidungen,
- das Verarbeiten des frühen Todes von Familienangehöriger und damit zusammenhängende innerfamiliäre Konflikte,
- Probleme mit der Für- und Vorsorge der Kinder,
- Schmerzen und andere Emotionen.

Darüber hinaus gehen prädiktive Tests für Minderjährige mit spezifischen Herausforderungen einher, z. B. mangelnde Entscheidungskompetenz und begrenztes Verständnis der Bedeutung und Konsequenzen des Tests. Neben der klinischen und humangenetischen Beratung kann die psychosoziale Beratung Patienten und Einzelpersonen bei der Entscheidungsfindung für oder gegen die prädiktive genetische Diagnostik unterstützen und bei der Verarbeitung von Testergebnissen hilfreich sein. Prädiktive Tests sind in der Regel nur möglich, wenn in der Familie eines zuvor erkrankten Mitglieds eine eindeutige pathogene Mutation

nachgewiesen wurde. Der Nachweis von Polymorphismen oder Mutationen mit unklarer pathogenetischer Signifikanz ist als Grundlage für eine prädiktive genetische Diagnose nicht geeignet. Die humangenetische Beratung wird von nicht einwilligenden Personen zusammen mit den Erziehungsberechtigten durchgeführt. Die Einleitung einer humangenetischen Diagnose vor dem 10. Lebensjahr ist selten erforderlich, weil Kolorektalkarzinome bei FAP-Trägern vor dem 15. Lebensjahr sehr selten sind. Psychosoziale Beratung und gegebenenfalls Betreuung sind bei Problemen mit der psychischen Verarbeitung des Tumors, bei Behandlungsfolgen, sozialen Anpassungsstörungen und bei beruflicher Wiedereingliederung wünschenswert [65].

5.2.4. Das hereditäre diffuse Magenkarzinom (HDGC):

Die meisten Magenkarzinome sind sporadisch. 1 bis 3 % der Magenkrebserkrankungen können auf vererbte Krebserkrankungen zurückgeführt werden. Vor über 15 Jahren implizierte die Kopplungsanalyse heterozygote inaktivierende Keimbahnmutationen im CDH1-Gen, das für das Tumorsuppressor Protein E-Cadherin kodiert, als genetische Ursache für das hereditäre diffuse Magenkarzinom.

CDH1 befindet sich auf Chromosom 16q22.1 und umfasst 16 Exons. Das Protein hat drei Domänen: eine große extrazelluläre Domäne (Exon 4-13), eine kleine Transmembrandomäne (Exon 13-14) und eine zytoplasmatische Domäne (Exon 14-16). CDH1 ist ein Tumorsuppressorgen. Für die Entwicklung des Karzinoms ist eine Inaktivierung des zweiten-Allels erforderlich, was vielfältig zu sein scheint, wie z.B. eine Promotormethylierung, ein Verlust der Heterozygotie oder eine somatische Mutation.

Heterozygote Keimbahn-CDH1-Mutationen erhöhen das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung von HDGC, aber auch für die Entstehung eines lobulären Brustkrebs. Das kumulative Risiko für Magenkrebs bei CDH1-Keimmutationsträgern im Alter von 80 Jahren beträgt 70% bei Männern (95%-Konfidenzintervall 59-80%) und 56% bei Frauen (95%-Konfidenzintervall 44-69%). Weibliche Mutationsträger haben im Alter von 80 Jahren ein geschätztes 42-prozentiges Risiko an lobulärem Brustkrebs zu erkranken (95%-Konfidenzintervall 23-68%). Die meisten Patienten, die die klinischen Kriterien für das hereditäre diffuse Magenkrebs-Syndrom erfüllen, weisen jedoch keine Keimbahn-CDH1-Mutation auf, und Keimbahn-CDH1-Mutationsträger weisen hinsichtlich des Diagnosealters oder der Krebsarten nicht alle ähnliche klinische Ergebnisse auf. E-Cadherin (CDH1) als bekanntes verursachendes Gen für HDGC macht nur 40% der Fälle aus, 60% verbleiben mit unbekannter genetischer Diagnose. [66-69]

Das hereditäre diffuse Magenkarzinom (HDGC) folgt einem seltenen autosomal-dominanten Erbgang. 2015 formulierte das International Magen Cancer Linkage Consortium (IGCLC) überarbeitete Empfehlungen für die Auswahl von Familien für die Mutationsanalyse. Damit sich eine Familie für eine HDGC-Diagnose qualifizieren

kann und für das Screening von Keimbahn- CDH1-Mutationen in Frage kommt, wurden die folgenden Kriterien festgestellt: [65]

- zwei oder mehr dokumentierte Fälle von diffusem Magenkrebs bei Verwandten ersten oder zweiten Grades, bei denen mindestens einer vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert wurde,
- drei oder mehr dokumentierte Fälle von Magenkrebs bei Verwandten ersten und zweiten Grades, unabhängig vom Erkrankungsalter, bei denen mindestens in einem der Fälle ein diffuses Magenkarzinom vorliegt,
- in der Familie sind sowohl ein diffuses Magenkarzinom als auch ein lobuläres Mammakarzinom aufgetreten, in mindestens einem der Fälle vor dem 50. Lebensjahr

Darüber hinaus können Tests auch für die folgenden Familien in Betracht gezogen werden: [65]

- Bilateraler lobulärer Brustkrebs vor dem 50. Lebensjahr oder Familienanamnese von mindestens zwei lobulären Brustkrebserkrankungen vor dem 50. Lebensjahr,
- Persönliche oder familiäre Vorgeschichte von Lippen-/Kieferspalten und diffusem Magenkarzinom
- Histologische Nachweise auf In-situ-Siegelringzellkarzinome und / oder Pagetoid-Vermehrung von Siegelringzellen, da diese histopathologischen Befunde in sporadischen Fällen so gut wie nie beobachtet werden.

Nicht alle Familien, die diese Kriterien erfüllen, weisen Mutationen in CDH1 auf, was darauf hinweist, dass möglicherweise auch andere Gene an der DGC-Veranlagung beteiligt sind [70]. Die molekulargenetische Diagnostik erfolgte nach den "Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition bei Krebs" der Bundesärztekammer [65].

Unterdessen wurden insgesamt 122 verschiedene E-Cadherin-Keimbahnmutationen beschrieben, die über das gesamte Gen verteilt auftreten. Verschiedene Arten von Mutationen wurden beschrieben, u.a. Verkürzungen, Deletionen, Insertionen, Splicestellen- und Missense-Mutationen. [71] Die Mehrzahl der pathogenen Mutationen führt zu einem nicht funktionellen Protein (loss-of-function). Große exonale Deletionen sind mit einer Häufigkeit von etwa 5% relativ selten [72]. Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse untersuchte die Häufigkeit von CDH1-Keimbahnmutationen bei Magenkrebs in Regionen mit niedrigem und hohem Risiko auf der ganzen Welt. Sie zeigte, dass E-Cadherin-genetische Untersuchungen, die in Gebieten mit geringem Risiko für Magenkrebs durchgeführt wurden, eine höhere Häufigkeit (87,5%) von CDH1-Keimbahnmutationen aufzeigten. Diese Daten könnten daher neue Ansätze in der Testung zur Vorbeugung von Magenkrebs eröffnen. Bevor ein Proband für das genetische CDH1-Screening vorgeschlagen wird, sollte die geografische Variabilität neben der Familienanamnese berücksichtigt werden. Deutschland gehört auch zu den Regionen mit einem niedrigen Magenkarzinomrisiko. Die Ursachen für die geringeren Signifikanz der

CDH1-Keimbahnmutationen in Risikogebieten für die Entwicklung eines sporadischen Magenkarzinoms sind unklar [71].

CDH1-Mutationen können auch bei Magenkrebspatienten ohne persönliche oder familiäre Vorgeschichte von HDGC gefunden werden. Die Relevanz der CDH1-Mutationen für ein erhöhtes Risiko der Entstehung eines Magenkarzinom des diffusen Typs bedarf in diesen Fällen sorgfältiger Abwägung und kann u.U. nicht nur im Hinblick auf eine prophylaktische Gastrektomie zugesichert werden. Wenn die pathogene Mutation bei einer gefährdeten Person ausgeschlossen wurde, unterscheidet sich das Magenkrebsrisiko nicht von dem der Allgemeinbevölkerung.

Die Behandlung von Personen mit einer CDH1-Keimbahnmutation von ungewisser Bedeutung und solchen, bei denen keine Mutation in der Familie identifiziert werden kann, ist nicht einfach. Das International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) empfiehlt diesen Familien, die die HDGC-Kriterien erfüllen, aber keine CDH1-Keimbahnmutation aufweisen, eine intensive endoskopische Überwachung in einem Expertenzentrum anzubieten. Das endoskopische Screening spielt eine wichtige Rolle bei der klinischen Entscheidungsfindung. Alle Patienten / Familien, die sich einer HDGC-Endoskopie unterziehen, sollten jedoch darüber informiert werden, dass es möglich ist, dass Magenkarzinome im Frühstadium der Erkrankung trotz regelmäßiger Endoskopie nicht immer entdeckt werden können [72].

5.2.5 CDH1-Keimbahnmutationsträger und ihr klinisches Management/Gastrektomie:

Nachgewiesene pathogene CDH1-Keimbahnmutationsträger sollten einer prophylaktischen Gastrektomie unterzogen werden. Für diejenigen, die CDH1-Mutationen haben und sich keiner Gastrektomie unterziehen können oder die erblichen HDGC-Kriterien erfüllen und keine Keimbahn-CDH1-Mutationen aufweisen, wird eine standardisierte endoskopische Überwachung in einem erfahrenen Zentrum empfohlen. Der Nutzen einer gastrokopischen Vorsorge zur Verringerung der Mortalität bei CDH1-Mutationsträgern wurde trotzdem nicht nachgewiesen, da frühe Läsionen häufig endoskopisch übersehen werden können. Für Patienten, die eine Operation ablehnen, besteht der Vorteil der Überwachung darin, dass bei der Erkennung mikroskopischer Läsionen von Siegelringzellen leichter entschieden werden kann, ob eine Gastrektomie durchgeführt werden soll. Patienten sollten sich jedoch bewusst sein, dass eine Verzögerung der Operation eine gefährliche Entscheidung sein kann. Die optimale Häufigkeit der Endoskopie ist nicht bekannt. Nach den derzeitigen Erfahrungen wird empfohlen, oben genannten Personen eine jährliche Endoskopie anzubieten. Das Blutungsrisiko kann geringfügig höher sein als bei anderen Indikationen, da mehr Biopsien entnommen werden. Daher wird empfohlen, das lokale Hochrisiko-Endoskopieprotokoll so zu befolgen, dass Antikoagulanzen (z. B. Warfarin und Clopidogrel) vor dem Eingriff nach Möglichkeit abgesetzt werden. Die Endoskopie sollte unter Verwendung eines hochauflösenden Weißlicht-Endoskops in einer speziellen Sitzung von mindestens 30 Minuten durchgeführt werden, um eine sorgfältige Inspektion der Schleimhaut auf wiederholtes Aufblasen und Entleeren sowie die Entnahme von Biopsien zu

ermöglichen. Die Schleimhaut sollte vor der Untersuchung gründlich gewaschen werden. Die entnommenen Biopsien von allen sichtbaren fokalen Läsionen der Magenschleimhaut einschließlich sog. heller/weißer Areale sollten speziell histologisch untersucht werden. Vor der Untersuchung sollte der Magen ausreichend aufgepumpt und entleert werden, um die Dehnbarkeit zu überprüfen. Eine schlechte Dehnbarkeit sollte ein Warnsignal für einen möglichen submukosalen Infiltrationsprozess sein (z. B. plastische Neuritis). In diesem Fall sollte eine Biopsie durchgeführt werden, und es sollten andere Bildinspektionen durchgeführt werden, beispielsweise eine hochauflösende CT-Untersuchung mit mehreren Detektoren in Kombination mit endoskopischem Ultraschall, um die parietale Magenschicht sichtbar zu machen. Aufgrund der winzigen Herde von Siegelringzellen, die nur durch Mikroskopie erkannt werden können, sind mehrere Biopsien erforderlich, um die Wahrscheinlichkeit der Diagnose zu maximieren. Es werden mindestens 30 Biopsien empfohlen, wie im Cambridge-Protokoll beschrieben wird: fünf Biopsien aus jeder der folgenden anatomischen Magenzone: präpylorischer Bereich, Antrum, Übergangszone, Korpus, Fundus und Kardie. Obwohl ein Zusammenhang zwischen *Helicobacter pylori*-Infektion und HDGC nicht nachgewiesen wurde, ist es wichtig, eine *H. pylori* Besiedlung auszuschließen [72].

In einer kritischen Übersichtsarbeit wurde das klinische Management von CDH1-Keimbahnmutantenträgern mit spezifischen Empfehlungen für genetische Beratung, klinische Kriterien, Überwachung und / oder prophylaktische Chirurgie beschrieben [73]. Das hereditäre diffuse Magenkarzinom kann in jedem Alter auftreten. Obwohl das Risiko, an einem HDGC vor dem 20. Lebensjahr zu erkranken, als gering eingeschätzt wird, wurden in einigen Fällen Berichte mit Patienten mit Erkrankung vor dem 18. Lebensjahr beschrieben. Eine Gentestung vor dem 18. Lebensjahr ist daher eine Einzelfallentscheidung und hängt vom Phänotyp des HDGC ab [73].

Klinische Genetiker (oder andere Mitglieder des multidisziplinären Teams) sollten die Patienten über Magenoperationen und Überwachungsoptionen informieren. Bei Trägern einer nachgewiesenen pathogenen Keimbahn-CDH1-Mutation im Hinblick auf ein erhöhtes HDGC-Risiko (z.B. Familienangehörige von Patienten mit HDGC) sollte eine prophylaktische Gastrektomie dringend empfohlen werden. Einige argumentieren, dass der Begriff „prophylaktische Gastrektomie“ ungenau ist und bevorzugen den Begriff „risikoreduzierende Gastrektomie“, da die meisten Mutationsträger zum Zeitpunkt ihrer Operation bereits mikroskopische SRCCs (signet ring cell carcinomas) aufweisen. Bei Patienten, die einer Gastrektomie zugeführt werden, sollte vor der Operation eine Endoskopie durchgeführt werden, um nach makroskopischen Tumoren zu suchen, da diese den Behandlungsplan verändern können. Diese Endoskopie wird auch durchgeführt, um sicherzustellen, dass keine andere Pathologie, wie z.B. ein Barrett-Ösophagus vorliegt, die das Ausmaß der Resektion verändern kann. Wenn der Magen makroskopisch normal ist, sind die Informationen zu mikroskopischen Krankheitsherden hilfreich, um sie mit den Ergebnissen in der chirurgischen Resektionsprobe zu vergleichen und damit das Wissen über die Wahrscheinlichkeit der endoskopischen Erkennung mikroskopischer Läsionen zu erweitern [72].

