

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Magenkarzinom

Vergleich der Wirksamkeit einer standardisierten Biopsieentnahme und standardisierter Bewertung bei endoskopischer Verdachtsdiagnose, sowie Nachsorge- (endoskopisches follow-up) und Nachbehandlungsstrategien (Helicobacter-Eradikation) bei kurativ intendierter Therapie eines Magenkarzinoms

Charlotte J. Neulinger
Oktober 2023

Table of Contents

ABSTRACT	3
FRAGESTELLUNG	5
1.1 FRAGESTELLUNG	5
1.2 FRAGESTELLUNG	5
METHODIK	6
SYSTEMATISCHE SUCHE ZU FRAGESTELLUNG 1.1 UND FRAGESTELLUNG 1.2	6
SCREENEN	6
BEWERTUNG DER METHODISCHEN QUALITÄT	6
<i>Systematische Übersichten</i>	6
<i>Randomisierte Studie</i>	7
EVIDENZTABELLEN	7
ERGEBNISSE	9
ERGEBNIS DER SYSTEMATISCHEN SUCHE NACH AGGREGierter EVIDENZ UND PRIMÄRSTUDIEN ZUR FRAGESTELLUNG 1.1.....	9
AGGREGIERTE EVIDENZ AUS SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN ZUR FRAGESTELLUNG 1.1.....	11
<i>Bewertung der Qualität</i>	11
<i>Charakteristika der systematischen Übersichten – Evidenztabelle zur Fragestellung 1.1</i>	12
ERGEBNIS DER SYSTEMATISCHEN SUCHE NACH AGGREGierter EVIDENZ UND PRIMÄRSTUDIEN ZUR FRAGESTELLUNG 1.2.....	32
AGGREGIERTE EVIDENZ AUS SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN ZUR FRAGESTELLUNG 1.2.....	34
<i>Bewertung der Qualität</i>	34
<i>Charakteristika der systematischen Übersichten – Evidenztabelle zur Fragestellung 1.2</i>	36
PRIMÄRSTUDIE ZUR FRAGESTELLUNG 1.2	51
<i>Bewertung der Qualität und Evidenztabelle</i>	51
<i>Charakteristika der Primärstudien</i>	51
REFERENZEN	55
ANHANG	56
SUCHSTRATEGIEN NACH AGGREGierter EVIDENZ FRAGE 1.1.....	56
<i>Pubmed</i>	56
<i>Epistemonikos</i>	56
SUCHSTRATEGIEN NACH PRIMÄRSTUDIEN FRAGE 1.1.....	57
<i>Pubmed</i>	57
<i>Epistemonikos</i>	58
EINGESCHLOSSENE SYSTEMATISCHE ÜBERSICHTEN FRAGE 1.1	59
AUSGESCHLOSSENE VERÖFFENTLICHUNGEN FRAGE 1.1.....	69
<i>Andere Intervention</i>	69
<i>Andere Histologie</i>	70
<i>Künstliche Intelligenz zur Beurteilung</i>	70
<i>Doppelung in Studien</i>	71
<i>Andere Endpunkte</i>	71
<i>Bereits in systematischer Übersicht eingeschlossene Primärstudie</i>	71
SUCHSTRATEGIEN NACH AGGREGierter EVIDENZ FRAGE 1.2.....	71
<i>Pubmed</i>	71
<i>Epistemonikos</i>	72
SUCHSTRATEGIEN NACH PRIMÄRSTUDIEN FRAGE 1.2.....	73
<i>Pubmed</i>	73
<i>Epistemonikos</i>	74
EINGESCHLOSSENE SYSTEMATISCHE ÜBERSICHTEN FRAGE 1.2	74
EINGESCHLOSSENE PRIMÄRSTUDIEN FRAGE 1.2.....	78
AUSGESCHLOSSENE VERÖFFENTLICHUNGEN FRAGE 1.2.....	78
<i>Andere Endpunkte</i>	78
<i>Doppelung in Studien</i>	79
<i>Künstliche Intelligenz zur Beurteilung</i>	80

<i>Bereits in systematische Übersichtsarbeit eingeschlossene Primärstudien.....</i>	<i>80</i>
<i>Ältere Studien eingeschlossen.....</i>	<i>80</i>
<i>Anderes Studiendesign.....</i>	<i>80</i>
<i>Kein Abstract und Volltext verfügbar.....</i>	<i>81</i>

Abstract

Es erfolgte die Bewertung der Evidenz zur Wirksamkeit einer standardisierten Biopsieentnahme und standardisierter Bewertung bei endoskopischer Verdachtsdiagnose (Fragestellung 1.1), sowie zum Einfluss der Ergebnisse bei Nachsorge- (endoskopisches follow-up) und Nachbehandlungsstrategien (Helicobacter-Eradikation) nach kurativ-intendierter Therapie (Fragestellung 1.2) bezüglich der Risikobewertung eines Rezidivs. Zu der Fragestellung 1.1 konnten sechs und zu der Fragestellung 1.2 fünf systematische Übersichtsarbeiten, sowie eine randomisierte kontrollierte Studie identifiziert werden.

Die 6 Übersichtsarbeiten zu der Frage 1.1 nahmen allesamt indirekten Bezug auf der PICO Frage und umfassten zwischen 7 bis 68 Primärstudien aus den Zeiträumen 1960-2022.

Basierend auf diesen Übersichtsarbeiten ließen sich Aussagen mit moderater (2-), niedriger (3) und sehr niedriger (4) Qualität der Evidenz treffen, da sie u.a. keine Patienten nach kurativ-intendierter Therapie eines Magenkarzinoms einschlossen, sich auf eine große asiatische Studienpopulation bezogen und/oder ihre Bewertungen nicht auf dem OLGA/OLGIM Schema, sowie der Sydney Klassifikation beruhte.

Zu dem Endpunkt „Rezidiv Magenkarzinom“ konnten in einer Studie, u.a. eine hochgradige Magenatrophie, eine intestinale Metaplasie des Corpus und persistierende Helicobacter pylori, als signifikante Risikofaktoren nach endoskopischer Resektion ermittelt werden.

Drei weitere systematischen Übersichtsarbeiten konnten bei Patienten mit inkompletter intestinaler Metaplasie, Dysplasie (sowohl high als auch low grade) sowie einer Magenatrophie, eine erhöhte Inzidenzrate für ein Magenkarzinom feststellen, schlossen hier jedoch nur Patienten ohne vorangegangene Therapie ein.

Zwei weitere Übersichtsarbeiten untersuchten die „operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia“ (OLGIM) und „operative Link on Gastritis Assessment“ (OLGA), sowie den Vergleich zwischen endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM) und operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia (OLGIM). Es wurde ein erhöhtes Risiko für ein Magenkarzinom für das Stadium OLGA III/IV und OLGIM III/IV festgestellt.

Zu der Fragestellung 1.2 konnten 5 systematische Übersichtsarbeiten mit Einschluss von 8 bis 19 Primärstudien aus dem Zeitraum 1997-2022 und eine randomisierte kontrollierte Studie identifiziert werden.

Die systematischen Übersichtsarbeiten wurden mit moderaten (2-), niedrigem (3-) und sehr niedrigem (4) Evidenzgrad bewertet, da sie u.a. keine Patienten nach kurativ-intendierter Therapie eines Magenkarzinoms einschlossen und/oder eine vorherige Biopsie mit Bestimmung einer Atrophie, intestinale Metaplasie oder Helicobacter pylori Infektion keine Rolle bei der Nachbehandlungsstrategie spielte.

Bei der 2018 veröffentlichten RCT Studie wurde aufgrund der Studienpopulation (asiatische Studie) eine moderate Qualität der Evidenz festgestellt.

Zwei Studien stellten eine Risikoreduktion eines metachronen Magenkarzinoms nach endoskopischer Resektion durch Helicobacter pylori Eradikationstherapie fest, wobei jedoch nur asiatische Studienpopulationen berücksichtigt wurden.

Eine weitere Übersichtsarbeit ermittelte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit nach Rezidiv eines Magenkarzinoms bei geplanter postoperativer Überwachung. Allerdings kam es hier zu

Diskrepanzen zwischen berichteten und berechneten Ergebnissen. Die Entdeckungsrate eines Rezidivs während eines geplanten postoperativen follow-ups ergab keine signifikanten Unterschiede.

Zwei Studien untersuchten die Risikobewertung der pathologischen Magenschleimhaut mittels unterschiedlicher endoskopischer Bewertungssysteme (Kyoto und Kimura Takemoto Klassifikation). Die Bewertung „severe atrophy“ der Kimura-Takemoto Klassifikation ergab hier sowhol in der generellen Bevölkerung, als auch in einer Patientengruppe nach endoskopischer Submukosa-Dissektion (ESD) ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms. Allerdings wurden für die Untersuchung der ESD-Gruppe lediglich eine kleine Studienzahl mit wenig Teilnehmern verwendet. Ein hoher Kyotoscore gab ebenfalls ein erhöhtes Risiko an.

Die eingeschlossene unverblindete randomisierte kontrollierte Studie untersucht unter Einschluss von 877 Patienten mit vorausgegangener endoskopischer Resektion eines Magenkarzinoms oder einer Dysplasie, die Rezidivrate nach Behandlung mit einer *Helicobacter pylori* Eradikationstherapie im Vergleich zu einer ausbleibenden Behandlung. Es wird hier von einem signifikant erhöhten Risiko in der Kontrollgruppe berichtet.

Fragestellung

1.1 Fragestellung

"1.1. Führt bei endoskopischer Verdachtsdiagnose eines Magenkarzinoms/ einer Magenneoplasie die Durchführung standardisierter Biopsien aus endoskopisch nicht vom Tumor befallener Magenschleimhaut nach der Sidney-Klassifikation sowie eine anschließende histopathologische Evaluierung nach einem standardisierten Protokoll (OLGA/ OLGIM) zu einem geringeren Rezidivrisiko nach subtotaler Magenresektion oder endoskopischer Therapie?"

Tabelle 1: Einschlusskriterien zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer standardisierten Biopsieentnahme und standardisierter Bewertung bei endoskopischer Verdachtsdiagnose

Patient	Intervention	Control	Outcome
Patienten mit subtotaler Gastrektomie oder endoskopischer Therapie nach Magenkarzinom bei endoskopischer Verdachtsdiagnose eines Magenkarzinoms/ einer Magenneoplasie	- standardisierte Biopsien aus endoskopisch nicht vom Tumor befallener Magenschleimhaut nach der Sidney-Klassifikation Und histopathologische Evaluation nach einem standardisierten Protokoll (OLGA/ OLGIM)	- Beurteilung ohne Biopsie	- Beurteilung Rezidivrisiko
OLGA: operative link on gastric atrophy OLGIM: operative link on intestinal metaplasia			

1.2 Fragestellung

"1.2. Führt bei Patienten mit Magenkarzinom nach kurativ-intendierter Therapie die Bestimmung von Atrophie, intestinaler Metaplasie und Helicobacter pylori im Rahmen der Nachsorge mit einem endoskopisches follow-up und Nachbehandlungsstrategien (Helicobacter-Eradikation) zu einem geringerem Rezidivrisiko?"