Die vollständige Gastrektomie bei diesen Patienten beseitigt vollständig das Risiko für ein Magenkarzinom und kann tatsächlich verhindern, dass diese Patienten aufgrund invasiver Tumoren sterben. Der optimale Zeitpunkt der prophylaktischen Gastrektomie ist unbekannt und in der Regel stark individualisiert, da das Manifestationsalter variabel ist. Diese Operation hat einen großen Einfluss auf die Lebensqualität und sollte im frühen Erwachsenenalter, im Allgemeinen zwischen 20 und 30 Jahren, angeboten werden und mit den Keimbahn-CDH1-Mutationsträgern diskutiert werden. Ab einem Alter von 75 Jahren sollte die prophylaktische Gastrektomie aufgrund der möglichen chirurgischen Komplikationen und des Allgemeinzustandes des Patienten sorgfältig überlegt werden. Der familiäre Phänotyp sowie das Alter der erkrankten Angehörigen der Mutationsträger sollte mitberücksichtigt werden. Patienten, die ein symptomatisches, weitgehend invasives Magenkarzinom entwickeln, haben eine schlechte Prognose, und nur 10% weisen eine potenziell heilbare Erkrankung auf. Selbst wenn diese potenziell heilbar ist, überschreitet die 5-Jahres-Überlebensrate immer noch nicht (30%) [72].

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden 1085 Patienten von 454 Familien gescreent [74]. Von den 76,8% der Patienten, bei denen nach einer positiv nachgewiesenen CDH1-Mutation eine prophylaktische Gastrektomie durchgeführt wurde, ist in 87% der Fälle die Gastrektomie nicht prophylaktisch, sondern therapeutisch gewesen, da in den Resektaten bereits kleine Resektionen von in situ-Siegelringzellen zu diffusen pT1a-Magenkarzinomen zu finden waren. Bei 63% der Patienten mit prophylaktischer Gastrektomie konnten keine pathologischen Befunde endoskopisch / bioptisch gewonnen werden, obwohl Vorläuferläsionen häufig ein multifokales Erscheinungsbild aufweisen: Sie befinden sich in der Regel unter einer intakten Schleimhaut [74]. Wenn eine prophylaktische Gastrektomie abgelehnt wird, sollte dennoch eine gastroscopische Überwachung durchgeführt werden, um die Krankheit so früh wie möglich zu diagnostizieren.

5.3 Studienlage zum Hereditären nonpolypösen Kolorektalen Karzinom (HNPCC) den Risikogruppen des Magenkarzinoms:

Das Lynch-Syndrom oder Hereditäre Nichtpolypöse Kolorektalkarzinom (HNPCC), ist eine genetisch bedingte autosomal-dominante Erbkrankheit und ist durch eine Veranlagung für das früh einsetzende Kolorektalkarzinom und mehrere extrakolonale Malignome gekennzeichnet. Die häufigste Malignität bei Personen mit Lynch-Syndrom ist Darmkrebs mit einem kumulativen Lebenszeitrisiko von bis zu 70% im Alter von 70 Jahren. Menschen, die Mutationen in Genen tragen, sind ebenfalls dem Risiko ausgesetzt, Extrakolonkrebs zu entwickeln. Dazu gehören Gebärmutterschleimhaut-, Eierstock-, Magen-, Harn-, Gallengangs-, Bauchspeicheldrüsen-, Dünndarm-, Gehirn- und Hautkrebs. Die Karzinogenese und das biologische Verhalten von kolorektalen Tumoren unterscheiden sich bei Personen mit und ohne Lynch-Syndrom. Ob dies auch für andere mit dem Lynch-Syndrom in Zusammenhang stehende Krebsarten der Fall ist, ist nicht bekannt. Die Überwachung wird bei asymptomatischen Personen durchgeführt, um maligne oder

prämaligene Läsionen in einem frühen Stadium zu diagnostizieren und so das Überleben zu verbessern. Für Menschen mit Lynch-Syndrom wird eine kolorektale Überwachung mittels Koloskopie alle 1–2 Jahre empfohlen, beginnend im Alter von 20–25 Jahren. Diese Strategie hat die Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs reduziert. Die Überwachung aller anderen Organe, in denen sich Tumore entwickeln könnten, ist mit den derzeitigen Methoden nicht realisierbar. Es ist nicht klar, welche Art der Überwachung auf Extrakolonkrebs in welchem Alter und wie oft sinnvoll ist [75].

Das lebenslange Risiko für die Entwicklung von Magenkrebs bei Menschen mit Lynch-Syndrom variiert erheblich zwischen den Populationen. Das Lebenszeitrisiko beträgt in den Niederlanden 2,1% und in Korea rund 30%. Offensichtlich ist das Risiko in Gebieten wie Asien, in denen ein hohes Magenkrebsrisiko besteht, höher. Viele Patienten mit Lynch-Syndrom, die Magenkrebs entwickeln, werden vor dem 50. Lebensjahr erkannt, während 90% der sporadischen Magenkrebserkrankungen nach dem 55. Lebensjahr auftreten. Magenkrebs bei Personen mit Lynch-Syndrom ist in der Regel vom intestinalen Typ und weist ein hohes Maß an Mikrosatelliteninstabilität auf [75].

Obwohl es keine prospektiven, randomisierten Daten oder einen allgemeinen Konsens über die Wirksamkeit einer ÖGD-Überwachungsstrategie gibt, wird dies häufig empfohlen. Das deutsche HNPCC-Konsortium empfiehlt eine jährliche Untersuchung ab dem 35. Lebensjahr, unabhängig davon, ob in der Familie bereits ein Magenkarzinom aufgetreten ist. Quelle hierfür ist eine Studie der deutschen HNPCC-Studiengruppe mit 281 Familien, in der das Magenkarzinom 5% der Tumoren ausmachte, 98% dieser Erkrankungen nach dem 35. Lebensjahr auftraten und keine familiäre Häufung beobachtet wurde. Aufgrund widersprüchlicher Daten ist nicht klar, ob eine positive Familienanamnese mit dem Risiko für Magenkrebs bei HNPCC zusammenhängt. Einige Autoren empfehlen Screening-Tests nur in HNPCC-Familien, in denen mehr als ein Familienmitglied an Magenkrebs leidet, oder in Ländern mit einer hohen Inzidenz von Magenkrebs. Andere Autoren sehen keine Indikation für die ÖGD Überwachung bei HNPCC Patienten ohne signifikant erhöhtes Risiko für Magenkrebs. Wenn eine ÖGD durchgeführt wird, sollte diese stets bis zum Treitz'schen Band erfolgen, da 50 % der Dünndarmkarzinome, die mit einem HNPCC assoziiert sind, im Duodenum zu finden sind. Bei HNPCC Patienten sollte eine bestehende Helicobacter Pylori Infektion immer behandelt werden [2].

5.4 Studienlage zum Screening von Magenkarzinom

5.4.1. Serologisches Screening bei asymptomatischer Bevölkerung:

Die klinischen Symptome von Magenkrebs sind im Frühstadium nicht spezifisch. Daher sucht eine große Anzahl von Patienten mit frühem Stadium von Magenkrebs erst nach Fortschreiten der Krankheit eine angemessene medizinische Versorgung auf und die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkrebs ist schlecht.

Magenkrebs entwickelt sich schrittweise, und Patienten mit prämaligen Läsionen wie atrophischer Gastritis (AG), Intestinalen Metaplasie (IM) und Dysplasie haben möglicherweise ein hohes Risiko schließlich ein Karzinom vom intestinalen Typ zu entwickeln. In der Folge ist es wichtig, die Prognose von Magenkrebs zu verbessern, indem die Risikopopulation identifiziert wird. Endoskopie und Biopsie sind Standards für die Diagnose und das Screening von Magenkrebs und prämaligen Läsionen. Aufgrund ihrer Invasivität ist ihre Verwendung für das populationsweite Screening jedoch beschränkt. Um die Mortalität zu senken, die Überlebensrate zu erhöhen und die Lebensqualität zu verbessern, ist es sehr wichtig, nicht-invasive Testmethoden zur Früherkennung von Magenkrebs und Krebsvorstufen zu entwickeln [76]. Bisher gibt es keinen zuverlässigen Biomarker, der eine Früherkennung ermöglicht. Es gibt jedoch Ersatzparameter, die die Identifizierung von Patienten mit fortgeschrittenen präkanzerösen Veränderungen der Magenschleimhaut ermöglichen [2].

Humane Pepsinogene sind Proenzyme für Pepsin, ein Verdauungsenzym, das von Magenhauptzellen produziert wird. Menschliche Pepsinogene werden biochemisch und immunochemisch in zwei Gruppen eingeteilt: Pepsinogen I (PG I) und Pepsinogen II (PG II). PG I wird von Haupt- und Schleimhautzellen in den Korpusdrüsen produziert, während PG II auch von Zellen in den Pylorus- und Brunner-Drüsen sezerniert wird. PG I und II werden in das Magenlumen sekretiert und ungefähr 1% kann im Serum gefunden werden. Serum-Pepsinogen (SPG) kann als Marker für die Funktion und Morphologie der Magenschleimhaut verwendet werden, einschließlich des Nachweises atrophischer Veränderungen und Entzündungen wie *H. pylori*-Infektion, atrophischer Gastritis und intestinaler Metaplasie. Die PG I- und PG II-Spiegel im Serum nehmen mit zunehmendem Schweregrad einer mit *H. pylori* assoziierten chronischen Gastritis zu. Wenn jedoch atrophische Veränderungen im Korpus mit einem Verlust von Zellen im Korpus einhergehen, einschließlich solcher, die PG I ausscheiden, sinkt der PG I-Spiegel, während der PG II-Spiegel hoch oder stabil bleibt. Daher nimmt das Verhältnis von PG I:PG II schrittweise ab. Eine schwerwiegendere Atrophie geht mit einem niedrigeren Verhältnis von PGI zu PGII einher [76].

Die nicht-invasiven Marker PG I und PG II und ihr Verhältnis wurden als Prädiktoren für verschiedene Magenpathologien, einschließlich atrophischer Gastritis und intestinaler Metaplasie, vorgeschlagen, die als prämalige Läsionen für Magenkrebs definiert sind [76].

Eine prospektive endoskopische Kohortenstudie [77] hat 9.293 Teilnehmer für *H. Pylori*-Antikörper und Serumpepsinogen gescreent und für 4,7 Jahren beobachtet. Sie zeigte, dass die Kombination von Serum-Pepsinogen und Anti-*H. Pylori*-Antikörper einen guten Vorhersagemarker für die Entwicklung von Magenkrebs liefert. Eine andere Langzeitstudie mit 2.446 Teilnehmer [78] untersuchte, ob ein Serum-Pepsinogen-Test, der auf der Kombination des Serum-Pepsinogen-I-Spiegels und des Pepsinogen-I / II-Verhältnisses basiert, ein guter Prädiktor für das Auftreten von Magenkrebs in einer allgemeinen japanischen Bevölkerung ist. Die Ergebnisse legen nahe, dass das Serumpepsinogen unabhängig von einer *H. pylori*-Infektion als Prädiktor für Magenkrebs vom Darmtyp dienen kann. Eine andere Metaanalyse [79] aus dem asiatischen Raum zeigte, dass Serumpepsinogen eine wichtige Rolle bei

der Identifizierung von Patienten spielt, da das Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms bei einem pathologischen Serumpepsinogentest und einer positiven H. pylori-Serologie 6- bis 60-fach erhöht ist. Mehrere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen [2]. Die bereits oben erwähnte Metaanalyse [76], in die europäischen Studien ebenfalls einbezogen wurden, bestätigt auch auf ähnliche Weise die Vorteile dieser Strategie. Bisher wurde die Wirksamkeit dieser Strategie nur bei bestimmten Patientengruppen und in der Regel nur in Gebieten mit einer hohen Inzidenz von Magenkrebs nachgewiesen. Daher empfiehlt Deutschland derzeit keine bevölkerungsbasierten Pepsinogen-Tests. Es wird derzeit nicht empfohlen, ein Routine-Screening und eine Behandlung von Helicobacter pylori in Gebieten mit relativ geringer Inzidenz von Magenkrebs durchzuführen, wie z. B.: B. Deutschland. Es ist jedoch wichtig, dass auch andere vorteilhafte Wirkungen in den entsprechenden gesundheitsökonomischen Forschungen und Modellen berücksichtigt werden, wie z. B. die Verringerung von Ulkuskrankheit und Verdauungsstörungen. Eine andere Möglichkeit, die Effizienz vergleichbarer Maßnahmen zu optimieren, bestünde darin, einen solchen Test erst nach einem bestimmten Alter in Kombination mit anderen Vorsorgemaßnahmen, wie der Vorsorgekoloskopie, durchzuführen. Aufgrund der generell hohen Prävalenzrate in der Bevölkerung ist ein Screening auf EBV nicht sinnvoll [2].

5.4.2 Fortgeschrittene Atrophie und intestinale Metaplasie des Magens:

Magenkrebs bleibt weltweit ein großes Problem. Der intestinale Typ des Magenkarzinoms entwickelt sich aus einer Kaskade klar definierter und erkennbarer Vorläufer (Entzündungs-Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz). Es wurde argumentiert, dass die Identifizierung und Überwachung von Patienten mit solchen Vorläuferzuständen und Läsionen zu einer frühen Diagnose von Magenkrebs führen kann. In der Tat kann dies eine wichtige Maßnahme zur Vorbeugung von Magenkrebs sein, sowohl in westlichen als auch in asiatischen Ländern. Wenn sich die Ressourcen auf Hochrisikopatienten konzentrieren, kann ein standardisiertes Management den Patienten zugutekommen und auch kostengünstig sein. In einem Konsensprojekt [80] wurden aktuelle Erkenntnisse zum Management von Patienten mit Präkanzerosen und Läsionen zusammengefasst, da sich das Risiko für ein Magenkarzinom bei ausgeprägter intestinaler Metaplasie und/oder Atrophie jeweils um das 5-fache erhöht [2].

Systeme für das histopathologische Staging (z. B. operativer Link für die Beurteilung von Gastritis [OLGA] und operativer Link für die Beurteilung von Magen-Darm-Metaplasie [OLGIM]) können nützlich sein, um Untergruppen von Patienten mit unterschiedlichem Risiko für das Fortschreiten von Magenkrebs zu identifizieren, nämlich solche mit ausgedehnten Läsionen (z. B. Atrophie und / oder intestinale Metaplasie sowohl im Antrum als auch im Corpus) [80]. Obwohl von den Teilnehmern der Studie [80] nur eine geringe potenzielle Anwendbarkeit für diesen Indikator berichtet wurde, können niedrige Pepsinogenspiegel im Serum auch diesen Phänotyp vorhersagen, und bei solchen Patienten kann die Helicobacter-pylori-

Serologie auch zum weiteren Nachweis von Personen mit hohem Risiko nützlich sein. Abgesehen von einer familiären Vorgeschichte von Magenkrebs ändern weder Alter, Geschlecht, H. pylori-Virulenzfaktoren noch genetische Variationen des Wirts diese klinischen Empfehlungen.

Zusammengefasst empfiehlt die Leitlinie [80] zum Thema Überwachung folgendes:

- Patienten mit ausgedehnter Atrophie und / oder ausgedehnter intestinaler Metaplasie sollten alle 3 Jahre eine endoskopische Überwachung angeboten bekommen. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um die Kostenwirksamkeit eines solchen Ansatzes genau abzuschätzen.
- Patienten mit leichter bis mittelschwere Atrophie / intestinale Metaplasie, die auf das Antrum beschränkt ist, brauchen keine Nachsorge.
- Wenn eine H. pylori-Infektion vorliegt, sollte HP ausgerottet werden, um schwere Dysplasie oder Krebs zu verhindern. Gegenwärtig werden die Verwendung von Cyclooxygenase-2 (COX-2) -Inhibitoren oder die Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln mit Antioxidationsmitteln (Ascorbinsäure und Beta-Carotin) nicht als Ansätze zur Verringerung des Risikos und des Fortschreitens von Magen-Präkanzerosen befürwortet.
- Patienten mit geringgradiger Dysplasie ohne endoskopisch definierte Läsion sollten innerhalb eines Jahres nach der Diagnose nachuntersucht werden. Bei Vorliegen einer endoskopisch definierten Läsion sollte eine endoskopische Resektion in Betracht gezogen werden, um eine genauere histologische Diagnose zu erhalten.
- Bei Patienten mit hochgradiger Dysplasie ohne endoskopisch definierte Läsionen ist eine sofortige endoskopische Neubewertung mit einer umfassenden Biopsieentnahme und Überwachung in Intervallen von 6 Monaten bis 1 Jahr angezeigt.

5.4.3. Screening in Deutschland:

Derzeit wird ein bevölkerungsbasiertes asymptomatisches Populationsscreening nur in Ländern mit einer hohen Inzidenz von Magenkrebs durchgeführt (Korea, Japan, Taiwan). In Japan wird ein Bariumkontrastbild ab dem 40. Lebensjahr und eine Gastroskopie ab dem 50. Lebensjahr angeboten. In Korea gibt es auch das Angebot, eine Gastroskopie bei asymptomatischer Population durchzuführen. In Taiwan wird zunächst der Serumpepsinogenspiegel bestimmt und erst bei niedrigen Spiegeln erfolgt eine Endoskopie. Die erste Generation von Immigranten aus Hochrisikoländern haben ein signifikant erhöhtes Risiko an einem Magenkarzinom zu erkranken. Daher wird für ostasiatische Immigranten ein Screening empfohlen. Es wurde bei Migranten aus Osteuropa, Afrika und Südamerika eine erhöhte Inzidenz beobachtet dafür, gibt es aber keine spezifischen Empfehlungen [2].

5.4.4. Endoskopische Überwachung nach Magenresektion:

Die partielle Gastrektomie bei gutartigen Erkrankungen stellt eine prämaligne Bedingung dar. Das Gesamtrisiko für die Entstehung von Magenstumpfkrebs ist nach einer Gastrektomie ungefähr doppelt so hoch. Die Dauer des postoperativen Intervalls ist der wichtigste Risikofaktor. 20-25 Jahre nach der Operation kann das Risiko im Vergleich zur alters- und geschlechtsangepassten Allgemeinbevölkerung vier- bis fünffach erhöht sein. In den ersten 10 Jahren nach der ersten Operation kann das Magenkrebsrisiko aufgrund der Entfernung des am stärksten von Krebs betroffenen distalen Teils des Magens gering sein. Danach steigt das relative Risiko jedoch schnell an.

Die Ätiologie und der genaue Mechanismus der Karzinogenese sind nicht vollständig geklärt. Die Art der Rekonstruktion (Billroth-II-Resektion / Gastrojejunostomie vs. Billroth-I-Resektion / Gastroduodenostomie) scheint keine wichtige Rolle dabei zu spielen. Es wird aber vermutet, dass die durch die Operation hervorgerufenen anatomischen Veränderungen (wie z.B. Hypochlorhydrie, alkalischer Galle- und Pankreas-Reflux, verminderte Gastrinproduktion, bakterielle Proliferation und Nitrosierung) mit einem höheren Risiko verbunden sind. Prämaligne und Vorläuferläsionen treten nach einer Magenulkusoperation häufiger im Magenrest auf, und das endoskopische bioptische Screening kann frühzeitig Stumpfkrebs in einem heilbaren Stadium erkennen. Umfangreiche Screening-Programme für Patienten nach Gastrektomie werden dennoch nicht empfohlen und die Überwachung erscheint nicht gerechtfertigt [81]. Die Magenulkusoperation stellt heutzutage keine Standardbehandlung und wurde durch eine effiziente Pharmakotherapie (mit H₂-Blockern und Protonenpumpeninhibitoren) ersetzt. [2, 81,82].

5.5. Studienlage zur Prävention vom Magenkarzinom

5.5.1. Protonenpumpeninhibitoren:

Es gibt immer mehr Fallberichte und Beobachtungsstudien zu unerwünschten Ereignissen bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit Protonenpumpenhemmern (PPIs) erhalten. Die Wirkung der PPI-Behandlung auf das Risiko von adenozytischen Polypen und Magenkrebs hat breite Aufmerksamkeit erregt, und weitere Untersuchungen wurden durchgeführt. Die durch PPI-Behandlung erzielte starke Säuresuppression kann zu einer erhöhten Gastrinsekretion führen. Dieses Phänomen wurde, laut Kohortenanalytischen Studien [83,84], bei vielen Patienten, die eine PPI-Therapie erhalten, beobachtet.

In einer Studie mit Omeprazol [85] wurden kleine intramukosale Tumoren im oxyntischen Bereich von Rattenmagens beobachtet. Die Tumoren könnten als

Karzinoide mit enterochromaffin ähnlichem (ECL) Zellursprung definiert werden. ECL-Zellen kommen ausschließlich in der oxyntischen Schleimhaut vor und reagieren auf das trophische Hormon Gastrin mit einer Proliferation. Es ist bewiesen, dass die Hemmung der Magensäuresekretion eine Hypergastrinämie auslöst. Nach dem gängigen Konzept endokriner Zellen kann eine anhaltende hormonelle Stimulation mit Gastrin einen kontinuierlichen Gradienten zwischen Hyperplasie und Neoplasie der ECL-Zellen induzieren. Die gefundenen Tumoren sind somit als hormoninduzierte endokrine Tumoren der ECL-Zellen im Magen anzusehen. Andere klinische Studien [22,86] zeigten bei mit *H. pylori* infizierten Patienten eine verstärkte Inzidenz atrophischer Gastritis unter einer langdauernden PPI-Therapie. Eine solche atrophische Gastritis kann als Risiko für Adenokarzinome von Magen betrachtet werden.

Die Ergebnisse einer epidemiologischen Studie [87] zeigen, dass die Verwendung von H₂-Blockern und PPIs mit einem erhöhten Risiko für Ösophagus- und Magenadenokarzinom einhergeht. Das erhöhte Risiko für Speiseröhre und Magenadenokarzinom bei Menschen, die über einen langen Zeitraum Medikamente zur Unterdrückung der Magensäure einnehmen, hängt jedoch weitgehend von den Indikationen für eine Antazida-Therapie ab. Somit könnten die beobachteten Assoziationen gänzlich darauf zurückzuführen sein, dass die zugrunde liegende Indikation ein unabhängiger Risikofaktor für den angegebenen Krebs ist und nicht auf eine schädliche Wirkung der Wirkstoffe an sich. Die Ergebnisse könnten aber nicht mit Sicherheit ausschließen, dass sehr lange Behandlungsdauern mit diesen Medikamenten tatsächlich das Risiko für einen Adenokarzinom erhöhen können. Dies muss als Störfaktor angesehen werden, da die Symptomfreigabe die Krankheit maskiert und zu einer verzögerten Diagnose führt.

Eine Kohortenstudie [88] untersuchte den Zusammenhang zwischen PPI-Konsum und Magenkrebsrisiko in den Jahren 1990–2003 anhand bevölkerungsbezogener Gesundheitsregister in Nordjütland und Dänemark. Sie verglich die Inzidenzraten zwischen Konsumenten von PPIs ($n = 18\,790$) oder Histamin-2-Antagonisten (H₂RAs) ($n = 17\,478$) und Nichtkonsumenten beider Medikamente. Die Studie zeigte keinen Unterschied in der IRR (incidence rate ratio) für Magenkarzinome zwischen den beiden Gruppen von Patienten (1,2 (95% KI, 0,8-2,0) vs. 1,2 (95% KI, 0,8-1,8)). Die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen der Langzeitanwendung von PPI und dem Risiko für Magenkrebs könnte jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Eine systematische Metaanalyse randomisierter kontrollierter und Beobachtungsstudien [89] könnte ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Drüsenkörperpolypen unter langfristige Verwendung von PPI (≥ 12 Monate) erkennen (1,43 (95% KI, 1,24–1,64) und 2,45 (95% KI, 1,24–4,83)). Aufgrund der begrenzten Anzahl von Studien und möglicher Störfaktoren wurde dieser Zusammenhang jedoch nicht vollständig nachgewiesen.

In einer systematischen Literaturanalyse und Auswertung von 16 Studien mit 1.920 Patienten [90] führte die langfristige PPI-Therapie bei den meisten Patienten zwar zu einer moderaten Hypergastrinämie und einer erhöhten Prävalenz der ECL-

Zellhyperplasie, aber es wurden keine neuroendokrinen Tumoren oder Magenkarzinome gefunden.

Die Kontrolle der chronischen gastroösophagealen Refluxkrankheit kann entweder durch eine Anti-Reflux-Operation (ARS) oder durch eine langfristige medikamentöse Therapie mit Protonenpumpenhemmern (PPIs) erreicht werden. Ein sekundäres Ziel dieser Studien [91] war es, die langfristige Sicherheit dieser jeweiligen Therapiestrategien zu untersuchen und damit eine gültige wissenschaftliche Plattform für die Bewertung der langfristigen PPI-Sicherheit bereitzustellen. Die Auswertung ergab keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf prä-maligne Veränderungen oder das Auftreten von gastralen NETs über den Beobachtungszeitraum von 12 Jahren.

5.5.2. ASS und NSAR:

In den letzten Jahren haben viele Beobachtungs- und Kohortenstudien die Schutzwirkung von ASS, NSAIDs oder selektiven COX-2-Hemmern auf Magenkrebs untersucht. Viele epidemiologische Studien haben festgestellt, dass die dauerhafte Anwendung von NSAIDs das Risiko für prokarzinogene entzündliche Gewebereaktionen senkte. Die beiden Hauptmechanismen, nach denen NSAIDs als chemopräventive Wirkstoffe gelten, sind:

- die Stimulierung der Apoptose und
- die Hemmung der Angiogenese und Zellproliferation,

da bekannt ist, dass NSAIDs die Produktion von Cyclooxygenase (COX) -Enzymen unterdrücken, die an der Prostaglandin-Biosynthese beteiligt sind. Es wird vermutet, dass NSAIDs sowohl über COX-abhängige als auch über unabhängige Wege vor Magenkrebs schützen. Es gibt Erkenntnisse, dass die Proliferation von Zellen, die kein COX exprimieren, auch durch NSAIDs gehemmt werden kann, was auf andere Wege hindeutet. Molekulare Analysen von Gewebeproben haben eine höhere COX-2-Spiegel im menschlichen Magenkarzinom im Vergleich zur angrenzenden normalen Schleimhaut festgestellt [92].

In der bereits erwähnte multiethnische Kohortenstudie [92] wurde gezeigt, dass die regelmäßige Anwendung von Aspirin mit einem um 27% verringerten Risiko für distales Magenadenokarzinom verbunden war. Es wurde allerdings keine Assoziation zwischen anderer NSAIDs, außer Aspirin, gefunden. In einer anderen Studie könnten die H. pylori-Eradikationstherapie und die selektive Cyclooxygenase 2 (COX-2) - Hemmer-Celecoxib-Therapie präkanzeröse Magenläsionen verbessern [38]. Einige Metaanalysen haben gezeigt, dass es nicht nur das Risiko der Entwicklung von Magenkrebs verringert, sondern auch das Risiko eines Adenokarzinoms der distalen Speiseröhre. Hier ist auch die Schutzwirkung von ASS offensichtlicher als die anderer NSAIDs, einschließlich einer positiven Korrelation mit der Aufnahmehäufigkeit [2].