Tabelle 2: Einschlusskriterien zur Nachsorge und Nachbehandlungsstrategie bei Ergebnissen aus Biopsien endoskopisch auffälliger Schleimhaut

Patient	Intervention	Control	Outcome
Kurativ intendierte Therapie nach Magenkarzinom	Nachsorge- (endoskopisches follow-up) und Nachbehandlungsstrategien (Helicobacter-Eradikation) nach Ergebnissen aus Biopsie (Atrophie, IM, H.p)	Nachsorge (endoskopisches follow-up) und Nachbehandlungsstrategien (Helicobacter-Eradikation) ohne vorherige Beurteilung Atrophie, IM, H.p.	Rezidivrisiko
H.p.: Helicobacter pylori IM: Intestinale Metaplasie			

Methodik

Systematische Suche zu der Fragestellung 1.1 und der Fragestellung 1.2

Es erfolgte eine systematische Suche zu aggregierter Evidenz und RCT Studien in zwei elektronischen Datenbanken:

- Pubmed
- Epistemonikos

Die Suchstrategien nach Primärstudien basiert auf der in Tabelle 1 und Tabelle 2 beschriebenen Fragestellung. Die Suchzeiträume umfassen den Zeitraum bis September 2023 (siehe „Suchstrategie nach aggregierter Evidenz Fragestellung 1.1“, „Suchstrategie nach aggregierter Evidenz Fragestellung 1.2“ und „Suchstrategie nach Primärstudien 1.1“, „Suchstrategie nach Primärstudien 1.2“).

Screenen

Alle in der systematischen Suche identifizierten Referenzen wurden anhand des Titels, der Zusammenfassung und der Schlüsselwörter durchgesehen. Die Auswahlkriterien für die Zielgruppe, das Studiendesign, die Vergleiche und die Endpunkte wurden in Absprache mit der Leitliniengruppe festgelegt und sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammengefasst. Es war geplant, nur Studien im Volltext zu berücksichtigen, die in englischer oder deutscher Sprache veröffentlicht wurden und das Studiendesign mit dem höchsten verfügbaren Evidenzgrad aufwiesen (aktuelle systematischen Übersichten, randomisierte kontrollierte Studien, evtl. prospektive Kohortenstudien mit adäquater Konfounderkontrolle) einzuschließen. Alle in die systematischen Übersichten eingeschlossenen Primärstudien werden im Anhang dieser Arbeit im Unterkapitel Eingeschlossene systematische Übersichten gelistet.

Bewertung der methodischen Qualität

Die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien (systematischen Übersichten und randomisierte kontrollierte Studie) basieren auf validierten Instrumenten in Abhängigkeit von den jeweiligen Studiendesigns.

Systematische Übersichten

Es erfolgte eine zusammenfassende Bewertung der methodischen Einschränkungen aller systematischen Übersichten in die Kategorien gering, moderat und hoch unter Nutzung des AMSTAR-II-Instruments (1).

In diesem Evidenzbericht wurden die fett markierten Kriterien bewertet:

- 1. Beinhalten die Forschungsfragen und Einschlusskriterien für den Review die PICO-Komponenten?**
- 2. Ist in dem Review-Bericht explizit angegeben, dass die Review-Methoden vor der Durchführung des Reviews festgelegt wurden, und werden in dem Bericht jegliche Abweichungen vom Protokoll begründet?**
3. Erläutern die Review-Autor*innen ihre Auswahl der Studientypen für den Einschluss in den Review?
- 4. Haben die Review-Autor*innen für ihre Literatursuche eine umfassende Suchstrategie angewandt?**
- 5. Haben die Review-Autor*innen die Studienselektion doppelt durchgeführt?**
- 6. Haben die Review-Autor*innen die Datenextraktion doppelt durchgeführt?**

7. **Haben die Review-Autor*innen eine Liste der ausgeschlossenen Studien bereitgestellt und die Ausschlüsse begründet?**
8. **Haben die Review-Autor*innen die eingeschlossenen Studien angemessen detailliert beschrieben?**
9. **Haben die Review-Autor*innen eine angemessene Technik für die Bewertung des Risikos für Bias (RoB) in den einzelnen, in den Review eingeschlossenen Studien angewandt?**
10. Haben die Review-Autor*innen die Finanzierungsquellen der in den Review eingeschlossenen Studien angegeben?
11. **Sofern eine Meta-Analyse durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor*innen angemessene Methoden für die statistische Zusammenfassung der Ergebnisse angewandt?**
12. Sofern eine Meta-Analyse durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor*innen den potenziellen Einfluss des RoB der einzelnen Studien auf die Ergebnisse der Meta-Analyse bzw. andere Formen der Evidenzsynthese bewertet?
13. **Haben die Review-Autor*innen dem RoB der einzelnen Studien im Rahmen der Interpretation/Diskussion der Ergebnisse des Reviews Rechnung getragen?**
14. **Haben die Review-Autor*innen für jegliche in den Ergebnissen des Reviews beobachtete Heterogenität zufriedenstellende Erklärungen bereitgestellt und die Heterogenität diskutiert?**
15. **Sofern eine quantitative Synthese durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor*innen eine angemessene Untersuchung von Publikations-Bias („Small Study Bias“) durchgeführt und ihren wahrscheinlichen Einfluss auf die Ergebnisse des Reviews diskutiert?**
16. Haben die Review-Autor*innen jegliche potenzielle Quellen für Interessenkonflikte, einschließlich jeglicher Finanzierung, die sie für die Durchführung des Reviews erhalten haben, angegeben?

Randomisierte Studie

Die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen randomisierten Studie zur Fragestellung 1.2 erfolgte mit dem Cochrane Risk of bias-Instrument (2).

Folgende Kriterien wurden bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der randomisierten Zuteilung zu den Behandlungsgruppen
- Verblindung der Studienteilnehmer
- Verblindung der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z.B. Unterschiede zu Behandlungsbeginn, Unterschiede in der Behandlung zwischen den Gruppen, früher Studienabbruch aufgrund der Behandlungseffekte)

Evidenztabellen

Es wurden Evidenztabellen nach Vorgaben der AWMF zur Zusammenfassung der Studiencharakteristika und Ergebnisse erstellt und Informationen zu allen identifizierten systematischen Übersichten und der randomisierten kontrollierten Studie extrahiert.

Alle Evidenztabellen liegen in englischer Sprache vor. Es wurden Informationen zu Studientyp und Zielstellung der systematischen Übersichten und Studien, Charakteristika der Studienteilnehmer, der Interventions- und Vergleichsgruppe, den Hauptergebnissen und dem Evidenzgrad extrahiert. Zusätzlich erfolgte eine Extraktion der Schlussfolgerungen der Autoren, wobei kontrolliert wurde, ob sich die Schlussfolgerung aus den Ergebnissen ableiten lässt. Es folgt eine Gesamtbewertung der Begutachterin, aus welcher der Evidenzgrad der einzelnen systematischen Übersicht auf der Basis der Oxford-Kriterien (3) abgeleitet wurde.

Der Evidenzgrad basiert auf dem Design der Studien und wurde bei moderaten Einschränkungen der Studienqualität, geringer Präzision der Effektschätzer, Inkonsistenzen und Indirektheit um eine halbe Kategorie (z.B. von 1 auf 1-) und bei schwerwiegenden Einschränkungen oder mehreren Einschränkungen um eine Kategorie (z.B. von 1 auf 2) abgewertet. Die Heterogenität zwischen den

Einzelstudien wurde wie folgt bewertet: 0-30%: geringe Heterogenität, 30-60% moderate Heterogenität und >40% substantielle Heterogenität. Im Falle von substantieller Heterogenität wurde der Evidenzgrad abgewertet.

Systematische Übersichten die keinem randomisierten kontrollierten Studiendesign folgten, wurden um einen Evidenzgrad (von 1 auf 2 abgewertet). Es erfolgte eine zusammenfassende Bewertung jeder extrahierten Studie, welche die Schlussfolgerungen der Studie und der Begutachterin zur methodischen Qualität der Studien umfasst.

Tabelle 3: Evidenzgrad für therapeutische Fragestellungen auf der Basis aggregierter Evidenz

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
Systematische Übersicht von RCT	1
Systematische Übersicht von nicht-randomisierte Kohortenstudien	2
Systematische Übersicht von Fallserien, Fall-Kontroll-Studie oder Studien mit historischer Kontrolle	3
Systematische Übersicht mit Einschränkungen	2-5
CebM: Centre of evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Tabelle 4: Evidenzgrad für therapeutische Fragestellungen

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
RCT oder Beobachtungsstudie mit dramatischem Effekt	2
Nicht-randomisierte repräsentative methodisch hochwertige Kohortenstudie	3
Fallserien, Fall-Kontroll-Studie oder Studien mit historischer Kontrolle	4
Fallstudien, Anekdoten und persönliche Meinungen	5
CebM: Centre of evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Ergebnisse

Ergebnis der systematischen Suche nach aggregierter Evidenz und Primärstudien zur Fragestellung 1.1

Basierend auf der im Anhang beschriebenen Suchstrategie („Suchstrategie aggregierte Evidenz Frage 1.1“; „Suche Primärstudien Frage 1.1“) und Anwendung des „Deduplicator“ (4) zur Entfernung von Duplikaten, konnten 481 systematische Übersichtsarbeiten und Primärstudien identifiziert werden. Für die Suche nach Primärstudien wurde ein Zeitfilter ab 2015 verwendet, da bei vielen Ergebnissen, nur die aktuellste Evidenz eingeschlossen werden sollte.

Die Gruppe stellte 7 Referenzen (6-8,10,36,37,41) zur Verfügung, die geprüft und zur Erstellung der Suchstrategie verwendet wurden. Drei dieser Arbeiten mussten ausgeschlossen werden (36, 37, 41). Spence et al. (36) schloss dieselben Primärstudien wie eine andere, aktuellere Übersichtsarbeit ein. Die Studie von Wang et al. (41) wies im Vergleich zu anderen Übersichtsarbeiten mit ähnlichem Thema eine höhere Indirektheit in Bezug auf die PICO-Frage auf und zeigte Überlappungen in den einbezogenen Primärstudien.

Wei et al. (37) wurde durch Fang et al. (7) ersetzt, da beide bei gleichem Thema, teilweise Duplikationen von Primärstudien aufwiesen, Fang et al. (7) allerdings zeitlich aktuellere Daten einschloss.

Nach einer sorgfältigen Prüfung auf Title/Abstract Ebene wurden 33 potentiell geeignete Übersichtsarbeiten und Primärstudien ausgewählt und im Volltext gelesen. In die abschließende Bewertung wurden schließlich 6 systematische Übersichtsarbeiten einbezogen, die im Anhang unter der Überschrift „Eingeschlossene systematische Übersichten Frage 1.1“ aufgelistet sind.

Die verbleibenden 27 Referenzen wurden im Volltext gelesen und mussten aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen werden. Einige der Arbeiten behandelten andere Interventionen, wie beispielsweise Narrow-band-imaging, FICE oder non-blood based liquid biopsies (17-27) oder andere Endpunkte, wie beispielsweise die Beurteilung der Diskrepanz in histologischer Beurteilung zwischen „endoscopic forceps biopsy“ und diagnostischen Tests bei endoskopischer Resektion (38-42). Ausgeschlossen wurden auch Studien, die künstliche Intelligenz zur Bewertung einsetzten (31-35) oder jene, die Läsionen mit einer unpassenden Histologie, wie beispielsweise gastrointestinale Stromatumoren (28-30), einschlossen.

Weitere Ausschlusskriterien waren Arbeiten, die auf denselben Studien basierten (36,37) oder, im Falle von Primärstudien, bereits in einer anderen systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossen worden waren (43). Die Beschreibung der systematischen Suche ist in Abbildung 1 dargestellt.

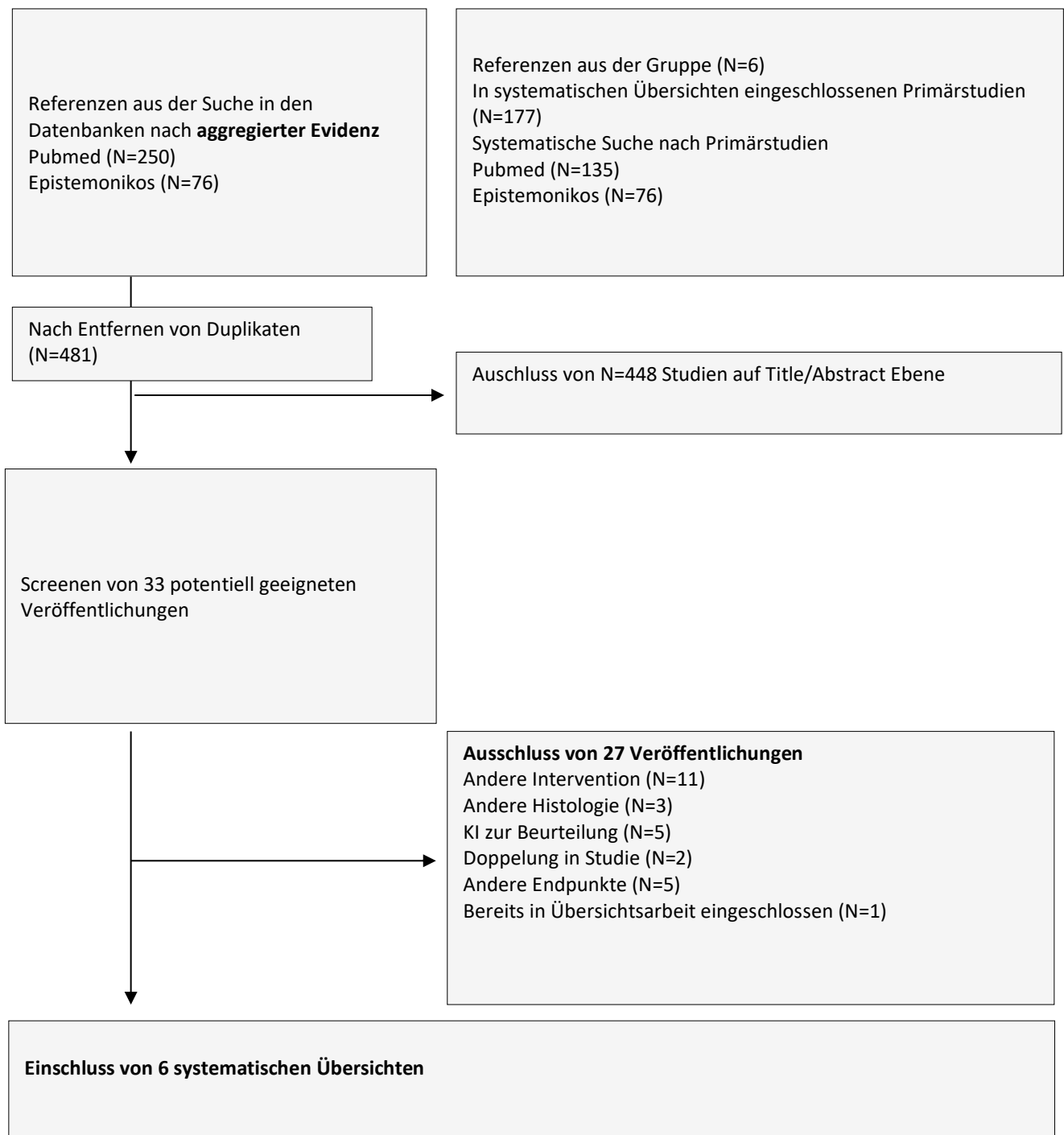


Abbildung 1: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit einer standardisierten Biopsieentnahme und standardisierter Bewertung bei endoskopischer Verdachtsdiagnose.

Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten zur Fragestellung 1.1

Zur Wirksamkeit einer standardisierten Biopsieentnahme und standardisierter Bewertung bei endoskopischer Verdachtsdiagnose konnten sechs (5-10) systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen werden.

Bewertung der Qualität

In der methodischen Bewertung der Qualität der sechs Übersichtsarbeiten wurden größtenteils geringe bis moderate Einschränkungen festgestellt (siehe Tabelle 5).

Die Arbeit von Ortigão et al. (2022) wurde mit moderaten Einschränkungen bewertet, da Angaben zur Studienpopulation fehlten. Zudem wurde substantielle Heterogenität zwischen den Einzelstudien beschrieben, aber keine möglichen Ursachen angegeben.

Die Übersichtsarbeiten Yue et al. (2018) und Du et al. (2022) wurden mit geringen methodischen Einschränkungen bewertet. Für die bei Du et al. (2022) auftretende substantielle Heterogenität zwischen den Einzelstudien wurde kein möglicher Grund ermittelt.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Fang et al. (2022) konnten geringe Einschränkungen der methodischen Qualität festgestellt werden. Angaben zu dem Alter der Patienten in der Studienpopulation, sowie eine Analyse zum Publikationsbias fehlten jedoch.

Die systematische Übersichtsarbeit von Akbari & Kardeh et al. (2019) wies moderate Einschränkungen der methodischen Qualität auf. Hier wurde der Publikationsbias, nicht jedoch das restliche Risk of bias berücksichtigt. Es bestand zusätzlich substantielle Heterogenität zwischen den Einzelstudien, deren Ursprung auch bei einer Subgruppenanalyse nicht vollständig geklärt werden konnte.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Akbari & Tabrizi et al. (2019) bestehen qualitativ vor allem Einschränkungen in der fehlenden Suchstrategie. Substantielle Heterogenität zwischen den Studien besteht bei allen Endpunkten, deren Ursprung auch in einer Subgruppenanalyse nur bedingt geklärt werden können. Die Arbeit wies ansonsten geringe Einschränkungen der methodischen Qualität auf.

Tabelle 5: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Vergleich der Wirksamkeit einer standardisierten Biopsieentnahme und standardisierter Bewertung bei endoskopischer Verdachtsdiagnose

Übersicht	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Ortigão 2022	😊	😞 ^a	😊 ^b	😊	😊 ^c	😊 ^d	😊 ^e	😊	😊	😞 ^a	😊 ⁱ	😊	Moderat
Yue 2018	😊	😞 ^a	😊	😊	😊	😊 ^d	😊	😊	😊	😊	😊	😊	Gering
Fang 2022	😊	😊	😊	😊	😊	😊 ^d	😊 ^f	😊	😊	😊	😊	😞 ^a	Gering
Du 2021	😊	😊	😊 ^b	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊 ⁱ	😊	Gering
Akbari, Kardeh 2019	😊	😞 ^a	😊 ^g	😊	😊 ^a	😊 ^d	😊 ^k	😊	😊	😞 ^a	😊 ^j	😊	Moderat
Akbari, Tabrizi 2019	😊	😞 ^h	😊 ^g	😊	😊	😊 ^d	😊 ^l	😊	😊	😊	😊 ^j	😊	Gering
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko a: nicht beschrieben b: Angabe der Suchstrategie nur für eine Datenbank (Pubmed) c: Datenextraktion nur von einer Person durchgeführt und von einer zweiten lediglich überprüft d: Narrative Beschreibung im Text und mit Gründen und Anzahl im Flowchart dargestellt; keine Liste mit Ausschlüssen e: keine Tabelle zur Beschreibung der Studiencharakteristika; Angaben zu Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer nur für einige Studien in Risk factor Analyse angegeben f: Alter der Studienteilnehmer fehlt g: keine vollständige Suchstrategie angegeben, nur Keywords und MeSH Begriffe h: angegeben, dass keine Registrierung erfolgte i: keine Ursache für Heterogenität angegeben j: trotz Subgruppenanalyse keine vollständige Klärung der Heterogenität k: uneindeutige Bezeichnungen der CG und IG („non-cohort“, „non-GC“) l: uneindeutige Bezeichnungen der CG und IG („non-cohort“, „non-GC“), Typ des follow-ups nicht aufgelistet k.M. : es wurde keine Metaanalyse gerechnet; VZP: Verzerrungspotential; IG: Interventionsgruppe; CG: Kontrollgruppe													

Charakteristika der systematischen Übersichten – Evidenztabelle zur Fragestellung 1.1

Es konnten 6 systematische Übersichtsarbeiten (5-10) identifiziert und in einer Evidenztabelle extrahiert werden (siehe Tabelle 6).

Alle Arbeiten wurden ab 2018, mit einem Suchzeitraum bis maximal 06/2022 (min. 2018), veröffentlicht. Die Übersichtsarbeiten schließen zwischen 7 bis 68 Primärstudien ein, die zwischen 1960 und 2022 erschienen sind. 4 der 6 Übersichtsarbeiten berücksichtigten überwiegend asiatische Studienpopulationen.