Die aktuellste Metaanalyse [93] zeigt eindeutig eine chemopräventive Wirkung jeweils von Aspirin und anderen nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAIDs) auf Nicht-kardiale (HR: 0,64; 95% KI, 0,52-0,80 vs. HR: 0,68; 95% KI, 0,57-0,81), kardiale (HR: 0,82; 95% KI, 0,65-1,04 vs. 0,80; 0,67-0,95) und distal-ösophageale Adenokarzinome (HR: 95% KI, 0,64; 0,52-0,79 vs. HR: 0,65; 95% KI, 0,50-0,85). Da die meisten Fälle jedoch retrospektiv auf Fragebogenumfragen beruhen, liegen keine ausreichenden Daten zum Nutzen-Risiko-Profil der Krebsprävention vor, um endgültige Empfehlungen abzugeben. Aspirin hat sich aufgrund seines bekannten kardiovaskulären Nutzens und der verfügbaren Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten als wahrscheinlichstes NSAID zur Verwendung bei der Chemoprävention herausgestellt.

Weitere Informationen werden die Daten aus der AspECT-Studie [94] liefern. Sie ist die größte multizentrische, randomisierte, kontrollierte klinische Studie, die den Einfluss einer langfristigen Anwendung von Esomeprazol mit oder ohne Aspirin auf Ösophaguskarzinom untersucht.

Der Nachweis einer protektiven Antikrebswirkung von ASS / NSAR im oberen Gastrointestinaltrakt wurde noch nicht in die klinische Routine übertragen, da das Risiko einer NSAR-induzierten Ulkusblutung erhöht ist [2]. Obwohl die meisten Studien die Schutzwirkung dieser Medikamente bestätigt haben, ist es derzeit nicht möglich, die Indikation für ASS oder NSAID zur Vorbeugung zu liefern. Aufgrund begrenzter Studien können keine endgültigen Aussagen über eine mögliche Chemoprävention mit diesen Medikamenten gemacht werden.

Weitere Studien zur Aspirin- und Krebsprävention sind erforderlich, um die niedrigste wirksame Dosis, das Alter, in dem die Therapie eingeleitet werden soll, die optimale Behandlungsdauer und die Subpopulationen zu bestimmen, bei denen die Vorteile der Chemoprävention das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen überwiegen.

6 Zusammenfassung

Das Magenkarzinom ist die vierthäufigste Malignität weltweit und bleibt die zweithäufigste Todesursache aller Malignitäten weltweit, mit fast einer dreiviertel Million Todesfällen pro Jahr. Die Inzidenz zeigt große geografische Unterschiede. Mehr als 50% der Neuerkrankungen treten in Entwicklungsländern auf. In den letzten Jahrzehnten wurde weltweit ein stetiger Rückgang der Magenkrebs-Inzidenzraten beobachtet. Die allgemeine Abnahme der Inzidenz kann jedoch durch höhere Hygienestandards, verbesserte Ernährungsgewohnheiten, eine hohe Aufnahme von frischem Obst und Gemüse sowie aufgrund der geringeren Prävalenz chronischer Infektionen mit *Helicobacter pylori* durch Eradikationstherapie erklärt werden. Die Symptome der Krankheit treten in fortgeschrittenen Stadien auf, und aufgrund fehlender Screening-Verfahren und unvollständig entwickelter Behandlungen haben Patienten mit diesem Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose normalerweise eine begrenzte Lebenserwartung. Umso wichtiger ist es, den Patienten standardisierte diagnostische und therapeutische Verfahren zur Verfügung zu stellen, um sie bestmöglich zu versorgen. Zu diesem Zweck sind klare Richtlinien im Sinne von S3-Richtlinien erforderlich, die die besten Behandlungsoptionen für jedes Stadium der Krankheit definieren.

Ziel dieser Arbeit war es daher, die bestehenden Richtlinien zu evaluieren, ihre Erkenntnisse auszuwerten und mit dem neuesten Stand der Publikationen zu vergleichen. Die Ergebnisse der Arbeit werden dann als Grundlage für die neuen deutschen S3-Richtlinien für Magenkrebs dienen.

Als Teil der ersten Arbeitsgruppe habe ich mich mit den Themen Ätiologie, Risikofaktoren, Pathogenese, Screening und Prävention von Magenkrebs beschäftigt.

Die Analyse der zahlreichen Publikationen ergab, dass das Bakterium *Helicobacter Pylori* der Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Magenkarzinoms ist (Evidenzgrad 2a, siehe Kapitel 4.1), und viele andere Risikofaktoren ebenfalls an der Karzinogenese beteiligt sind. Für den Risikofaktor *H. pylori* wurden Risikogruppen definiert, da eine Eradikationstherapie, als wesentliche Präventionsmaßnahme, die Entwicklung dieser Krankheit verhindern bzw. verzögern kann (Empfehlungsgrad B, Evidenzgrade 1a, siehe Kapitel 5.1.2).

Im Bereich des familiären Risikos zeigte sich, dass Verwandte ersten Grades von Betroffenen mit zwei- bis dreimal höherer Wahrscheinlichkeit gefährdet als die Allgemeinbevölkerung sind. Es ist nicht klar, ob dies durch denselben Lebensstil, Übertragung von *H. pylori* in der Familie oder genetische Veränderungen verursacht wird. Es ist dabei bewiesen, dass einige erbliche Syndrome das Risiko für ein Magenkarzinom erhöhen. Darüber hinaus befassen sich einige Studien mit der psychosozialen Beratung und Betreuung bereits Betroffener, Träger und Risikopersonen, da diese Personengruppen aufgrund der zahlreichen Stressfaktoren sehr belastet sein können.

Obwohl die meisten Magenkrebserkrankungen sporadisch sind, können 1 bis 3% der Magenkrebserkrankungen auf erbliche Krebserkrankungen liegen. Hereditäres diffuses Magenkrebs (HDGC) ist eine seltene Erbkrankheit, die mit einem erhöhten Risiko für Magenkrebs verbunden ist und das am häufigsten mit HDGC assoziierte Gen ist das CDH1. Bei Personen mit einer nachgewiesenen pathogenen CDH1-Keimbahnmutation, soll ab dem 20. Lebensjahr eine prophylaktische Gastrektomie durchgeführt werden und für Personen, die sich keiner Gastroskopie unterziehen können / wollen, soll eine regelmäßige Endoskopie (ÖGD) angeboten werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrade 3b, siehe Schlüsselfrage 7a).

In Bezug auf das Screening und Prävention haben verschiedene Studien gezeigt, dass die Endoskopie die empfindlichste und spezifischste diagnostische Screeningmethode ist. Ein Endoskopie-Screening zur Früherkennung von Magenkarzinom wird nur in Regionen mit hoher Inzidenz empfohlen. Es gibt nicht genügend klinischen Beweise dafür, dass Protonenpumpenhemmer das Risiko für Magenkarzinome erhöhen und dass, NSAR einen protektiven Effekt bei der Krankheitsentstehung haben.

Die Themen, an denen ich arbeitete, sind wichtige medizinische Bereiche, in denen in den letzten Jahren viele neue Entwicklungen aufgetreten sind und in denen in Zukunft sicherlich intensiv geforscht werden wird. Daher ist es für die Ausarbeitung der neuen S3-Leitlinien wichtig, die neuesten Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet und der anderen Arbeitsgruppen erneut zu analysieren und sie in Expertengruppen zu erörtern, um neue, verbesserte Empfehlungen für die neuen S3-Leitlinien zu generieren und damit möglicherweise einen Beitrag zur Verbesserung des Managements von Patienten mit Magenkarzinom zu erreichen.

7 Literaturverzeichnis

1. Herold G. und Mitarbeiter, ed. Innere Medizin. Magenkarzinom, ed. T. Heintges. 2017.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF) s3-guideline "Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs" Januar 2019 (Veröffentlichte Version, zur Begutachtung bei der AWMF eingereicht)
3. Amboss, Medizinwissen. Magenkarzinom; 2020. Available from: <http://www.amboss.com/de>
4. Moehler M, et al., Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Z Gastroenterol, 2011 (49): p 461-531.
5. Müller, W. AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. 2010; Available from: <http://www.awmf.org/die-awmf.html>.
6. Müller, W. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2010; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien.html>.
7. Ollenschläger, G. DELBI – Deutsches Leitlinien-Bewertungs-Instrument. 16.03.2017; Available from: <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinienbewertung/delbi>.
8. Ollenschläger, G. DELBI – Deutsches Leitlinien-Bewertungs-Instrument. 16.03.2017; Available from: <http://www.leitlinien.de/leitlinien-grundlagen>.
9. Müller, W. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2010; Available from: <http://www.awmf.org/die-awmf/aufgaben-und-ziele.html>
10. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. [Internet] last updated: 26.02.2020 [zitiert am 08.12.2020] Available from: <http://www.aezq.de/aezq/uber/aufgaben-und-ziele>
11. Müller, W. Ablaufschema der Leitlinien. 2010; Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung.html>
12. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [Internet] 12. Ausgabe. Berlin 2019 [zitiert am 07.12.2020]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=7AE74BFA796A49AE5CF17C4E94CF4B00.1_cid290?__blob=publicationFile
13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. AWMF-Regelwerk Leitlinien: Stufenklassifikation [Internet] [zitiert am 07.12.2020]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-recherche-vorhandener-leitlinien.html>

14. Philips, B. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence. [Internet] [zitiert am 10.12.2020]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/>
15. Philips, B. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009); [Internet] [zitiert am 10.12.2020]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
16. Wikipedia. Evidenzbasierte Medizin. 10.12.2020; Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Evidenzgrad>
17. Wikipedia. Evidenzbasierte Medizin. 10.12.2020; Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Medizinische_Leitlinie#Empfehlungsgrad
18. Fischbach, W., et al., [S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease]. *Z Gastroenterol*, 2016. 54(4): p. 3]-63.
19. Plummer, M., et al., Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. *Int J Cancer*, 2015. 136(2): p. 487-90.
20. Cavaleiro-Pinto, M., et al., Helicobacter pylori infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 2011. 22(3): p. 375-87.
21. Ford, A.C., et al., Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2014. 348: p. g3174.
22. Uemura N, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med. United States*; 2001 Sep;345(11):784–9.
23. Derakhshan MH, et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut. England*; 2008 Mar;57(3):298–305.
24. Hansen S, et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from pre-morbid serological markers of
25. gastric atrophy and Helicobacter pylori status. *Gut [Internet]*. 2007 Jul [cited 2016 Jun 15];56(7):918–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17317788>
26. McColl KEL, Watabe H, Derakhshan MH. Role of gastric atrophy in mediating negative association between Helicobacter pylori infection and reflux oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Gut. England*; 2008 Jun;57(6):721–3.
27. Bornschein J, Dingwerth A, Selgrad M, Venerito M, Stuebs P, Frauenschlaeger K, et al. Adenocarcinomas at different positions at the gastro-oesophageal junction show distinct association with gastritis and gastric preneoplastic conditions. *Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2015;27(5):492–500. Available from:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L603692505%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000000299>

28. DE Jonge PJF, Wolters LMM, Steyerberg EW, VAN Dekken H, Kusters JG, Kuipers EJ, et al. Environmental risk factors in the development of adenocarcinoma of the oesophagus or gastric cardia: a cross-sectional study in a Dutch cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* England; 2007 Jul;26(1):31–9.
29. Tajima Y, Yamazaki K, Makino R, Nishino N, Masuda Y, Aoki S, et al. Differences in the histological findings, phenotypic marker expressions and genetic alterations between adenocarcinoma of the gastric cardia and distal stomach. *Br J Cancer.* England; 2007 Feb;96(4):631–8.
30. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* United States; 2006 Jan;12(3):354–62.
31. Islami F, Kamangar F. Helicobacter pylori and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila).* United States; 2008 Oct;1(5):329–38.
32. Xie F-J, Zhang Y-P, Zheng Q-Q, Jin H-C, Wang F-L, Chen M, et al. Helicobacter pylori infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol.* United States; 2013 Sep;19(36):6098–107.
33. Anderson LA, Murphy SJ, Johnston BT, Watson RGP, Ferguson HR, Bamford KB, et al. Relationship between Helicobacter pylori infection and gastric atrophy and the stages of the oesophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence: results from the FINBAR case-control study. *Gut.* England; 2008 Jun;57(6):734–9.
34. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009; 151: 121-128
35. Kosunen TU, Pukkala E, Sarna S, et al. Gastric cancers in Finnish patients after cure of Helicobacter pylori infection: A cohort study. *Int J Cancer* 2011; 128: 433-439
36. Ogura K, Hirata Y, Yanai A, et al. The effect of Helicobacter pylori eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 279-283
37. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014; 348: g3174
38. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187-194

39. Shiotani A, Uedo N, Iishi H, et al. Predictive factors for metachronous gastric cancer in high-risk patients after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion* 2008; 78: 113-119
40. Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 39-46
41. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392-397
42. Kwon YH, Heo J, Lee HS, et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication and age are independent risk factors for recurrent neoplasia after endoscopic resection of early gastric cancer in 283 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 609-618
43. Seo JY, Lee DH, Cho Y, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 776-780
44. Toyokawa T, Suwaki K, Miyake Y, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 544-547
45. Li WQ, Ma JL, Zhang L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106
46. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. *Helicobacter pylori* eradication improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in long-term observation. *Digestion* 2012; 85: 126-130
47. Morgagni P, Gardini A, Marrelli D, et al. Gastric stump carcinoma after distal subtotal gastrectomy for early gastric cancer: experience of 541 patients with long-term follow-up. *Am J Surgery* 2015; 209:1063-1068
48. Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, et al. Cancer risk after pernicious anemia in the US elderly population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(13);2282-9. e4
49. 2017;108 Turati, F., et al., A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol*, 2013. 24(3): p. 609-17
50. Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 May;15(5):872-8

51. Steffen A, Huerta JM, Weiderpass E, et al. General and abdominal obesity and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2015; 137:646-657
52. Fan JH, Wang JB, Wang SM, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: A 30-year follow-up study in the Linxian general population trial cohort. *Cancer Sci* (8):1667-1672
53. Fan, X. and N. Snyder, Prevalence of Barrett's esophagus in patients with or without GERD symptoms: role of race, age, and gender. *Dig Dis Sci*, 2009. 54(3): p. 572-7.
54. Lagergren, J., et al., Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 1999. 340(11): p. 825-31.
55. Velanovich, V., et al., Relationship of gastroesophageal reflux disease with adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia. *Dig Surg*, 2002. 19(5):p.349-53.
56. Wu, A.H., C.C. Tseng, and L. Bernstein, Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer*, 2003. 98(5): p. 940-8.
57. Chak, A., et al., Gastroesophageal reflux symptoms in patients with adenocarcinoma of the esophagus or cardia. *Cancer*, 2006. 107(9): p. 2160-6.
58. Quante, M., et al., Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia. *Cancer Cell*, 2012.
59. Yaghoobi, M., et al., What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2017. 23(13): p. 2435-2442.
60. Gao, Y., et al., Family history of cancer and risk for esophageal and gastric cancer in Shanxi, China. *BMC Cancer*, 2009. 9: p. 269.
61. Shin, C.M., et al., Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. *J Clin Gastroenterol*, 2010. 44(2): p. e34-9.
62. Oliveira, C., et al., Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol*, 2015. 16(2):p.e60-70.
63. Majewski, I.J., et al., An alpha-E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol*, 2013. 229(4): p. 621-9.
64. Streff, H., et al., Cancer Incidence in First- and Second-Degree Relatives of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Oncologist*, 2016. 21(7): p. 869-74.
65. Schmiegel, W., et al., S3-Leitlinie – Kolorektales Karzinom. *Z Gastroenterol*, 2017. 55(12): p.1344-1498.

66. Chak, A., et al., Gastroesophageal reflux symptoms in patients with adenocarcinoma of the esophagus or cardia. *Cancer*, 2006. 107(9): p. 2160-6.
67. Waldum, H.L., et al., Antiulcer drugs and gastric cancer. *Dig Dis Sci*, 2005. 50 Suppl1: p. S39-44
68. Petrovchich, I. and J.M. Ford, Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol*, 2016. 43(5): p. 554-559.
69. Hansford, S., et al., Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol*, 2015. 1(1): p. 23-32.
70. Petrovchich, I. and J.M. Ford, Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol*, 2016. 43(5): p. 554-559.
71. Corso, G., et al., Frequency of CDH1 germline mutations in gastric carcinoma coming from high- and low-risk areas: metanalysis and systematic review of the literature. *BMC Cancer*, 2012. 12: p.
72. van der Post, R.S., et al., Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*, 2015. 52(6): p. 361-74.
73. Corso, G., et al., E-cadherin germline mutation carriers: clinical management and genetic implications. *Cancer Metastasis Rev*, 2014. 33(4): p. 1081-94.
74. Seevaratnam, R., et al., A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2012. 15 Suppl 1: p. S153-63.
75. Koornstra, J.J., et al., Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol*, 2009. 10(4): p. 400-8.
76. Huang, Y.K., et al., Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015. 10(11): p. e0142080.
77. Watabe, H., et al., Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut*, 2005. 54(6): p. 764-8.
78. Oishi, Y., et al., The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol*, 2006. 163(7): p. 629-37.
79. Terasawa, T., et al., Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and *Helicobacter pylori* seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014. 9(10): p. e109783
80. Dinis-Ribeiro, M., et al., Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade

Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*, 2012. 44(1): p. 74-94

81. Tersmette, A.C., et al., Carcinogenesis after remote peptic ulcer surgery: the long-term prognosis of partial gastrectomy. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1995. 212: p. 96-9.
82. Stalnikowicz, R. and J. Benbassat, Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med*, 1990. 150(10): p. 2022-6.
83. Lamberts, R., et al., Long-term omeprazole treatment in man: effects on gastric endocrine cell populations. *Digestion*, 1988. 39(2): p. 126-35.
84. Klinkenberg-Knol, E.C., et al., Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med*, 1994. 121(3): p. 161-7.
85. Havu, N., Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion*, 1986. 35 Suppl 1: p. 42-55.
86. Kuipers, E.J., et al., Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med*, 1996. 334(16): p. 1018-22.
87. Garcia Rodriguez, L.A., J. Lagergren, and M. Lindblad, Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut*, 2006. 55(11): p. 1538-44.
88. Poulsen, A.H., et al., Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*, 2009. 100(9): p. 1503-7.
89. Tran-Duy, A., et al., Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016. 14(12): p. 1706-1719 e5.
90. Lundell, L., et al., Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015. 42(6): p. 649-63.
91. Attwood, S.E., et al., Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015. 41(11): p. 1162-74.
92. Epplein, M., et al., Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastric adenocarcinoma: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol*, 2009. 170(4): p. 507-14.
93. Cuzick, J., et al., Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol*, 2009. 10(5): p. 501-7.

94. Das, D., A.P. Chilton, and J.A. Jankowski, Chemoprevention of oesophageal cancer and the AspECT trial. *Recent Results Cancer Res*, 2009. 181: p. 161-9.
95. Malfertheiner, P., et al., Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017. 66(1): p. 6-30
96. Tersmette, A.C., et al., Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high-risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res*, 1990. 50(20): p. 6486-9.
97. Neugut, A.I., M. Hayek, and G. Howe, Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol*, 1996. 23(3): p. 281-91.
98. Stalnikowicz, R. and J. Benbassat, Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med*, 1990. 150(10): p. 2022-6.
99. Sinning, C., et al., Gastric stump carcinoma – epidemiology
100. Yamac, D., et al., Cyclooxygenase-2 expression and its association with angiogenesis, *Helicobacter pylori*, and clinicopathologic characteristics of gastric carcinoma. *Pathol Res Pract*, 2008. 204(8): p. 527-36.
101. Paul E. Alexander, et al. World Health Organization strong recommendations based on low-quality evidence (study quality) are frequent and often inconsistent with GRADE guidance. December 2014.

8 Anhang

Bewertung der ausgewählten Leitlinien mit DELBI

Jede ausgewählte Leitlinie wurde mit Hilfe DELBI bewertet. Bei der Bewertung der Leitlinien haben wir Domäne 8 nicht ausgeführt, da bei der Erstellung der Leitlinienempfehlungen keine anderen Leitlinien als Evidenzquellen genutzt wurden, bzw. keine systemische Berücksichtigung von existierenden Leitlinien angegeben wurde.

Ich habe die 15 ausgewählten Leitlinien wie folgt bewertet:

Tabelle 20: DELBI-Bewertung der NICE-Guideline "Capecitabine for the treatment of advanced gastric cancer", 2010

Nummer	Punktzahl	Anmerkung
Domäne 1: 1.	2	Überprüfung von Capecitabine - Wirkung
2.	3	First-Line-Treatment und Alternativen
3.	2	s. 3.1 page 5 'the population was..'
Domäne 2: 4.	3	Appraisal Committee, Clinical Specialists
5.	3	s. 4.3 page 12 / patient perspective page 14
6.	3	Randomisierte kontrollierte Studie: REAL-2 + ML17032
7.	1	Keine Pilot Studie
Domäne 3: 8	2	keine Suchwörter und Datenbanken angegeben
9.	1	Keine Angaben vorhanden
10.	1	Keine Angaben vorhanden
11.	3	s.3 contraindications + NW
12.	2	Keine Literaturverknüpfung vorhanden, aber Verknüpfung mit Evidenzgraden
13.	2	Appendix A+B+Review(Überprüfung)
14.	3	verwandte LL s.19
Domäne 4: 15.	3	keine Empfehlungen vorhanden
16.	4	LL beschäftigt sich mit Capecitabine-Therapie/Fluoruracil alternative

17	4	First-Line-Treatment
18.	3	keine Hinweise auf Material zur Unterstützung der Anwendung der Leitlinien
Domäne 5: 19.	3	Diskussion über Barrieren
20.	4	Angaben zu finanziellen Auswirkungen
21	4	Messgrößen enthalten
Domäne 6: 22.	1	keine Erklärungen zur finanziellen Unterstützung
23.	3	Angaben zur Interessenkonflikt-Darlegung enthalten
Domäne 7: 24	2	Empfehlungen zur Entscheidung hinsichtlich verschiedener Versorgungsbereiche
25.	1	keine Angaben vorhanden
26.	1	kein Entscheidungsprozess erkennbar
27.	3	Angaben vorhanden
28.	4	s. Impementation s. 18
29.	3	Angaben vorhanden

Tabelle 21: DELBI-Bewertung der NICE-Guideline "Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer", 2010

Nummer	Punktzahl	Anmerkung
Domäne 1: 1.	2	Überprüfung von Trastuzumab-Wirkung
2.	2	Kommentare/verschiedene Therapie-Optionen
3.	4	s. Guidance page 3 'treatment of people..'
Domäne 2: 4.	2	Appraisal Committee, Clinical Specialists
5.	1	keine Patienten beteiligt
6.	3	Randomised controlled trial (ToGA)
7.	1	Keine Pilot Studie
Domäne 3: 8	2	Systematic erkennbar; aber keine Suchwörter und Datenbanken angegeben
9.	2	s. 3.42 page 20
10.	2	Specialist advisors opinion

11.	2	Angaben zu, Nebenwirkungen enthalten
12.	3	Literaturverknüpfung 3.13 page 9
13.	2	Appendix A+B+meta-analysis (Wagner 06)
14.	3	verwandte LL s.38
Domäne 4: 15.	3	Empfehlungen vorhanden
16.	4	Trastuzumab-kombi-Therapien und alternativen
17	3	Schlüsselempfehlungen vorhanden
18.	3	Hinweise auf Material zur Unterstützung der Anwendung der Leitlinien
Domäne 5: 19.	3	Diskussion über Barrieren
20.	4	Angaben zu finanziellen Auswirkungen
21	4	Messgrößen enthalten
Domäne 6: 22.	2	Erklärungen zur finanziellen Unterstützung
23.	2	Angaben zur Interessenkonflikt-Darlegung enthalten
Domäne 7: 24	1	keine grundsätzlichen Empfehlungen zur Entscheidung hinsichtlich verschiedener Versorgungsbereiche
25.	2	s. 4.2 page 21 letzter Absatz
26.	1	kein Entscheidungsprozess erkennbar
27.	3	Konzept vorhanden
28.	4	Konzept zur Implementierung der Leitlinien vorhanden
29.	3	Angaben zum methodischen Vorgehen

Tabelle 22: DELBI-Bewertung der CCOPGI-Guideline "Systemic therapy for advanced gastric cancer", 2014

Nummer	Punktzahl	Anmerkung
Domäne 1: 1.	2	s. Question page 3
2.	4	erst Besprechung der medizinischen Fragen / Probleme, dann Angaben der Schlüsselempfehlungen
3.	4	s. Target population page 3

Domäne 2: 4.	2	s. Intended users page 3: keine Zuordnung zu Fachgruppen oder Funktionsbereichen
5.	1	keine Patienten beteiligt, nur Literaturrecherche
6.	3	s. Intended users
7.	1	keine Pilotstudie durchgeführt
Domäne 3: 8	4	Suchwörter und Datenbanken angegeben
9.	2	s. Methods
10.	4	s. Methods
11.	2	teilweise vorhanden
12.	4	Evidence-based
13.	4	s. External review page 63
14.	2	s. Conclusion page 68
Domäne 4: 15.	4	Empfehlungen spezifisch und eindeutig
16.	3	klare Darstellung
17	4	s. Section 1: Guideline Recommendations
18.	2	Zusammenfassungen, Tables, Boxes vorhanden
Domäne 5: 19.	3	s. Question 9 + 4 page 67
20.	1	keine Angaben zu finanziellen Auswirkungen
21	1	keine Messgrößen enthalten
Domäne 6: 22.	2	Finanzielle Unabhängigkeit? -> von Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI)
23.	2	s. Conflict of Interest page 25
Domäne 7: 24	1	keine grundsätzlichen Empfehlungen zur Entscheidung hinsichtlich verschiedener Versorgungsbereiche
25.	2	teilweise vorhanden
26.	2	nachvollziehbarer Ablauf
27.	3	LL auch im Internet vorhanden
28.	1	Kein Konzept vorhanden
29.	2	s. Conclusion

Tabelle 23: DELBI-Bewertung der ESGE-Guideline "Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS)", 2013

Nummer	Punktzahl	Anmerkung
Domäne 1: 1.	4	Scope and key question
2.	3	s. Summary of recommendations + Figure 1
3.	4	s. erste 2 saetze
Domäne 2: 4.	3	a multidisciplinary group of experts, s. Other consideration
5.	1	keine Patienten beteiligt
6.	1	Anwender nicht definierbar
7.	1	keine Pilotstudie durchgeführt
Domäne 3: 8	3	Pubmed, Methods, Consensus
9.	3	Grading of Evidence
10.	3	s. Methods
11.	2	Zumindest teilweise vorhanden
12.	4	Evidenzgrade und Literaturverknüpfungen zu allen Statements angegeben
13.	2	Hinweis auf Begutachtung durch externe Experten
14.	1	keine Angaben zu Aktualisierungsverfahren
Domäne 4: 15.	4	Empfehlungen spezifisch und eindeutig
16.	3	Handlungsoptionen angegeben
17	4	s. Summary of recommendations + Figure 1
18.	1	keine Hinweise
Domäne 5: 19.	1	keine Diskussion über Barrieren
20.	3	Angaben zu finanziellen Auswirkungen
21	1	keine Messgrößen enthalten
Domäne 6: 22.	2	Finanzielle Unabhängigkeit von ESGE, EHSG, ESP, SPED
23.	1	keine Angaben zur Interessenkonflikt-Darlegung enthalten
Domäne 7: 24	1	keine Empfehlungen zur Entscheidung hinsichtlich verschiedener Versorgungsbereiche

25.	1	keine Angaben
26.	2	nachvollziehbarer Ablauf
27.	3	Angaben vorhanden
28.	1	keine Angaben
29.	4	s. Reporting

Tabelle 24: DELBI-Bewertung der CCOPGI -Guideline "Neoadjuvant or Adjuvant Therapy for Resectable Gastric Cancer", 2011

Nummer	Punktzahl	Anmerkung
Domäne 1: 1.	2	s. Question page 2
2.	4	erst Besprechung der medizinischen Fragen / Probleme, dann Angaben der Schlüsselempfehlungen
3.	4	s. Target population page 2
Domäne 2: 4.	2	s. Intended users page 3: keine Zuordnung zu Fachgruppen oder Funktionsbereichen
5.	1	keine Patienten beteiligt, nur Literaturrecherche
6.	4	s. Intended users
7.	1	keine Pilotstudie durchgeführt
Domäne 3: 8	4	Suchwörter und Datenbanken angegeben
9.	2	s. Guideline Development / Methods
10.	4	s. Methods
11.	2	teilweise vorhanden
12.	4	Evidence – based
13.	2	External - Review pages 57-68
14.	3	s. Conclusion page 12
Domäne 4: 15.	4	s. Recommendations page 3
16.	3	klare Darstellung s. Section 2A Discussion
17	4	s. Recommendations page 3
18.	2	Zusammenfassungen, Tables, Boxes vorhanden
Domäne 5: 19.	2	Barriers page 67