In der großangelegten Übersichtsarbeit von Ortigão et al. (2022), wurden, unter Einschluss von 3 randomisierten kontrollierten Studien, 47 Kohortenstudien und 2 Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 32.064 Patienten, Informationen zur Inzidenz, sowie verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung

eines metachronen Magenkarzinoms nach endoskopischer Resektion oder subtotalen Gastrektomie eines primären Magenkarzinoms untersucht. Dabei fiel die Studienzahl für die Untersuchungen zur subtotalen Gastrektomie jedoch sehr gering aus (N=2).

Die Übersichtsarbeit Yue et al. (2018) betrachtet unter Einschluss von 2 Kohortenstudien und 6 Fall-Kontroll-Studien mit 2700 Patienten, die Signifikanz von OLGA/OLGIM für die Risikobewertung von Magenkarzinomen.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Fang et al. (2022) wurden, unter Einschluss von 4 Interventionsstudien und 3 Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 1393 Patienten, EGGIM und OLGIM bezüglich der Risikobewertung des Übergangs einer intestinalen Metaplasie zu einem Magenkarzinom verglichen.

Die systematische Übersichtsarbeit Du et al. (2022) untersuchte, unter Einschluss von 12 Kohortenstudien mit 6498 Patienten das Übergangsrisiko einer intestinalen Metaplasie (subtypenspezifisch) zu Dysplasien oder zu einem Magenkarzinom. 7 der 12 eingeschlossenen Primärstudien stammen aus Europa.

Akbari & Kardeh et al. (2019) analysieren, unter Einschluss von 4 randomisierte kontrollierten Studien und 57 vorrangig prospektiver Kohortenstudien (30 Artikel) mit insgesamt 12.965 Patienten, die Inzidenzrate von Magenkarzinom bei Patienten mit Dysplasie. Die 30 Artikel, die nach Histopathologietyp in 61 Studien aufgeteilt wurden, stammen zu einem Großteil aus Europa (N=19 Artikel).

Akbari & Tabrizi et al. (2019) betrachten, unter Einschluss von 4 randomisierte kontrollierten Studien und 68 vorrangig prospektiven Kohortenstudien (insgesamt aufgeteilt nach Histopathologie in 8 RCTs und 137 Kohortenstudien) mit 101.317 Patienten, die Progression von einer Magenatrophie und einer intestinalen Metaplasie zum Magenkarzinom.

Ergebnisse

Inzidenz Magenkarzinom

Die systematische Übersichtsarbeit von Ortigao et al. 2022 konnte ein signifikant höheres Risiko (OR 4.73, 95 %CI 2.87-7.80) für die Entwicklung eines metachronen Magenkarzinoms nach endoskopischer Resektion (Inzidenz nach ER: 9.3 %) im Vergleich zur subtotalen Gastrektomie (Inzidenz nach subtotaler Gastrektomie: 1.2 %) ermitteln. Die Ergebnisse der Einzelstudien zeigten eine substantielle Heterogenität ($I^2=93$ und $I^2=81$).

Risiko Magenkarzinom nach Histologie

Die systematische Übersichtsarbeit Du et al. 2021 kam zu dem Schluss, dass eine inkomplette intestinale Metaplasie (IM) ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms aufwies (RR 5.16, 95% CI, 3.28–8.12). Typ III der IM hatte im Vergleich zu Typ I (RR 6.42, 95% CI, 3.03–13.62) und Typ II (RR 2.88, 95% CI, 1.37–6.04) ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms. Dabei wiesen die Ergebnisse eine geringe Heterogenität auf. Das Risiko der Entwicklung einer Dysplasie war unter Analyse von 7 Kohortenstudien und 1473 Patienten bei einer inkompletten intestinalen Metaplasie ebenfalls signifikant erhöht (RR 3.72, 95% CI, 1.42–9.72), jedoch mit einer substantiellen Heterogenität zwischen den Einzelstudien.

Die systematische Übersichtsarbeit von Akbari, Kardeh et al. (2019) zeigte, dass die Inzidenz für Adenokarzinome des Magens sowohl bei der „high grade dysplasia“ (IR: 186.40; 95% CI, 106.63-285.60), als auch bei der „low grade dysplasia“ (IR: 11.26; 95% CI, 3.91-21.23) signifikant erhöht war, wobei jedoch eine substantielle Heterogenität zwischen den einzelnen Studien bestand.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Akbari, Tabrizi et al. (2019) konnte das Vorhandensein einer Magenatrophie (IR 1.24; 95% CI, 0.80 to 1.76), wie auch einer intestinalen Metaplasie (3.38; 95% CI, 2.13, 4.85) mit einer signifikanten Erhöhung der Inzidenzrate von Magenkarzinomen in Verbindung gebracht werden.

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Magenkarzinoms nach ER/subtotaler Gastrektomie nach Magenkarzinom

Die systematische Übersichtsarbeit von Ortigao et al. (2022) konnte, unter anderem, ein erhöhtes Alter (MD 1.08 years; 95%-CI 0.21 to 1.96), männliches Geschlecht (OR 1.43; 95%-CI 1.22 to 1.66), hochgradige Magenatrophie (OR 2.77; 95%-CI 1.22 to 6.29), intestinale Metaplasie des Corpus (OR 3.15; 95%-CI 1.67 to 5.96) und persistierende Helicobacter pylori-Infektion (OR 2.08; 95%-CI 1.60 to 2.72) als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer metachronen Magenläsion nach endoskopischer Resektion ermitteln. Die Ergebnisse wiesen alle eine geringe oder moderate Heterogenität auf, lediglich bei dem Ergebnis zu hochgradigen Atrophie ließ sich eine substantielle Heterogenität nachweisen.

Die Analyse der Risikofaktoren für eine Entwicklung des metachronen Magenkarzinoms nach subtotaler Gastrektomie schloss nur 2 Kohortenstudien mit 1409 Patienten ein. Es wurden jeweils männliches Geschlecht, höheres Alter (>61 Jahre), submuköse Invasion und proximale Gastrektomie einerseits, sowie Invasionstiefe der Indexläsion (Mukosa vs. Submukosa), männliches Geschlecht und Tumordifferenzierung andererseits als Risikofaktoren identifiziert.

Inzidenz während der Nachbeobachtungsperioden

Die systematische Übersichtsarbeit von Ortigao et al. (2022) konnte ein mit der Dauer der Nachbeobachtungszeit steigendes Risiko metachroner Magenläsionen nach endoskopischer Resektion (OR 1.01, 95%CI 1.01 to 1.02 je Jahr), sowie nach subtotaler Gastrektomie (OR 1.004, 95%CI 1.001 to 1.005 je Jahr) feststellen. Diese betrug z.B. 48 Monate nach endoskopischer Resektion: 8.4 % (95%CI 7.0 % to 9.8 %) und nach subtotaler Gastrektomie: 0.4 % (95%CI 0 % to 1.1 %).

In der systematischen Übersichtsarbeit von Akbari & Kardeh et al. (2019) konnte für Patienten mit Dysplasie gezeigt werden, dass innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von <3 Jahren (IR 141.86; 95% CI, 81.77-216.19), gefolgt von 3-5 Jahren (IR 12.17; 95% CI 2.22-27.33) die höchste Inzidenz an Magenkarzinomen auftrat. Die Ergebnisse zeigten jedoch eine substantielle Heterogenität. Diese Nachbeobachtungszeit bezog sich nicht auf einen Zustand nach einer Therapie, sondern lediglich auf die Beobachtung der Dysplasie.

Die systematische Übersichtsarbeit von Akbari & Tabrizi et al. (2019) zeigte, dass bei einer Nachbeobachtungszeit von >5 Jahren (IR 1.63, 95% CI, 1.02 to 2.33; per 1,000 je Jahr) die höchste Inzidenzrate eines Magenkarzinoms auftrat.

Bei der intestinalen Metaplasie wurde innerhalb von <3 Jahren (IR 20.23; 95% CI, 0.00 to 75.29, je Jahr) die höchste Inzidenzrate beobachtet.

Auch diese Nachbeobachtungszeit bezog sich nicht auf einen Zustand nach der Therapie, sondern auf Beobachtung der Atrophie und intestinalen Metaplasie. Zudem bestanden bei allen Ergebnissen moderate bis substantielle Heterogenität.

OLGA/OLGIM vs. EGGIM

In der systematischen Übersichtsarbeit von Yue et al. (2018) konnte ermittelt werden, dass sowohl OLGA III/IV (Kohortenstudien: RR 27.70; 95% CI 3.75 to 204.87, Fall-Kontroll-Studien: OR 2.64 (95%- CI 1.84 to 3.79) als auch OLGIM III/IV (Kohortenstudien: RR 16.67; 95% CI 0.80 to 327.53; Fall-Kontroll-Studien: OR 3.99; 95% CI 3.05 to 5.21) mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms einhergehen. Die Ergebnisse wiesen eine zum Teil moderate Heterogenität zwischen den Einzelstudien auf.

Die systematische Übersichtsarbeit Fang et al. (2022) verglich für 4 diagnostischen Studien mit 665 Patienten die diagnostische Güte von EGGIM (5-10) mit OLGIM III/IV und konnte für EGGIM eine Sensitivität von 0.92 (95%CI 0.86-0.96, p=0.4193) und eine Spezifität von 0.90 (95%CI 0.88-0.93, p=0.003) ermitteln.

Evidenz

Die systematischen Übersichten basieren auf vorrangig prospektiven (Du 2021, Akbari & Kardeh 2019, Akbari & Tabrizi 2019) und retrospektiven Kohortenstudien (Ortigao 2022), diagnostischen Studien (Fang 2022) oder Fall-Kontroll-Studien (Yue 2018).

Der Evidenzgrad wurde in den Übersichten mit 2- (Ortigao 2022, Du 2021), 3 (Fang 2022, Akbari & Kardeh 2019, Akbari & Tabrizi 2019) oder 4 (Yue 2018) bewertet.

In keiner der untersuchten Referenzen fand sich eine direkte Evidenz. In allen Studien musste aufgrund von Indirektheit abgewertet werden, da die Studienpopulationen zu unterschiedlichen, aber jeweils großen Anteilen, aus asiatischen Studienpopulationen bestanden. Zusätzliche Abwertungen aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz folgten in unterschiedlicher Ausprägung.