20.	1	keine Angaben zu finanziellen Auswirkungen
21	1	keine Messgrößen enthalten
Domäne 6: 22.	2	Finanzielle Unabhängigkeit? -> von Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI)
23.	2	Angaben zur Interessenkonflikt-Darlegung enthalten
Domäne 7: 24	1	Keine Angaben
25.	2	teilweise vorhanden s. page 5 and 9
26.	3	nachvollziehbarer Ablauf; grafische Aufarbeitung
27.	3	LL auch online verfügbare
28.	1	keine Angaben
29.	3	s. Conclusion s.68

Tabelle 25: DELBI-Bewertung der KCE-Guideline "Clinical Practice Guidelines Upper Gastrointestinal Cancer", 2012

Nummer	Punktzahl	Anmerkung
Domäne 1: 1.	4	Staging, die Behandlung und Follow-up
2.	4	s. Formulation of recommendations; darauf folgt Diskussion sämtlicher Schlüsselempfehlungen
3.	2	Patientenzielgruppe aus Kontext erkennbar s.S14
Domäne 2: 4.	3	s. Introduction; ‚multidisciplinary team...‘
5.	1	Patienten nicht beteiligt
6.	2	Aus Kontext erkennbar, dass Gastroenterologen, die endoskopieren, angesprochen sind
7.	1	keine Pilotstudie durchgeführt
Domäne 3: 8	3	s. Scope
9.	2	s. evidence summary
10.	3	s. Methodology
11.	2	Angaben zu Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken für Schlüsselempfehlungen zumindest teilweise vorhanden
12.	4	Evidenzgrade und Literaturverknüpfungen zu allen Statements angegeben, s. Formulation of

		recommendations
13.	3	External review
14.	1	keine Angaben
Domäne 4: 15.	4	s. Clinical recommendations
16.	3	Handlungsoptionen angegeben
17	4	s. Clinical recommendations
18.	1	keine Hinweise auf Material zur Unterstützung
Domäne 5: 19.	1	keine Diskussion über Barrieren
20.	1	keine Angaben zu fin. Auswirkungen
21	1	keine Messgrößen enthalten
Domäne 6: 22.	2	Finanzielle Unabhängigkeit? -> von Belgian Health Care
23.	1	keine Angaben zur Interessenkonflikt-Darlegung enthalten
Domäne 7: 24	3	s. Formulation of recommendations
25.	1	Nicht vorhanden
26.	3	med. Entscheidungsprozess logisch abgebildet
27.	2	Angaben vorhanden
28.	2	Angaben vorhanden
29.	3	s. Scope

Tabelle 26: DELBI-Bewertung der BSG-Guideline "Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer", 2011

Nummer	Punktzahl	Anmerkung
Domäne 1: 1.	2	Betonung der neuesten Entwicklungen und deren Integration in den klinischen Alltag
2.	4	s. Summary of recommendations; darauf folgt Diskussion sämtlicher Schlüsselempfehlungen
3.	2	Patientenzielgruppe erkennbar
Domäne 2: 4.	3	s. Indroduction; ‚multidisciplinary team...‘

5.	1	Patienten nicht beteiligt
6.	2	Aus Kontext erkennbar, dass Gastroenterologen, die endoskopieren, angesprochen sind
7.	1	keine Pilotstudie durchgeführt
Domäne 3: 8	2	s. Structure of the guidelines page 1
9.	4	s. Categories of evidence page 1
10.	4	s. Structure of the guidelines page 1
11.	2	Angaben zu Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken für Schlüsselempfehlungen zumindest teilweise vorhanden
12.	4	Evidenzgrade und Literaturverknüpfungen zu allen Statements angegeben, s. Grading / Summary of recommendation
13.	2	Externally peer reviewed page 19; aber: keine Namen & Fachgruppenzugehörigkeit genannt
14.	1	keine Angaben
Domäne 4: 15.	4	s. Summary of recommendations
16.	4	Handlungsoptionen angegeben
17	4	s. Summary of recommendations
18.	1	keine Hinweise vorhanden
Domäne 5: 19.	1	keine Diskussion über Barrieren
20.	3	Angaben zu finanziellen Auswirkungen vorhanden
21	1	keine Messgrößen enthalten
Domäne 6: 22.	2	Finanzielle Unabhängigkeit? -> von British society of gastroenterology
23.	3	Angaben zur Interessenkonflikt-Darlegung enthalten
Domäne 7: 24	3	s. Summary of recommendations: Prevention, Diagnosis, Therapie..
25.	2	zumindest teilweise vorhanden
26.	2	med. Entscheidungsprozess logisch abgebildet
27.	3	Angaben vorhanden
28.	1	keine Angaben
29.	2	s. Structure of the guidelines page 1

Tabelle 27: DELBI-Bewertung der NCCN-Guideline "Gastric Cancer", 2016

Nummer	Punktzahl	Anmerkung
Domäne 1: 1.	1	Keine Ziele benannt
2.	4	s. MS-25 Treatment Guideline
3.	4	s. MS-31 Summary
Domäne 2: 4.	4	s. NCCN Gastric Cancer Panel Members S. 2
5.	1	keine Patienten beteiligt
6.	1	Anwendergruppe nicht definiert
7.	1	keine Pilotstudie durchgeführt
Domäne 3: 8	3	s. Literatur Search Kriterium S. 52
9.	2	Kriterien für die Auswahl der Evidenz angegeben
10.	2	s. MS-1 NCCN Categories of Consensus
11.	1	Keine Angaben zu Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken
12.	4	Literaturverknüpfung vorhanden, Evidenzgrade immer 2A, falls nicht anders angegeben
13.	1	kein Hinweis auf Begutachtung durch externe Experten
14.	2	s. page 51
Domäne 4: 15.	4	s. MS-25 Treatment Guideline
16.	4	s. page 7-13 + MS-25
17	2	s. MS-25 Treatment Guideline
18.	2	Für zusätzliche Infos: Websites vorhanden
Domäne 5: 19.	1	keine Diskussion über Barrieren gegenüber Anwendung
20.	1	keine Angaben zu finanziellen Auswirkungen
21	1	keine Messgrößen enthalten
Domäne 6: 22.	3	Finanzielle Unabhängigkeit? -> von NCCN
23.	1	keine Angaben zur Interessenkonflikt-Darlegung enthalten
Domäne 7: 24	1	keine grundsätzlichen Empfehlungen zur Entscheidung hinsichtlich verschiedener

		Versorgungsbereiche
25.	1	Keine Angaben
26.	3	nachvollziehbarer Ablauf; graphische Aufarbeitung
27.	3	Leitlinie auch im Internet verfügbar
28.	1	keine Angaben
29.	1	keine Angaben

Tabelle 28: Bewertung der BSG-LL " The management of gastric polyps ", 2010

Nummer	Punktzahl	Anmerkung
Domäne 1: 1.	4	'This guideline aims to characterise gastric polyps and provide a framework for management.'
2.	4	s. Summary of Recommendation
3.	1	Patientenzielgruppe aus Kontext erkennbar, aber nicht explizit benannt
Domäne 2: 4.	3	wird aus Benennung klar
5.	1	Patienten nicht beteiligt
6.	3	Anwender werden klar genannt
7.	1	keine Pilotstudie durchgeführt
Domäne 3: 8	2	Suchwörter angegeben aber arme Details zu Literaturrecherche
9.	3	s. Grading of Recommendation
10.	2	s. Methodology of guideline preparation
11.	2	Risiko-Erklärung vorhanden
12.	2	Keine Literaturverknüpfung vorhanden, aber Verknüpfung mit Evidenzgraden
13.	2	Externally peer reviewed
14.	1	keine Angaben zu Aktualisierungsverfahren
Domäne 4: 15.	3	Empfehlungen spezifisch und eindeutig
16.	3	Klare Darstellung, aber keine Effizienz aufgezeigt
17	4	Schlüsselempfehlungen klar und eindeutig

18.	1	keine Hinweise auf Material zur Unterstützung der Anwendung der Leitlinien
Domäne 5: 19.	1	keine Diskussion über Barrieren gegenüber Anwendung
20.	1	keine Angaben zu finanziellen Auswirkungen
21	1	keine Messgrößen enthalten
Domäne 6: 22.	1	keine Erklärungen zur finanziellen Unterstützung
23.	1	keine Angaben zur Interessenkonflikt-Darlegung enthalten
Domäne 7: 24	1	keine grundsätzlichen Empfehlungen zur Entscheidung hinsichtlich verschiedener Versorgungsbereiche
25.	2	Zumindest teilweise vorhanden
26.	3	medizinischer Entscheidungsprozess logisch abgebildet; graphische Darstellung
27.	3	LL auch online verfügbar bzw. als PDF
28.	1	kein Konzept zur Implementierung der Leitlinien vorhanden
29.	1	keine Angaben

Tabelle 29: Bewertung der Fitzgerald LL "Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research", 2010

Nummer	Punktzahl	Anmerkung
Domäne 1: 1.	2	s. Abstract page 1 / Diskussion, keine Ziele
2.	4	s. Overview page 1 letzter Absatz
3.	3	s. Overview 'the following criteria..'
Domäne 2: 4.	3	s. Genetic Counselling and Testing MDTeam page 2
5.	1	keine Patienten beteiligt
6.	1	keine Anwender definiert
7.	1	keine Pilotstudie durchgeführt
Domäne 3: 8	2	,in light of new data..' / unpublished data info / keine

		Keywords-Angaben
9.	1	keine Angaben vorhanden
10.	1	keine Methoden genannt
11.	3	s. Side Effects page 5
12.	1	keine Literaturverknüpfung mit Empfehlungen vorhanden
13.	1	keine Angaben
14.	1	keine Angaben zu Aktualisierungsverfahren
Domäne 4: 15.	3	Empfehlungen spezifisch und eindeutig
16.	4	s. Figur 1
17	4	s. Figur 1
18.	1	keine Hinweise auf Material zur Unterstützung der Anwendung der Leitlinien
Domäne 5: 19.	2	die Leitlinie hinweist auf mögliche
Barrieren		
20.	1	keine Angaben zu finanziellen Auswirkungen
21	1	keine Messgrößen enthalten
Domäne 6: 22.	2	Finanzielle Unabhängigkeit? -> von Journal of Medical Genetics
23.	1	keine Angaben zur Interessenkonflikt-Darlegung enthalten
Domäne 7: 24	1	keine grundsätzlichen Empfehlungen zur Entscheidung hinsichtlich verschiedener Versorgungsbereiche
25.	1	keine Angaben vorhanden
26.	3	med. Entscheidungsprozess logisch abgebildet; Grafik dazu
27.	3	LL auch online verfügbar bzw. als PDF
28.	1	kein Konzept vorhanden

Tabelle 30: Bewertung der IKNL-Leitlinie "Gastric cancer", 2012:

Nummer	Punktzahl	Anmerkung
Domäne 1: 1.	3	s. General page 1 ‘..discusses tumour-specific..’
2.	2	s. Treatment policy
3.	1	Keine Patientenzielgruppe benannt
Domäne 2: 4.	2	s. General page 1; LWDO and CHIODAZ
5.	1	keine Patienten beteiligt
6.	1	Keine Anwender definiert
7.	1	keine Pilotstudie durchgeführt
Domäne 3: 8	1	Keine Angabe zur Suche nach Evidenz
9.	1	Keine Angaben
10.	1	Keine Angaben
11.	2	s. Side Effects
12.	2	Literaturverknüpfung(Websites) vorhanden, aber keine Verknüpfung mit Evidenzgraden
13.	1	kein Hinweis auf Begutachtung durch externe Experten
14.	1	keine Angaben zu Aktualisierungsverfahren
Domäne 4: 15.	4	s. Treatment policy
16.	4	s. Treatment policy + Nutritional Advice
17	1	Keine Schlüsselempfehlungen
18.	1	keine Hinweise auf Material zur Unterstützung der Anwendung der Leitlinien
Domäne 5: 19.	1	keine Diskussion über Barrieren
20.	1	keine Angaben zu finanziellen Auswirkungen
21	1	keine Messgrößen enthalten
Domäne 6: 22.	2	Finanzielle Unabhängigkeit? -> von LWDO + CHIODAZ
23.	1	keine Angaben zur Interessenkonflikt-Darlegung enthalten
Domäne 7: 24	2	s. Aftercare page 8

25.	1	keine Angaben
26.	1	keine Angaben
27.	3	LL auch online verfügbar
28.	1	keine Angaben
29.	1	keine Angaben

Tabelle 31: Bewertung der ESMO-Leitlinie "Gastric cancer - Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", 2013:

Nummer	Punktzahl	Anmerkung
Domäne 1: 1.	2	Angaben zu Therapie, Diagnose, neueste Entwicklungen
2.	3	erst Besprechung der Pathologie/Diagnose, dann Therapie-Optionen
3.	1	Patientenzielgruppe aus Kontext erkennbar, aber nicht explizit benannt
Domäne 2: 4.	2	s.,'multidisciplinary team..' page 2/ Quellenangaben / Autorenbenennung
5.	1	keine Patienten beteiligt
6.	1	keine Anwender definiert
7.	1	keine Pilotstudie durchgeführt
Domäne 3: 8	1	keine Angabe zur Suche nach Evidenz
9.	3	s. table 4: levels of evidence
10.	1	keine Angaben vorhanden
11.	1	keine Angaben vorhanden
12.	3	s. table 4: Grades of recommendations
13.	1	keine Angaben vorhanden
14.	1	keine Angaben vorhanden
Domäne 4: 15.	2	Empfehlungen zumindest teilweise spezifisch und eindeutig
16.	4	s. Figure 1
17	3	s. Figure 1 + treatment-planning
18.	1	keine Angaben vorhanden

Domäne 5: 19.	1	keine Diskussion über Barrieren
20.	1	keine Angaben zu finanziellen Auswirkungen
21	1	keine Messgrößen enthalten
Domäne 6: 22.	1	keine Erklärungen zur finanziellen Unterstützung
23.	2	LL darlegt fehlende Beeinflussung durch die finanzielle Unterstützung
Domäne 7: 24	2	Empfehlungen zu Diagnose + Therapie
25.	1	keine Angaben vorhanden
26.	4	Nachvollziehbarer Ablauf; Figure 1
27.	3	LL auch online verfügbar bzw. als PDF
28.	1	keine Angaben vorhanden
29.	1	keine Angaben vorhanden

Tabelle 32: Bewertung der ACR-Leitlinie "Resectable gastric cancer", 2014:

Nummer	Punktzahl	Anmerkung
Domäne 1: 1.	3	s. box page 8, erster Satz
2.	2	Praesentation von Studien-Ergebnisse, dann Empfehlungen
3.	3	Patients with resectable stomach cancer, s. Beispiele page 9-13
Domäne 2: 4.	1	ACR committe: aber keine Zuordnung zu Fachgruppen oder Funktionsbereichen
5.	1	keine Patienten beteiligt
6.	3	s. box page 8, zweiter Satz
7.	1	keine Pilotstudie durchgeführt
Domäne 3: 8	1	s. Summary of literature review / Praesentation von Studien-Ergebnisse
9.	2	s. Summary of evidence
10.	2	s. expert consesus page 8
11.	1	Keine Angaben zu Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken

12.	2	Literaturverknüpfung teilweise vorhanden / trials-name
13.	1	kein Hinweis auf Begutachtung durch externe Experten
14.	1	keine Angaben zu Aktualisierungsverfahren
Domäne 4: 15.	4	s. Summary of recommendations page 5
16.	3	s. Summary of recommendations page 5
17	4	s. Summary of recommendations page 5
18.	1	keine Hinweise auf Material zur Unterstützung der Anwendung der Leitlinien
Domäne 5: 19.	1	keine Diskussion über Barrieren
20.	1	keine Angaben zu finanziellen Auswirkungen
21	1	keine Messgrößen enthalten
Domäne 6: 22.	2	Finanzielle Unabhängigkeit? -> von ACR
23.	1	keine Angaben zur Interessenkonflikt-Darlegung enthalten
Domäne 7: 24	1	keine Empfehlungen zur Entscheidung hinsichtlich verschiedener Versorgungsbereiche
25.	1	Keine Angaben
26.	2	nachvollziehbarer Ablauf; aber: keine tabellarische oder graphische Aufarbeitung
27.	1	keine Angaben
28.	1	keine Angaben
29.	1	keine Angaben

Tabelle 33: Bewertung der AHS-Leitlinie "Gastric Cancer", 2016:

Nummer	Punktzahl	Anmerkung
Domäne 1: 1.	4	s. 'This guideline was developed..' page 2
2.	3	erst Angaben der Diagnose / Ziele, dann Besprechung der Schlüsselempfehlungen
3.	4	s. Target population page 3
Domäne 2: 4.	1	keine Angaben über die Zusammensetzung der

		Entwicklergruppe
5.	1	keine Patienten beteiligt
6.	1	Anwendergruppe nicht definiert
7.	1	keine Pilotstudie durchgeführt
Domäne 3: 8	2	Literaturrecherche & Konsensus durchgeführt; Quellen angegeben; aber: keine Angaben zu Keywords, Datenbanken
9.	2	s. table: Description of Evidence page 10
10.	2	aus Kontext kann man erkennen, dass eine Konsensusbildung stattgefunden hat s. Search strategy page 2
11.	1	Keine Angaben zu Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken
12.	2	Literaturverknüpfung vorhanden, aber keine Verknüpfung mit Evidenzgraden
13.	1	kein Hinweis auf Begutachtung durch externe Experten
14.	3	s. Maintenance page 8
Domäne 4: 15.	4	Empfehlungen spezifisch und eindeutig
16.	4	s. Table 2 page 4
17	4	s. Table 2 page 4
18.	1	keine Hinweise auf Material zur Unterstützung der Anwendung der Leitlinien
Domäne 5: 19.	1	keine Diskussion über Barrieren
20.	1	keine Angaben zu finanziellen Auswirkungen
21	1	keine Messgrößen enthalten
Domäne 6: 22.	1	keine Erklärungen zur finanziellen Unterstützung
23.	3	s. Conflict of Interest page 8
Domäne 7: 24	1	keine grundsätzlichen Empfehlungen zur Entscheidung hinsichtlich verschiedener Versorgungsbereiche
25.	1	keine Angaben
26.	3	nachvollziehbarer Ablauf; tabellarische Aufarbeitung

27.	3	s. Dissemination page 7 / Leitlinien auch im Internet verfügbar
28.	1	keine Angaben
29.	1	keine Angaben

Tabelle 34: Bewertung der NICE-Leitlinie "Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy", 2016:

Nummer	Punktzahl	Anmerkung
Domäne 1: 1.	2	Überprüfung von Ramucirumab-Wirkung
2.	1	keine Schlüsselempfehlungen vorhanden
3.	4	s. Indications page 4
Domäne 2: 4.	2	Appraisal Committee, Clinical Specialists
5.	1	Keine Patienten beteiligt
6.	2	Randomisierte kontrollierte studie: RAINBOW + REGARD
7.	1	Keine information vorhanden
Domäne 3: 8	2	Systematik erkennbar; aber: keine Suchwörter und Datenbanken angegeben
9.	1	keine Kriterien für die Auswahl der Evidenz angegeben
10.	2	Clinical expert's opinion
11.	2	Angaben zu Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken zumindest teilweise vorhanden
12.	2	Literaturverknüpfung teilweise vorhanden / trials-name
13.	1	kein Hinweis auf Begutachtung durch externe Experten
14.	3	verwandte LLs
Domäne 4: 15.	3	Empfehlung spezifisch und eindeutig
16.	4	Leitlinie beschäftigt sich ausschließlich mit Ramucirumab-Wirkung
17	3	Schlüsselempfehlungen leicht und eindeutig

18.	1	keine Hinweise auf Material zur Unterstützung der Anwendung der Leitlinien
Domäne 5: 19.	3	Link dazu
20.	3	s. cost effectiveness
21	1	keine Messgrößen enthalten
Domäne 6: 22.	1	keine Erklärungen zur finanziellen Unterstützung
23.	2	Angaben zur Interessenkonflikt-Darlegung enthalten
Domäne 7: 24	1	keine grundsätzlichen Empfehlungen zur Entscheidung hinsichtlich verschiedener Versorgungsbereiche
25.	1	keine Angaben
26.	1	kein Entscheidungsprozess erkennbar
27.	3	LL auch online verfügbar
28.	1	kein Konzept zur Implementierung der Leitlinien vorhanden
29.	3	alle Arbeits- und Entscheidungsschritte sind nachvollziehbar

Im Rahmen der AGREE-Collaboration hat man sich auf die Berechnung von Domäne-Werten geeinigt, die u. a. für einen internationalen Vergleich genutzt werden sollen [7].

Der Wert jeder Domäne kann durch Addition der Werte aller Kriterien einer Domäne berechnet werden. Eine Standardisierung erfolgt durch Darstellung der erreichten Gesamtzahl als prozentualer Anteil der maximal möglichen Punktzahl dieser Domäne.

Wir haben Tabellen mit einem Standardisiertem Domänenwert für jede Leitlinie zu jeder Domäne erstellt:

Tabelle 35 zur Domäne 1

Leitlinie	Gutachter	Kr1	Kr2	Kr3	Summe	Standard- isierter Domänen- wert	max Zahl	min Zahl
BSG 2010	Greiwe	3	4	1	8		36	9
	Koukli	4	4	1	9			
	Wald	4	4	1	9			
	Summe				26	0,63		
NICE 2010 (Capecitabine)	Greiwe	2	3	2	7			
	Koukli	2	3	2	7			
	Wald	2	2	3	7			
	Summe				21	0,44		
NICE 2010 (Trastuzumab)	Greiwe	2	2	4	8			
	Koukli	2	2	4	8			
	Wald	2	2	4	8			
	Summe				24	0,56		
Fitzgerald 2010	Greiwe	1	3	4	8			
	Koukli	2	4	3	9			
	Wald	1	4	3	8			
	Summe				25	0,59		
BSG 2011	Greiwe	2	4	2	8			

	Koukli	2	4	2	8			
	Wald	3	4	1	8			
	Summe				24	0,56		
CCOPGI 2011	Greiwe	2	4	4	10			
	Koukli	2	4	4	10			
	Wald	4	4	4	12			
	Summe				32	0,85		
IKNL 2012	Greiwe	2	2	2	6			
	Koukli	3	2	1	6			
	Wald	3	2	1	6			
	Summe				18	0,33		
ESGE 2012	Greiwe	2	4	4	10			
	Koukli	4	3	4	11			
	Wald	4	3	4	11			
	Summe				32	0,85		
ESMO-ESSO-ESTRO 2013	Greiwe	1	3	1	5			
	Koukli	2	3	1	6			
	Wald	2	3	1	6			
	Summe				17	0,3		
ACR 2014	Greiwe	3	2	2	7			
	Koukli	3	2	3	8			
	Wald	3	2	3	8			
	Summe				23	0,52		
CCOPGI 2014	Greiwe	2	4	4	10			
	Koukli	2	4	4	10			
	Wald	4	4	4	12			
	Summe				32	0,85		
AHS 2016	Greiwe	2	3	4	9			
	Koukli	4	3	4	11			
	Wald	3	3	4	10			

	Summe				30	0,78		
NICE 2016	Greiwe	2	2	4	8			
	Koukli	2	1	4	7			
	Wald	2	2	4	8			
	Summe				23	0,52		
NCCN 2016	Greiwe	2	4	4	10			
	Koukli	1	4	4	9			
	Wald	2	4	4	10			
	Summe				29	0,74		
KCE 2012	Grewe	4	4	2	10			
	Koukli	4	4	2	10			
	Wald	4	4	3	11			
	Summe				31	0,81		

Tabelle 36 zur Domäne 2:

Leitlinie	Gutachter	Kr 4	Kr 5	Kr 6	Kr 7	Summe	Standardisierter Domänenwert	max Zahl	min Zahl
BSG 2010	Greiwe	3	1	3	1	8		48	12
	Koukli	3	1	3	1	8			
	Wald	2	1	3	1	7			
	Summe					23	0,31		
NICE 2010 (Capecitabine)	Greiwe	4	3	2	1	10			
	Koukli	3	3	3	1	10			
	Wald	4	3	3	1	11			
	Summe					31	0,53		
NICE 2010 (Trastuzumab)	Greiwe	2	2	2	1	7			
	Koukli	2	1	3	1	7			
	Wald	2	1	3	1	7			
	Summe					21	0,25		
Fitzgerald 2010	Greiwe	2	1	1	1	5			
	Koukli	3	1	1	1	6			
	Wald	2	1	1	1	5			

	Summe					16	0,11		
BSG 2011	Greiwe	3	1	2	1	7			
	Koukli	3	1	2	1	7			
	Wald	3	1	1	1	6			
	Summe					20	0,22		
CCOPGI 2011	Greiwe	1	1	3	1	6			
	Koukli	2	1	4	1	8			
	Wald	1	1	4	1	7			
	Summe					21	0,25		
IKNL 2012	Greiwe	1	1	1	1	4			
	Koukli	2	1	1	1	5			
	Wald	1	1	1	1	4			
	Summe					13	0,03		
ESGE 2012	Greiwe	3	1	2	1	7			
	Koukli	3	1	1	1	6			
	Wald	3	1	2	1	7			
	Summe					20	0,22		
ESMO-ESSO-ESTRO 2013	Greiwe	3	1	1	1	6			
	Koukli	2	1	1	1	5			
	Wald	3	1	1	1	6			
	Summe					17	0,14		
ACR 2014	Greiwe	2	1	3	1	7			
	Koukli	1	1	3	1	6			
	Wald	1	1	3	1	6			
	Summe					19	0,19		
CCOPGI 2014	Greiwe	2	1	3	1	7			
	Koukli	2	1	3	1	7			
	Wald	2	1	4	1	8			
	Summe					22	0,28		
AHS 2016	Greiwe	1	1	1	1	4			
	Koukli	1	1	1	1	4			
	Wald	1	1	2	1	5			
	Summe					13	0,03		
NICE 2016	Greiwe	2	1	2	1	6			
	Koukli	2	1	2	1	6			
	Wald	3	1	2	1	7			
	Summe					19	0,19		
NCCN 2016	Greiwe	3	1	1	1	6			
	Koukli	4	1	1	1	7			
	Wald	4	1	1	1	7			
	Summe					20	0,22		
KCE 2012	Grewa	3	1	3	1	8			
	Koukli	3	1	2	1	7			
	Wald	2	1	2	1	6			
	Summe					21	0,25		

Tabelle 37 zur Domäne 3:

Leitlinie	Gutachter	Kr 8	Kr 9	Kr 10	Kr 11	Kr 12	Kr 13	Kr 14	Summe	Standardisierter Domänenwert	max Zahl	min Zahl
BSG 2010	Greife	3	1	2	3	3	2	1	15		84	21
	Koukli	2	3	2	2	2	2	1	14			
	Wald	3	2	3	2	3	2	1	16			
	Summe								45	0,38		
NICE 2010 (Capecitabine)	Greife	2	2	1	2	1	2	3	13			
	Koukli	2	1	1	3	2	2	3	14			
	Wald	2	2	1	3	2	2	3	15			
	Summe								42	0,33		
NICE 2010 (Trastuzumab)	Greife	2	2	1	2	2	2	3	14			
	Koukli	2	2	2	2	3	2	3	16			
	Wald	2	2	2	2	3	2	3	16			
	Summe								46	0,4		
Fitzgerald 2010	Greife	1	1	1	2	1	2	1	9			
	Koukli	2	1	1	3	1	1	1	10			
	Wald	1	1	1	2	1	1	3	10			
	Summe								29	0,13		
BSG 2011	Greife	2	4	2	4	4	2	1	19			
	Koukli	2	4	4	2	4	2	1	19			
	Wald	2	4	4	3	4	2	1	20			
	Summe								58	0,59		
CCOPGI 2011	Greife	4	4	3	2	2	2	3	20			
	Koukli	4	2	4	2	4	2	3	21			
	Wald	4	2	3	3	3	2	3	20			