Obwohl Ortigao et al. (2022) Patienten mit subtotaler Gastrektomie und endoskopischer Resektion nach Magenkarzinom betrachteten, bezogen sie sich nicht auf standardisierte Biopsien und Bewertungen nach dem OLGA/OLGIM-System und der Sydney-Klassifikation, was zu einer weiteren Abwertung aufgrund von Indirektheit führte. Zusätzlich wurde Inkonsistenz zwischen den Einzelstudien bei hohen Effekten beobachtet (daher Bewertung mit dem Evidenzgrad 2-).

Yue et al. (2018) und Fang et al. (2022) beziehen sich beide auf das OLGA/OLGIM-System, zur Bewertung des Risikos der Entwicklung eines Magenkarzinoms. Fang et al. (2022) vergleicht dieses zu EGGIM. Jedoch erfolgte bei beiden Studien kein Einschluss von Patienten nach kurativer Therapie eines Magenkarzinoms und berichten teilweise inkonsistente Ergebnisse der Einzelstudien. Aufgrund des Designs der Einzelstudien erfolgte eine Bewertung mit dem Evidenzgrad 3 und 4.

Du et al. (2021), Akbari, Kardeh et al. (2019) und Akbari, Tabrizi et al. (2019) befassen sich mit dem Risiko der Entwicklung eines Magenkarzinoms aus den Subtypen der intestinalen Metaplasie, der Dysplasie, der Atrophie und intestinalen Metaplasie und dem Follow-up, aber ohne Bezug auf standardisierte Biopsien und Bewertungen nach dem OLGA/OLGIM-System und der Sydney-Klassifikation und ohne Einschluss von Patienten nach einer Therapie eines Magenkarzinoms.

Tabelle 6: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit einer standardisierten Biopsieentnahme und standardisierter Bewertung bei endoskopischer Verdachtsdiagnose (Fragestellung 1.1)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Ortigão 2022 (5) Systematic review and Meta-Analysis Search until 01/2021	<u>Inclusion Criteria:</u> - RCT, case-control or cohort studies (prospective and retrospective) - including patients with gastric superficial lesions (dysplastic lesions and EGC) submitted to curative ER (ESD and endoscopic mucosal resection) or subtotal gastrectomy - minimum follow-up of 1 year or median follow-up > 36 months - evaluating at least one risk factor or incidence of MGL <u>Exclusion criteria</u> - no full text available - fewer than 20 patients included - inadequate metachronous definition - studies in which risk factors for	N=52 n=32.064 (38 to 2279) <u>Study design</u> - RCT (N=3) - cohort studies (N=47; retrospective N=41, prospective: N=6) - Case control (N=2) <u>Meta-Analysis (N=49)</u> - incidence analysis (N=43) - risk factor analysis (N=34) <u>Country</u> - Japan (N=23) - Korea (N=27) - Italy (N=1) - Portugal (N=1) <u>Median follow-up time</u>	<u>Endoscopic resection</u> (n=28.014) Vs. <u>Subtotal gastrectomy</u> (n=4050) <u>Examined risk factors:</u> - age (N=15) - sex (N=24) - Hypertension (N=2) - Diabetes mellitus (N=2) - Cardiopathy (N=2) - Liver disease (N=2) - chronic kidney disease (N=2) - smoking (N=7) - alcohol (N=5) - family history of gastric cancer (N=4) - continuous use of aspirin (N=2)	- incidence of MGL after ER or subtotal gastrectomy - identification of risk factors for development of MGL after ER/ subtotal gastrectomy (clinical, endoscopic, and/or serological)	<u>1. Incidence of metachronous lesions after endoscopic and surgical resection</u> (N=34, n=18.280 ER vs. N=10 SG, n=4050) Incidence MGL after ER higher than with subtotal gastrectomy: OR 4.73 (95%CI 2.87-7.80; low certainty of evidence), GRADE: low certainty of evidence Incidence after ER: 9.3 % (95 %CI 7.7 % to 11.0 %, P< 0.01) with high heterogeneity between results of studies (I ² =93 %) Incidence after subtotal gastrectomy: 1.2 % (95 %CI 0.5 % to 2.2 %, P<0.01) with substantial heterogeneity between results of studies (I ² =81 %) <u>2. Mean follow-up period</u> (N=33) rate of MGL significantly increased, parallel to longer follow-up times: - after ER (OR 1.01, 95 %CI 1.01 to 1.02 for each additional year; P=0.003) - after surgery (OR 1.004, 95 %CI 1.001 to 1.005 for each additional year; P=0.001) <u>24 months:</u> ER 6.2 % (95 %CI 3.9 % to 8.5 %) vs. SG 0 % (95 %CI 0 % to 0.8 %) <u>36 months:</u> ER 7.3 % (95 %CI 5.5 % to 9.1 %) vs. SG 0.1 % (95 %CI 0 % to 1.0 %) <u>48 months:</u> ER 8.4 % (95 %CI 7.0 % to 9.8 %) vs. SG 0.4 % (95 %CI 0 % to 1.1 %)	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz Aufwertung aufgrund des hohen Effektes GRADE: low certainty of evidence

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	metachronous and synchronous lesions were evaluated together - feasibility studies of innovative techniques/devices/medications without a control group - comments, reviews, letters and surveys - case reports - animal studies - overlap of population/reporting - -> only largest/more informative publication was considered	After ER: 47.35 months (IQR 35.65–57.25) - after subtotal gastrectomy: 68.15 months (IQR 49.08–79.50)	- Helicobacter pylori (N=8) - Helicobacter pylori eradication (N=15) - Serum pepsinogen I (N=4) - Serum pepsinogen II (N=3) - Serum pepsinogen I/II ratio (N=4) - Pepsinogen I (N=4) - tumor size (N=12) - tumor location (N=19) - lesion morphology (N=14) - histopathology - Synchronous lesion at diagnosis (N=14) - Endoscopic mucosal atrophy (N=4) - Intestinal metaplasia - Depth of invasion (N=9)		<u>60 months</u> : ER 9.5 % (95 %CI 8.2 % to 10.8 %) vs. SG 0.7 % (95 %CI 0.1 % to 1.4 %) <u>120 months</u> : ER 14.9 % (95 %CI 11.0 % to 18.9 %) vs. SG 2.3 % (95 %CI 1.5 % to 3.0 %) <u>3. Risk factors for metachronous gastric lesions after endoscopic resection</u> (N=37) <i>Demographic, clinical, and serological factors:</i> - Age (N=15) (MD 1.08 years; 95%-CI 0.21 to 1.96) with moderate heterogeneity between results of studies ($I^2=37\%$) - Sex (N=24) Male sex has higher risk to develop MGL (OR 1.43; 95%-CI 1.22 to 1.66) with low heterogeneity between results of studies ($I^2=3\%$) - Family history of gastric cancer (N=4) Existing family history of GC has higher risk to develop MGL (OR 1.88; 95%-CI 1.03 to 3.41) with low heterogeneity between results of studies ($I^2=28\%$) - Helicobacter pylori eradication (N=15) Hp persistence after eradication has higher risk to develop MGL (OR 2.08; 95%-CI 1.60 to 2.72) with low heterogeneity between results of studies ($I^2=31\%$) - Serum pepsinogen I/II ratio (N=4) Higher risk to develop MGL (MD -0.54 ; 95%-CI -0.86 to -0.22) with moderate heterogeneity between results of studies ($I^2=32\%$) -> other risk factors ¹ did not show difference <i>Endoscopic and histological factors:</i> - Synchronous lesion at diagnosis (N=14)	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
			- Ulceration (N=2)		(OR 1.72; 95%-CI 1.22 to 6.29) with moderate heterogeneity between results of studies ($I^2=20\%$) - Endoscopic mucosal atrophy (N=4) Severe MA has higher risk to develop MGL (OR 2.77; 95%-CI 1.22 to 6.29) with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=75\%$) - Intestinal metaplasia (N=3) Corpus IM has higher risk to develop MGL (OR 3.15; 95%-CI 1.67 to 5.96) with no heterogeneity between results of studies ($I^2=0\%$) -> other risk factors² did not show difference ¹sex: female, Diabetes mellitus, Hypertension, Cardiomyopathy, liver disease, chronic kidney disease, smoking, alcohol, continuous aspirin use, Helicobacter pylori, Serum pepsinogen I & II ²Tumor size, Tumor location, lesion morphology, histopathology, mild/moderate endoscopic atrophy, antrum intestinal metaplasia, depth of invasion, ulceration <u>4. Risk factors for metachronous gastric lesion after subtotal gastrectomy</u> <u>(N=2, n=1409)</u> - study 1 (Nozaki et al.): male sex, older age (>61 years), submucosal invasion, proximal gastrectomy - study 2 (Morgangni et al.): depth of invasion of index lesion (mucosa vs. submucosa), male sex, and tumor differentiation	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Follow-up schedules should be different after ER and subtotal gastrectomy, and individualized further based on diverse risk factors.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit geringen methodischen Einschränkungen, zu der Inzidenz und Risikofaktoren der Entwicklung metachroner Magenläsionen nach endoskopischer Resektion oder subtotaler Gastrektomie. Geringe Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 3 randomisierten kontrollierten Studien, 47 Kohortenstudien und 2 Fall-Kontroll-Studien Patienten (daher Abwertung des Evidenzgrades) mit insgesamt 32.064 (38 to 2279). Die durchschnittliche Qualität der Beobachtungsstudien (nach NOS) beträgt 8, die ROB der RCTs (nach Cochrane ROB tool), ist bei N=1 gering, bei N=2 unklar. Alle eingeschlossenen Studien wurden zwischen 1992 bis 2020 veröffentlicht. Es konnte eine deutlich höhere Inzidenz metachroner Läsionen nach Endoskopischer Resektion im Vergleich zur subtotalen Resektion festgestellt werden, dies jedoch bei „GRADE: low certainty of evidence“. Unter anderem konnten erhöhtes Alter, männliches Geschlecht, hochgradige Magenatrophie, intestinale Metaplasie des Corpus und persistierende Hp-Infektion als Risikofaktoren für die Entwicklung eines metachronen Magenkarzinoms (MGC) nach endoskopischer Resektion (ER) ermittelt werden. Risikofaktoren nach chirurgischer Resektion wurden nur anhand von N=2 Studien untersucht. Patienten, die sich einer ER unterzogen, hatten ein höheres Risiko an einem MGC zu erkranken, als Patienten mit einer chirurgischen Resektion. Allerdings betrachteten nur N=10 Studien die chirurgische Resektion mit n=4050 Patienten und N=34 mit n=18.280 Patienten die endoskopische Resektion. Zudem war das follow-up nach der endoskopischen Resektion zwischen den einzelnen Studien heterogen. Eine Abwertung erfolgte aufgrund von Inkonsistenz der Ergebnisse aus den Einzelstudien bei denen teilweise substantieller Heterogenität auftrat. Eine weitere Abwertung erfolgt aufgrund von Indirektheit bezogen auf die Studienpopulation und die PICO-Frage. In 50 (n=31.325) der 52 inkludierten Studien wurde eine asiatische und nur in 2 der 52 Studien (n=739) eine kaukasische Studienpopulation betrachtet. Es gab zusätzlich keinen Bezug zu OLGA/OLGIM.						
Yue 2018 (6) Systematic review Search until 03/2017	<u>Inclusion criteria:</u> - evaluated and defined exposure of interest as OLGA/OLGIM stage III/IV - endpoint of interest was incident gastric cancer (including incidence rate and cancer mortality) - the number of events was provided	N=8 n=2700 (87 to 966) <u>Study design</u> - cohort study (N=2, n=218) - case-control (N=6, n=2482) <u>Age</u> 57,9 (52.75 to 63.78)	Development of gastric cancer/dysplasia (n=1328) vs. No development of gastric cancer/dysplasia (n=1372)	<u>Primary:</u> incidence gastric cancer <u>Secondary:</u> high-grade dysplasia occurring during the procedure	OLGA/OLGIM and the risk of GC 1. Case-control studies in OLGA (N=6, n=2482) GC risk higher among patients with OLGA stage III/IV: OR 2.64 (95%- CI 1.84 to 3.79; $P < 0.00001$), with moderate heterogeneity ($P = 0.03$, $I^2 = 60\%$) -> subgroup analysis was performed and quality in NOS score was identified as potentially source of heterogeneity. After exclusion of N=1 (NOS=4): Higher risk of GC in association with OLGA stage III/IV:	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	or could be calculated from the data in the publication - English language <u>Exclusion criteria:</u> - cross-sectional - published as letters, reviews, editorials, case reports, or expert opinions - lacking in extractable data - included subjects with precancerous conditions as controls - similar to others or duplicated	<u>Sex</u> n=1820 male n= 1024 female <u>Country</u> - Europe (N=2; Netherlands & Italy) - Asia (N=6; Japan, Korea, Taiwan, China) <u>System</u> - OLGA and OLGIM (N=4) - only OLGA (N=4) <u>Follow-up:</u> (N=2) - 6 years - 12 years			OR 2.41 (95% CI 2.02 to 2.88; $P < 0.00001$), with moderate heterogeneity ($I^2 = 43\%$) 2. Case-control studies in OLGIM (N=3, n=1266) Higher GC risk was with gastric lesions of OLGIM stages III/IV: OR 3.99 (95% CI 3.05 to 5.21; $P < 0.00001$), with no heterogeneity between results of studies ($P = 0.39$; $I^2 = 0\%$) 3. Cohort studies based on OLGA (N=2, n=218) association between OLGA stages III/IV and risk of developing GC: RR 27.70 (95% CI 3.75 to 204.87; $P < 0.001$) with no heterogeneity between results of studies ($P = 0.56$, $I^2 = 0\%$) 4. Cohort studies based on OLGIM (N=1, n=125) Study regarding incidence of IM or dysplasia according to OLGIM system after a 6-year follow-up n=2 patients with OLGIM stage III/IV developed high-grade dysplasia: RR 16.67 (95% CI 0.80 to 327.53) 5. Sensitivity Analysis, pooled OLGA: 2.91 (95% CI 1.74–4.88) OLGIM: 4.11 (95% CI 3.11–5.42)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ This correlation implies that close and frequent monitoring of such high-risk patients is necessary to facilitate timely diagnosis of gastric cancer.“						

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität, zur Signifikanz von OLGA/OLGIM für die Risikobewertung von Magenkarzinomen unter Einschluss von 2 Kohortenstudien (n=218) und 6 Fall-Kontroll-Studien (n=2482) (daher Abwertung aufgrund des Studiendesigns), die zwischen 2008 bis 2016 veröffentlicht wurden und insgesamt 2700 Patienten (87- 966) betrachteten. Die durchschnittliche Qualität der Studien nach NOS beträgt 6,4. Die Ergebnisse wurden getrennt nach Studiendesign für zwei Endpunkte betrachtet, wobei sich insgesamt ergab, dass OLGA III/IV und OLGIM III/IV mit einem statistisch signifikant erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms einhergehen. Die Abwertung der Evidenz basiert vor allem in den sehr heterogenen Kontrollgruppen. Hier wurden in unterschiedlichen Studien Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen (funktionelle Dyspepsie, Magen- und Duodenalulzera, chronisch atrophische Gastritis) eingeschlossen. Bei einer anschließenden Sensitivitätsanalyse erwies sich dies jedoch nicht als Quelle von Heterogenität. Weitere Abwertungen erfolgten aufgrund von Inkonsistenz mit teilweise substantieller Heterogenität (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz). Weitere Abwertung erfolgt aufgrund von Indirektheit bezogen auf die Studienpopulation und die PICO-Frage. Nur 2 der 8 Studien (n=218), beziehen sich auf eine kaukasische Population und sind somit im Bezug auf die Anforderungen an die Studienpopulation unterrepräsentiert. Zusätzlich existiert kein Bezug zu endoskopischer Therapie oder subtotaler Gastrektomie nach Magenkarzinom gibt. Bei den eingeschlossenen Kohortenstudien fiel eine geringe Präzision bei breiten Konfidenzintervallen auf.						
Fang 2022 (7) Systematic review and Meta-analysis Search until 06/2022	<u>Inclusion Criteria:</u> - Diagnostic studies with primary or secondary outcome: evaluation of the accuracy of EGGIM using OLGIM as a gold standard - case-control studies using EGGIM to stratify GC risk - True positive (TP), true negative (TN), false positive (FP), false negative (FN), or the number of GC events were included in the paper - English language <u>Exclusion criteria</u>	N=7 n=1393 (37 to 380) <u>Study design:</u> - diagnostic study (N=4, n=665) - case-control study (N=3, n=728) <u>Sex:</u> 51,77 % male (37,6% to 62,1%) <u>Country</u> - Europe (N=3) - Asian (N=3) - Multinational (N=1, Portugal, Italy, Romania, UK, USA)	<u>N=3 case-control</u> EGGIM (n=352) vs. OLGIM (n=376) <u>N=4 diagnostic studies</u> 1. Evaluation EGGIM, then evaluation OLGIM (n=665)	<u>Primary:</u> Diagnostic accuracy of EGGIM for the risk-classification of gastric cancer <u>Secondary:</u> Accuracy of EGGIM for the risk-classification of gastric cancer, in each Image Enhanced Endoscopy technology	<u>EGGIM (5-10) compared to OLGIM III/IV: (N=4, n=665)</u> pooled sensitivity of EGGIM: 0.92(95%CI 0.86-0.96), Chi-square: 2.83; df=3 (p=0.4193), with no heterogeneity between results of studies (I ² =0 %) pooled specificity of EGGIM: 0.90(95%CI 0.88-0.93),Chi-square: 13.69; df=3 (p=0.0034), with substantial heterogeneity between results of studies (I ² =78.1 %) <u>EGGIM for gastric cancer risk stratification: (N=3, n=728)</u> IG (n=352) vs. CG (n=376) high EGGIM score (5-10) has a higher risk for GC vs. low EGGIM score (0-4):	3 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	- study types including letters, reviews, expert opinions, study protocols, animal studies, preclinical trials - studies with less than 10 cases	<u>Techniques:</u> - comparison NBI-assisted EGGIM, BLI, LCI with OLGIM - LCI for risk stratification of EGN - multiple IEE technologies for risk stratification for EGN			OR 7.46 (95%CI 2.06-23.05; P=0.04), with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2 = 68\%$)	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ In summary, our meta-analysis is the first one to synthesize multiple studies to assess the effectiveness of EGGIM. The results showed that EGGIM was a reliable tool for gastric cancer risk stratification. Even though EGGIM carries a false-positive rate, it can still be complementary to pathological biopsy in risk stratification. In addition, with the development of endoscopic technology, endoscopic diagnosis of GC precancerous mucosa has shown great potential, and a unified diagnostic standard may be helpful to promote its application in daily practice. Finally, further prospective studies on endoscopic GC risk stratification systems such as EGGIM are needed to clarify their clinical utility.“

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, zur Untersuchung des EGGIM-Systems bei der Bewertung der histologischen intestinalen Metaplasie und der Risikoklassifizierung von frühem Magenkrebs im Vergleich zum OLGIM-System, mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 4 Interventionsstudien und 3 Fall-Kontroll-Studien (daher Abwertung des Evidenzgrades), veröffentlicht zwischen 2016-2022, mit insgesamt 1393 (37-380) Patienten. Die durchschnittliche Qualität nach NOS der Fall-Kontroll-Studien betrug 6, die Qualität der diagnostischen Studien nach QUADAS wurden bei N=3 als niedriges ROB und bei N=1 als hohes ROB bewertet.

Abwertungen erfolgten aufgrund von Inkonsistenz durch substantielle Heterogenität der Ergebnisse. Weitere Abwertungen erfolgten aufgrund von Indirektheit, da in der Studie keine Untersuchung nach subtotaler Gastrektomie oder endoskopischer Resektion nach einem Magenkarzinom erfolgte. Zusätzlich bestand die Studienpopulation zu mehr als der Hälfte der Teilnehmer (n=819/1393) aus asiatischen Teilnehmern.