	Summe								61	0,63		
IKNL 2012	Greiwe	1	1	2	1	2	1	1	9			
	Koukli	1	1	1	2	2	1	1	9			
	Wald	1	1	2	2	2	1	1	10			
	Summe								28	0,11		
ESGE 2012	Greiwe	3	4	4	2	4	2	1	20			
	Koukli	3	3	3	2	4	2	1	18			
	Wald	3	4	4	2	4	2	1	20			
	Summe								58	0,59		
ESMO-ESSO-ESTRO 2013	Greiwe	1	1	1	1	4	1	1	10			
	Koukli	1	3	1	1	3	1	1	11			
	Wald	1	3	1	1	3	1	1	11			
	Summe								32	0,17		
ACR 2014	Greiwe	2	2	1	2	2	1	1	11			
	Koukli	1	2	2	1	2	1	1	10			
	Wald	2	2	2	1	2	1	1	11			
	Summe								32	0,17		
CCOPGI 2014	Greiwe	4	4	2	2	4	4	1	21			
	Koukli	4	2	4	2	4	4	2	22			
	Wald	4	2	4	2	4	4	2	22			
	Summe								65	0,7		
AHS 2016	Greiwe	2	2	2	1	2	1	3	13			
	Koukli	2	2	2	1	2	1	3	13			
	Wald	2	2	2	1	2	1	3	13			
	Summe								39	0,29		
NICE 2016	Greiwe	2	1	1	2	2	2	3	12			
	Koukli	2	1	2	2	2	1	3	13			

	Wald	2	1	2	3	2	2	3	15			
	Summe								40	0,3		
NCCN 2016	Greiwe	3	2	2	1	4	1	2	15			
	Koukli	3	2	2	1	4	1	2	15			
	Wald	3	1	2	1	4	1	2	14			
	Summe								44	0,37		
KCE 2012	Grewe	4	2	4	4	4	3	1	22			
	Koukli	3	2	3	2	4	3	1	18			
	Wald	4	3	3	4	4	3	1	22			
	Summe								62	0,65		

Tabelle 38 zur Domäne 4:

Leitlinie	Gutachter	Kr.1 5	Kr.1 6	Kr.1 7	Kr.1 8	Summe	Standardisierter Domänenwert	max Zahl	min Zahl
BSG 2010	Greiwe	4	3	4	1	12		48	12
	Koukli	3	3	4	1	11			
	Wald	3	3	3	1	10			
	Summe					33	0,58		
NICE 2010 (Capecitabine)	Greiwe	3	4	4	3	14			
	Koukli	3	4	4	3	14			
	Wald	3	3	4	3	13			
	Summe					41	0,81		
NICE 2010 (Trastuzumab)	Greiwe	3	4	3	3	13			
	Koukli	3	4	3	3	13			
	Wald	3	3	3	3	12			
	Summe					38	0,72		
Fitzgerald 2010	Greiwe	4	3	4	1	11			
	Koukli	3	4	4	1	12			
	Wald	3	3	4	1	11			
	Summe					34	0,61		
BSG 2011	Greiwe	4	3	4	1	12			

	Koukli	4	4	4	1	13			
	Wald	4	4	4	1	13			
	Summe					38	0,72		
CCOPGI 2011	Greiwe	4	2	4	1	11			
	Koukli	4	3	4	2	13			
	Wald	4	3	4	1	12			
	Summe					36	0,67		
IKNL 2012	Greiwe	4	2	1	1	8			
	Koukli	4	4	1	1	10			
	Wald	4	4	1	1	10			
	Summe					28	0,44		
ESGE 2012	Greiwe	4	3	4	2	13			
	Koukli	4	3	4	1	12			
	Wald	4	3	4	2	13			
	Summe					38	0,72		
ESMO- ESSO- ESTRO 2013	Greiwe	2	3	2	1	8			
	Koukli	2	4	3	1	10			
	Wald	2	3	2	1	8			
	Summe					26	0,39		
ACR 2014	Greiwe	4	2	4	1	11			
	Koukli	4	3	4	1	12			
	Wald	4	3	4	1	12			
	Summe					35	0,64		
CCOPGI 2014	Greiwe	4	2	4	2	12			
	Koukli	4	3	4	2	13			
	Wald	4	3	4	2	13			
	Summe					38	0,72		
AHS 2016	Greiwe	4	4	2	1	11			
	Koukli	4	4	4	1	13			
	Wald	4	3	4	2	13			
	Summe					37	0,69		
NICE 2016	Greiwe	3	4	3	1	11			
	Koukli	3	4	3	1	11			
	Wald	4	3	3	1	11			
	Summe					33	0,58		
NCCN 2016	Greiwe	4	4	2	2	12			
	Koukli	4	4	2	2	12			
	Wald	4	4	3	2	13			
	Summe					37	0,69		
KCE 2012	Greiwe	4	3	4	1	12			
	Koukli	4	3	4	1	12			
	Wald	4	3	4	1	12			
	Summe					36	0,67		

Tabelle 39 zur Domäne 5:

Leitlinie	Gutachter	Kr. 19	Kr. 20	Kr. 21	Summe	Standard- isierter Domänen- wert	max Zahl	min Zahl
BSG 2010	Greiwe	1	2	1	4		36	9
	Koukli	1	1	1	3			
	Wald	1	1	1	3			
	Summe				10	0,04		
NICE 2010 (Capecitabine)	Greiwe	3	4	4	11			
	Koukli	3	4	4	11			
	Wald	3	4	3	10			
	Summe				32	0,85		
NICE 2010 (Trastuzumab)	Greiwe	3	4	4	11			
	Koukli	3	4	4	11			
	Wald	3	4	3	10			
	Summe				32	0,85		
Fitzgerald 2010	Greiwe	1	1	1	3			
	Koukli	2	1	1	4			
	Wald	1	1	1	3			
	Summe				10	0,04		
BSG 2011	Greiwe	1	3	1	5			
	Koukli	1	3	1	5			
	Wald	1	2	1	4			
	Summe				14	0,19		
CCOPGI 2011	Greiwe	2	1	1	4			
	Koukli	2	1	1	4			
	Wald	2	1	2	5			
	Summe				13	0,15		
IKNL 2012	Greiwe	1	1	1	3			
	Koukli	1	1	1	3			
	Wald	2	1	1	4			
	Summe				10	0,04		
ESGE 2012	Greiwe	1	4	1	6			
	Koukli	1	3	1	5			
	Wald	1	3	1	5			
	Summe				16	0,26		
ESMO-ESSO- ESTRO 2013	Greiwe	1	1	1	3			
	Koukli	1	1	1	3			
	Wald	1	1	1	3			
	Summe				9	0		
ACR 2014	Greiwe	1	1	1	3			
	Koukli	1	1	1	3			
	Wald	1	1	1	3			

	Summe				9	0		
CCOPGI 2014	Greiwe	2	2	1	5			
	Koukli	3	1	1	5			
	Wald	3	1	1	5			
	Summe				15	0,22		
AHS 2016	Greiwe	1	1	1	3			
	Koukli	1	1	1	3			
	Wald	1	1	1	3			
	Summe				9	0		
NICE 2016	Greiwe	3	3	1	7			
	Koukli	3	3	1	7			
	Wald	3	2	1	6			
	Summe				20	0,41		
NCCN 2016	Greiwe	1	1	1	3			
	Koukli	1	1	1	3			
	Wald	1	1	1	3			
	Summe				9	0		
KCE 2012	Greiwe	1	1	1	3			
	Koukli	1	1	1	3			
	Wald	1	1	1	3			
	Summe				9	0		

Tabelle 40 zur Domäne 6:

Leitlinie	Gutachter	Kr. 22	Kr. 23	Summe	standardisierter Domänenwert	Max Zahl	Min. Zahl
BSG 2010	Greiwe	1	2	3		24	6
	Koukli	1	1	2			
	Wald	1	1	2			
	Summe			7	0,06		
NICE 2010 (Capecitabine)	Greiwe	2	3	5			
	Koukli	1	3	4			
	Wald	2	3	5			
	Summe			14	0,44		
NICE 2010 (Trastuzumab)	Greiwe	2	2	4			
	Koukli	2	2	4			
	Wald	2	2	4			
	Summe			12	0,33		
Fitzgerald 2010	Greiwe	2	2	4			
	Koukli	2	1	3			
	Wald	1	1	2			
	Summe			9	0,17		
BSG 2011	Greiwe	2	2	4			
	Koukli	2	3	5			

	Wald	3	2	5			
	Summe			14	0,44		
CCOPGI 2011	Greiwe	2	2	4			
	Koukli	2	2	4			
	Wald	1	2	3			
	Summe			11	0,28		
IKNL 2012	Greiwe	2	1	3			
	Koukli	2	1	3			
	Wald	1	1	2			
	Summe			8	0,11		
ESGE 2012	Greiwe	2	2	4			
	Koukli	2	1	3			
	Wald	2	2	4			
	Summe			11	0,28		
ESMO-ESSO-ESTRO 2013	Greiwe	1	2	3			
	Koukli	1	2	3			
	Wald	1	2	3			
	Summe			9	0,17		
ACR 2014	Greiwe	2	1	3			
	Koukli	2	1	3			
	Wald	2	1	3			
	Summe			9	0,17		
CCOPGI 2014	Greiwe	2	2	4			
	Koukli	2	2	4			
	Wald	3	2	5			
	Summe			13	0,39		
AHS 2016	Greiwe	2	2	4			
	Koukli	1	3	4			
	Wald	1	3	4			
	Summe			12	0,33		
NICE 2016	Greiwe	1	2	3			
	Koukli	1	2	3			
	Wald	1	1	2			
	Summe			8	0,11		
NCCN 2016	Greiwe	2	1	3			
	Koukli	3	1	4			
	Wald	3	1	4			
	Summe			11	0,28		
KCE 2012	Grewe	2	2	4			
	Koukli	2	1	3			
	Wald	2	2	4			
	Summe			11	0,28		

Tabelle 41 zur Domäne 7:

Leitlinie	Gutachter	Kr 24	Kr 25	Kr 26	Kr 27	Kr 28	Kr 29	Summe	Standard- isierter Domäne n-wert	ma x Zah l	min Zah l
BSG 2010	Greiwe	1	2	3	3	1	2	12		72	18
	Koukli	1	2	3	3	1	1	11			
	Wald	1	2	3	3	1	1	11			
	Summe							34	0,3		
NICE 2010 (Capecitabine)	Greiwe	2	1	2	3	4	3	15			
	Koukli	2	1	1	3	4	3	14			
	Wald	1	2	2	3	3	3	14			
	Summe							43	0,46		
NICE 2010 (Trastuzumab)	Greiwe	1	2	2	3	4	3	15			
	Koukli	1	2	1	3	4	3	14			
	Wald	1	2	1	3	3	3	13			
	Summe							42	0,44		
Fitzgerald 2010	Greiwe	1	1	3	3	1	2	11			
	Koukli	1	1	3	3	1	2	11			
	Wald	1	1	3	3	1	2	11			
	Summe							33	0,28		
BSG 2011	Greiwe	1	2	2	3	1	2	11			
	Koukli	3	2	2	3	1	2	13			
	Wald	3	2	2	3	1	2	13			
	Summe							37	0,35		
CCOPGI 2011	Greiwe	1	2	3	2	1	3	12			
	Koukli	1	2	3	3	1	3	13			
	Wald	1	3	3	3	1	3	14			
	Summe							39	0,39		
IKNL 2012	Greiwe	1	1	2	3	1	1	9			
	Koukli	2	1	1	3	1	1	9			
	Wald	2	1	1	2	1	1	8			
	Summe							26	0,15		
ESGE 2012	Greiwe	1	2	3	3	1	3	13			
	Koukli	1	1	2	3	1	4	12			
	Wald	1	2	3	3	1	4	14			

	Summe							39	0,39		
ESMO- ESSO- ESTRO 2013	Greiwe	1	2	3	3	1	1	11			
	Koukli	2	1	4	3	1	1	12			
	Wald	1	1	3	3	1	1	10			
	Summe							33	0,28		
ACR 2014	Greiwe	1	1	2	2	1	1	8			
	Koukli	1	1	2	1	1	1	7			
	Wald	1	1	2	1	1	1	7			
	Summe							22	0,07		
CCOPGI 2014	Greiwe	1	1	3	2	1	3	11			
	Koukli	1	2	2	3	1	2	11			
	Wald	1	2	2	3	1	2	11			
	Summe							33	0,28		
AHS 2016	Greiwe	1	1	3	3	2	2	12			
	Koukli	1	1	3	3	1	1	10			
	Wald	1	2	3	3	1	1	11			
	Summe							33	0,28		
NICE 2016	Greiwe	1	2	2	3	1	3	12			
	Koukli	1	1	1	3	1	3	10			
	Wald	2	2	1	3	1	3	12			
	Summe							34	0,3		
NCCN 2016	Greiwe	1	1	3	3	1	2	11			
	Koukli	1	1	3	3	1	1	10			
	Wald	1	1	3	2	1	1	9			
	Summe							30	0,22		
KCE 2012	Greiwe	3	2	3	3	2	3	16			
	Koukli	3	1	3	2	2	3	14			
	Wald	3	3	3	3	2	3	17			
	Summe							47	0,54		

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater, Professor an der Universitätsmedizin Mainz, für die Möglichkeit in seinem Gebiet zu promovieren und für sein Vertrauen in meiner Arbeit. Durch den freundlichen Empfang in seiner Abteilung konnte ich die wissenschaftliche Arbeit leicht erlernen. Als Betreuer war er von Beginn der ersten DELBI Bewertung bis zur Abgabe dieser Arbeit aktiv zu meiner Seite und bereit, mir zu helfen.

Eine besondere Unterstützung war zudem seine Sekretärin, die bei der Koordination und Redaktion der gesamten Arbeit mitbeteiligt war. Sie hat viel Zeit und Mühe investiert und wertvolle Ratschläge gegeben.

Weiterhin möchte ich mich bei den anderen Doktorandinnen und der gesamten Arbeitsgruppe 1 bedanken, für die gute Zusammenarbeit und das Weiterleiten wichtiger Informationen.

Zudem danke ich die zweite Gutachterin von Martin-Luther-Universität Halle, für die Teilnahme an der Begutachtung und die Beratung im Rahmen der OL-Masken-Verarbeitung.