Du 2021 (8) Systematic review and	<u>Inclusion Criteria:</u> - individuals diagnosed with IM	N=12 n=6498 (62 to 2980)	Diagnosed with incomplete IM (n=1361) vs.	<u>Primary:</u> incidence of GC in patients with IM subtypes	<u>1. GC risk in patients with IM subtypes (N=12, n=6498)</u> <u>Complete vs incomplete IM:</u> Higher with incomplete IM compared with complete IM:	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit
--	--	--------------------------------	--	---	--	--

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Meta-analysis Search until 05/2021	- intervention (being diagnosed with incomplete IM), comparator (being diagnosed with complete IM) - outcome GC and dysplasia incidence in patients with IM subtypes confirmed by pathologic diagnosis or records from government registration - cohort studies <u>Exclusion criteria:</u> - insufficient data in original studies - duplicate publications - conference abstracts - studies published in a non-English language	<u>Study design:</u> Cohort studies (N=12) - prospective (N=10) - retrospective (N=2) <u>Age</u> 18 to 76 years <u>Sex</u> 44% to 80% male <u>Follow-up</u> 12 to 240 months <u>Country:</u> - Europe (N=7) - Asia (N=4) - South America (N=1)	Diagnosed with complete IM (n=1701)	<u>secondary:</u> - incidence of dysplasia in patients with IM subtypes - the incidence of GC and dysplasia among patients with IM subtypes in different countries and pathological quality control	RR 5.16 (95% CI, 3.28–8.12), with no heterogeneity between results of studies ($I^2=0\%$) <u>type III IM vs. type II IM:</u> type III higher than type II: RR 2.88 (95% CI, 1.37–6.04), with no heterogeneity between results of studies ($I^2=0\%$) <u>type III IM vs. type I IM:</u> type III higher than type I: RR 6.42 (95% CI, 3.03–13.62), with no heterogeneity between results of studies ($I^2=0\%$) <u>type II IM vs. type I IM</u> no significant difference RR 2.37 (95% CI, 0.84–6.72), with no heterogeneity between results of studies ($I^2=0\%$) 2. Dysplasia risk in patients with IM subtypes (N=7, n=1473) <u>Complete vs incomplete IM:</u> Higher with IG (incomplete IM) compared with CG (complete IM): RR 3.72 (95% CI, 1.42–9.72), with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=75\%$) <u>Type III IM vs. type II IM:</u> no significant difference RR 3.80 (95% CI, 0.83–17.41), with no heterogeneity between results of studies ($I^2=0\%$) <u>type III IM vs. type I IM</u> higher with type III: RR 11.73 (95% CI, 2.08–66.08), with no heterogeneity between results of studies ($I^2=0\%$) <u>type II IM vs. type I IM</u> no significant difference	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
					RR 2.61 (95% CI, 0.11–60.51), with no heterogeneity between results of studies ($I^2=0\%$) <u>3. Subgroup analysis for country and pathological quality control</u> <u>GC risk of incomplete IM higher than complete IM:</u> (N=4) Asia (RR, 8.83; 95% CI, 3.05–25.56) (N=7) Europe (RR, 4.23; 95% CI, 2.51–7.14) (N=1) South America (RR, 8.16; 95% CI, 1.02–65.32), with no heterogeneity between results of studies in total ($I^2=0\%$) <u>Pathological quality control (N=5):</u> higher GC risk of incomplete IM than complete IM: (RR, 5.45; 95% CI, 3.02–9.84), with no heterogeneity between results of studies in total ($I^2=0\%$) <u>Dysplasia risk of incomplete IM higher than complete IM:</u> Europe (RR, 4.05; 95% CI, 1.65–9.93) South America (RR, 8.16; 95% CI, 1.89–35.14), with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=75\%$) <u>Pathological quality control (N=3):</u> higher dysplasia risk of incomplete IM than complete IM: (RR, 4.67; 95% CI, 1.11–19.63), with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=75\%$)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, our systematic review and meta-analysis indicated that the GC risk of incomplete IM, especially type III, was higher than that of complete IM. The current evidence indicates a correlation between IM subtypes and GC risk, which may support the use of IM subtypes in GC surveillance. More population-based prospective cohort studies are warranted to confirm our findings.“						

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit zum Dysplasie- und Magenkarzinomrisiko von Subtypen der intestinalen Metaplasie mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 12 Kohortenstudien mit 6498 Patienten, von denen aber nur maximal 3062 Patienten eingeschlossen werden. Die eingeschlossenen Studien wurden im Zeitraum von 1987-2021 veröffentlicht. Die durchschnittliche Qualität nach NOS betrug 7.33. Ergebnisse wurden zu 4 Endpunkten berichtet, wobei die inkomplette intestinale Metaplasie ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms aufwies. Typ III der IM hatte im Vergleich zu Typ I und Typ II ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms. Das Risiko der Entwicklung einer Dysplasie bei einer inkompletten IM ist ebenfalls signifikant erhöht, jedoch mit einer substantiellen Heterogenität zwischen den Studien. Abwertungen erfolgten aufgrund von Indirektheit bezogen auf die PICO-Frage, da es keinen Bezug zu Gastrektomie oder endoskopischer Resektion nach Magenkarzinom gab. Zusätzlich waren circa die Hälfte der Teilnehmer (n=3.245/6.498; 49,9%) keine Kaukasier.						
Akbari, Kardeh 2019 (9) Systematic review and Meta-Analysis Search until 07/2018	<u>Inclusion Criteria:</u> - longitudinal or cohort study with either prospective or retrospective design - adult population sample - sufficient data on or for estimating of the incidence rates and their corresponding 95% confidence intervals (CIs) of GAC in patients with dysplasia <u>Exclusion criteria:</u> - In vitro or animal studies - case reports - case series - seminar reports without full texts	N=30 articles including 61 studies (for each type of dysplasia) n=12.965 (1 to 7616) <u>Study design:</u> - RCT (N=4) - cohort (N=57) - retrospective (N=18) - prospective (N=39) <u>Age:</u> >40 to 75.3 years <u>Sex:</u> 25% to 100% male <u>Follow-up:</u> 0.14 to 12 years <u>Country:</u>	risk GAC from high-grade lesions (n=28) vs. risk GAC from low- grade lesions (n=22) Vs. risk GAC from non-classified lesions (n=11)	<u>Primary:</u> - incidence rate of GAC in patients with GD	Overall pooled incidence rate GAC: IR: 40.36 (95% CI, 27.08-55.71) cases per 1000 PYs among patients with GD, with substantial heterogeneity between results of studies (I ² =96 %) <u>Incidence rates of GAC with HGD</u> IR: 186.40 (95% CI, 106.63-285.60), with substantial heterogeneity between results of studies (I ² =94.6 %) <u>Incidence rates of GAC with LGD</u> IR: 11.26 (95% CI, 3.91-21.23), with substantial heterogeneity between results of studies (I ² =89.3 %) <u>Incidence rates of GAC in non-classified lesions:</u> IR: 1.40 (95% CI, 0.00-9.71),), with substantial heterogeneity between results of studies (I ² =78.8 %) <u>Incidence Rate GAC in subgroup analysis</u> <u>Follow-up</u> Follow-up <3 years: IR 141.86 (95% CI, 81.77-216.19), with substantial heterogeneity between results of studies (I ² =96.6 %) Follow-up 3-5 years: IR 12.17 (95% CI, 2.22-27.33), with substantial heterogeneity between results of studies (I ² =87.7 %)	3 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	- duplicate publications	- Europe (N=19 articles, N=41 studies) - US (N=3 articles, N=4 studies) - Asia (N=8 articles, N=16 studies)			Follow-up >5 years: IR 0.30 (95% CI, 0.00-3.57), with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=61.7\%$) <u>Age</u> Mean age ≤ 55: IR 8.26 (95% CI, 0.81-20.64), with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=71.2\%$) Mean age > 55 years: IR 62.11 (95% CI, 40.12-87.94) with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=97.2\%$) Eastern Europe: IR 118.72 (95% CI, 60.35-193.95), with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=91.9\%$) Western Europe: IR 19.55 (95% CI, 5.35-39.75), with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=97.5\%$) USA: IR 72.32 (95% CI, 4.18-197.85), with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=97.4\%$)	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „GAC can develop subsequent to both HGD and LGD. Given that, compared with patients with LGD lesions, progression rate from GD to GAC was roughly 16 times greater in patients with HGD lesions. Thus, our study supports early detection of gastric lesions to strictly to prevent gastric malignancy“

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit zur Inzidenzrate von Magenkarzinom bei Patienten mit Dysplasie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 4 randomisierten kontrollierten Studien und 57 vorrangig prospektiver Kohortenstudien (daher Abwertung des Evidenzgrades), veröffentlicht zwischen 1987-2018, mit insgesamt 12965 Patienten.

Die Qualität nach modifiziertem NOS (Max. 6 Punkte) ergab bei N=35 Studien eine hohe und bei N=26 eine moderate Qualität. Die Differenzierung zwischen Artikel und Studie wurde verwendet, da Akbari et al. Untersuchungen zu HGL, LGL und non-classified lesion, die in Primärstudien gemacht wurden, separat betrachten und als eigenständige Studien gewertet haben.

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Ergebnisse wurden zu einem Endpunkt berichtet. Die Inzidenz eines Adenokarzinoms des Magens war sowohl bei der HGD (IR: 186.40; 95% CI, 106.63-285.60), als auch bei der LGD (IR: 11.26; 95% CI, 3.91-21.23) signifikant erhöht, wobei jedoch substantielle Heterogenität zwischen den einzelnen Studien bestand. Dies führte zu einer Abwertung aufgrund von Inkonsistenz. Indirektheit führte zu weiteren Abwertung, da in der Studie kein Bezug auf und kein Einschluss von Patienten nach subtotaler Gastrektomie oder endoskopischer Resektion nach Magenkarzinom erfolgte. Ebenfalls wurde auch kein direkter Bezug auf Biopsie oder OLGA/OLGIM genommen und die Studienpopulation, die zu 58.4% aus einer nicht kaukasischen Population bestand.						
Akbari, Tabrizi 2019 (10) Systematic review and Meta-Analysis Search until 07/2018	<u>Inclusion Criteria:</u> - observational cohort, prospective or retrospective design - interventional studies performed on adult humans - sufficient data for calculating the incidence rate and 95% confidence intervals (CI) of gastric cancer in patients with GA or IM <u>Exclusion criteria</u> - other study types including <i>in vitro</i> studies, animal experiments, case report, case series, seminar abstracts without full texts or the protocol of studies without results - same population of other studies	N=68 articles; N=50 articles included GA in N=90 studies, N=36 articles included IM in N=55 studies; N=18 articles included both GA and IM; n= 101.317 (4 to 61.707) <u>Study design:</u> - RCT (N=4 articles; N=8 studies) - cohort (N=64 articles; N=137 studies) -prospective (N=39) -retrospective (N=25) <u>Gender:</u> 16% to 100% male	Patients with GA developing GC (n=920) Vs. Patients with GA not developing GC (n=67.973) Patients with IM developing GC (n=1325) Vs. Patients with IM not developing GC (n=86.001)	<u>Primary:</u> - rate of progression from IM and GA to GC - most appropriate follow up	<u>Incidence rate of GC in patients with GA (N=90, n= 68893):</u> IR 1.24 (95% CI, 0.80 to 1.76) cases per 1,000 person-years, with substantial heterogeneity between results of studies (I ² =83.6%) -> 920 GC cases over the follow-up period from 1 year to 21 years (454679.2 person-years) <u>Progressed rates to IM in GA (N=9)</u> 41.42 (95% CI, 3.11 to 64.45) cases per 1,000 person-years, with substantial heterogeneity between results of studies (I ² =95.6%) <u>Progressed rates to dysplasia in GA (N=11)</u> 6.23 (95% CI, 2.34 to 11.46) cases per 1,000 person-years, with substantial heterogeneity between results of studies (I ² =83.0%) <u>Regressed proportion GA</u> 32.23 (95% CI, 18.07 to 48.02) per 100 observations; with substantial heterogeneity between results of studies (I ² =94.0%) <u>Persistence proportion GA</u> 38.83 (95% CI, 20.20–59.13) per 100 observations; ; with substantial heterogeneity between results of studies (I ² : 97.0%) <u>Incidence rate of GC with IM (N=55, n= 87326):</u>	3 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	- studies that had a follow-up period of less than 6 months	<u>Age:</u> >40 to 68 years <u>Country:</u> - Europe (N=53) - Asia (N=77) - Other (N=15) <u>Follow-up time:</u> 0.5 to 21 years <u>Study Quality:</u> Modified NOS mit max. 6 points (Moderate quality defined as 3-4 points, high quality 5-6 points): - N=57 High quality - N=88 moderate quality			3.38 (95% CI, 2.13, 4.85) cases per 1,000 person-years; with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=93.4\%$) -> 1325 progressed to GC during a follow-up time from 6 months to 16.8 years (a total of 358317.55 person-years) <u>Progressed rate to dysplasia in IM patients (N=20)</u> 12.51 (95% CI, 5.45, 22.03) cases per 1,000 person-years, with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=95.1\%$) <u>Regressed proportion in IM (N=10)</u> 31.83 (95% CI, 25.48–38.51), with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=91.0$) <u>Persistence proportion in IM (N=20)</u> 43.46 (95% CI, 32.52–54.71) per 100 observations, with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=96.0\%$) <u>Sensitivity analysis</u> <u>Incidence rate GC in GA patients; pooled effect size:</u> Upper ES: 39.56 (95% CI, 17.27 to 70.31) per 1000 person-years Lower ES: 0.00 (95% CI, 0.0 to 0.41) per 1000 person-years <u>Incidence rate GC in IM patients; pooled effect size:</u> Upper ES: 666.6 (95% CI, 220.3 to 1327.6) per 1000 person-years Lower ES: 0.00 (95% CI, 0.00 to 0.16) per 1000 person-years -> also results for progressed rates to IM and dysplasia, regressed and persisted proportion in GA, progressed rates to dysplasia, regressed and persisted proportion in IM	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
					<u>Subgroup analysis</u> <u>IR GC follow-up time GA:</u> <3 years: IR 1.36 (95% CI, 0.00 to 5.16)) per 1,000 person-years, with moderate heterogeneity between results of studies ($I^2=49.5$) >5 years: IR 1.63 (95% CI, 1.02 to 2.33) per 1,000 person-years, with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=86.8$) 3-5 years: IR 1.14 (95% CI, 0.43 to 2.09) per 1,000 person-years, with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=74.6$) <u>IR GC follow-up time IM:</u> <3 years: IR 20.23 (95% CI, 0.00 to 75.29) per 1,000 person-years, with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=92.1$) >5 years: IR 3.39 (95% CI, 2.08 to 4.95) per 1,000 person-years, with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=89.3$) 3-5 years: IR 5.71 (95% CI, 2.26 to 10.35) per 1,000 person-years, with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=85.3$) <u>IR GC endoscopy interval GA:</u> ≤1 year interval: IR 1.89 (95 CI%; 1.23, 2.65) per 1,000 person-years, with moderate heterogeneity between results of studies ($I^2=68.8$) >3 years: IR 1.71 (95% CI, 0.24, 4.03) per 1,000 person-years, with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=82.9$)	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
					2-3 years: IR 0.74 (95% CI, 0.19, 1.52) per 1,000 person-years, with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=82.6$) NR: IR 0.26 (95% CI, 0.00, 2.32) per 1,000 person-years, with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=86.7$) <u>IR GC endoscopy interval IM:</u> ≤ 1 year interval: IR 9.58 (95% CI, 4.82, 15.63) per 1,000 person-years, with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=86.6$) > 3 years: IR 2.86 (95% CI, 1.16, 5.11) per 1,000 person-years, with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=72.6$) 2-3 years: IR 2.59 (95% CI, 1.22, 4.38) per 1,000 person-years, with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=90$) NR: IR 0.82 (95% CI, 0.00, 3.68) per 1,000 person-years, with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=91.5$) - other subgroup analyses were conducted (age, gender, region, study design, type IM, stage GC, study quality)	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ Although the overall incidence of GC after diagnosis of IM and GA is low, screening for this lethal cancer has gathered considerable momentum. The association varies between continents and is more frequent in Asian males and elderly. More intensified screening in these groups especially in the first three years after diagnosis along with eradication of *H.pylori* may reduce the burden of this deadly disease.“

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit zur Progression von Magenatrophie und intestinaler Metaplasie zum Magenkarzinom mit Bezug auf das Follow-up. Studie mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss zwischen 1960-2018 veröffentlichten, 4 randomisierten kontrollierten Studien und

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
68 meist prospektiver Kohortenstudien (daher Abwertung aufgrund des Studiendesigns) mit 101.317 Patienten. Die Differenzierung zwischen Artikel und Studie wurde verwendet, da Akbari et al. Untersuchungen zu GA und IM, die in Primärstudien gemacht wurden, separat betrachten und als eigenständige Studien gewertet haben. Die Qualität nach modifiziertem NOS (Max. 6 Punkte) ergab bei N=57 Studien eine hohe und bei N=88 eine moderate Qualität. Ergebnisse zur Inzidenzrate von Magenkarzinomen aus Magenatrophien (IR 1.24; 95% CI, 0.80 to 1.76) und intestinalen Metaplasien (3.38; 95% CI, 2.13, 4.85), wie auch zu Progressions-, Persistenz- und Regressionsraten erwiesen sich jeweils als signifikant erhöht, jedoch zeigte sich zu jedem Endpunkt substantielle Heterogenität zwischen den Studien. Daher erfolgte eine Abwertung aufgrund von Inkonsistenz. Bei einer durchgeführten Meta-Regressionsanalyse, wurde festgestellt, dass für die Inzidenzrate des Magenkarzinoms bei Atrophie die Teilnehmeranzahl und das Studienjahr teilweise als Quelle für Heterogenität verantwortlich sind. Für die Inzidenzrate eines Magenkarzinoms nach IM wurde jedoch nur das Studienjahr als signifikante Quelle für Heterogenität identifiziert. Für die Endpunkte follow-up und endoskopisches Intervall bei der Atrophie, zeigte sich bei einer Beobachtungszeit von >5 Jahren und einem endoskopischen Intervall von ≤1 Jahr die höchste Inzidenzrate des Magenkarzinoms. Die Follow-up-Zeit mit höchster Inzidenzrate für GC bei IM betrug <3 Jahre, wobei jedoch geringe Präzision bei einem breiten Konfidenzintervall (95% CI 0.00 to 75.29) bestand. Bezüglich endoskopischem Intervall bei IM, wies auch hier das Intervall ≤1 Jahr die höchste Inzidenzrate auf. Weitere Abwertungen erfolgten aufgrund von Indirektheit in Bezug auf die PICO-Frage, da in der Studie kein Bezug auf und Einschluss von Patienten nach subtotaler Gastrektomie oder endoskopischer Resektion nach Magenkarzinom erfolgte, wie auch keine direkter Bezug auf Biopsie oder OLGA. OLGIM wurde laut Angaben nicht verwendet. Mehr als die Hälfte der Studien (N=77; 53,1%) stammen aus Asien und wurden nicht an einer kaukasischen Population durchgeführt.						
CG: Control group; CI: Confidence interval; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; RR: Relative risk; IR: Incidence rate; GC: gastric cancer; GA: gastric atrophy; IM: intestinal metaplasia, GD: gastric dysplasia, NOS: Newcastle Ottawa scale, RCT: randomized controlled trial, GAC: gastric adenocarcinoma, HGD: high grade dysplasia, LGD: low grade dysplasia; IR: incidence rate, EGN: early gastric neoplasia; EGGIM: endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia; OLGIM: operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia; OLGA: operative Link on Gastritis Assessment; IEE: image-enhanced endoscopy; NBI: narrow-band imaging; LCI: linked color imaging; BLI: blue laser imaging						

Ergebnis der systematischen Suche nach aggregierter Evidenz und Primärstudien zur Fragestellung 1.2

Basierend auf der im Anhang beschriebenen Suchstrategie („Suchstrategie aggregierte Evidenz Frage 1.2“; „Suche Primärstudien Frage 1.2“) und Anwendung des „Deduplicator“ (4) zur Entfernung von Duplikaten, konnten 718 systematische Übersichtsarbeiten und Primärstudien identifiziert werden. Bei der Suche nach Primärstudien wurde ein Zeitfilter bis zum Jahr 2015 angewendet, um sicherzustellen, dass nur die neuesten und relevantesten Forschungsergebnisse berücksichtigt werden.

Die Gruppe stellte 2 Referenzen (14, 59) zur Verfügung. Obwohl die Studie Khan et al. (59) eine gute methodische Qualität aufwies, wurde sie ausgeschlossen, da Doppelungen der relevanten eingeschlossenen Primärstudien zur Studie Zhao et al. (11) bestanden, welche die PICO-Frage bezüglich Vorerkrankung und Therapie der Studienpopulation direkter als Khan et al. (59) abbildete. Allerdings bestand bei beiden Studien Indirektheit bezüglich der Herkunft der Studienpopulation, da nur asiatische Studien eingeschlossen wurden. Die in der Übersichtsarbeit (11) relevante, nicht berücksichtigte Primärstudie Choi et al. (16), wurde eingeschlossen und bewertet.

Die verbleibenden 35 Referenzen wurden im Volltext einer sorgfältigen Prüfung unterzogen und aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen. Dazu zählten Studien mit anderen Endpunkten (44-52), wie beispielsweise jene, die sich mit Prävention und Risikofaktoren in Bezug auf Magenkarzinome im Zusammenhang mit H.pylori-Eradikation befassten, jedoch keinen Bezug zur endoskopischen Resektion oder subtotalen Gastrektomie nehmen oder solche, die Kosten-Nutzen-Analysen für verschiedener Präventionsprogramme betrachteten. Außerdem ausgeschlossen wurden Arbeiten mit künstlicher Intelligenz zur Beurteilung (63).

Weitere Ausschlussgründe betrafen andere Studiendesigns (Reviews und Leserbrief; 68-70), Arbeiten, die auf denselben Studien basierten (53-62) oder, im Falle von Primärstudien, bereits in einer anderen systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossen worden waren (64-66). Die eingeschlossenen Studien sind in Abbildung 2 dargestellt.

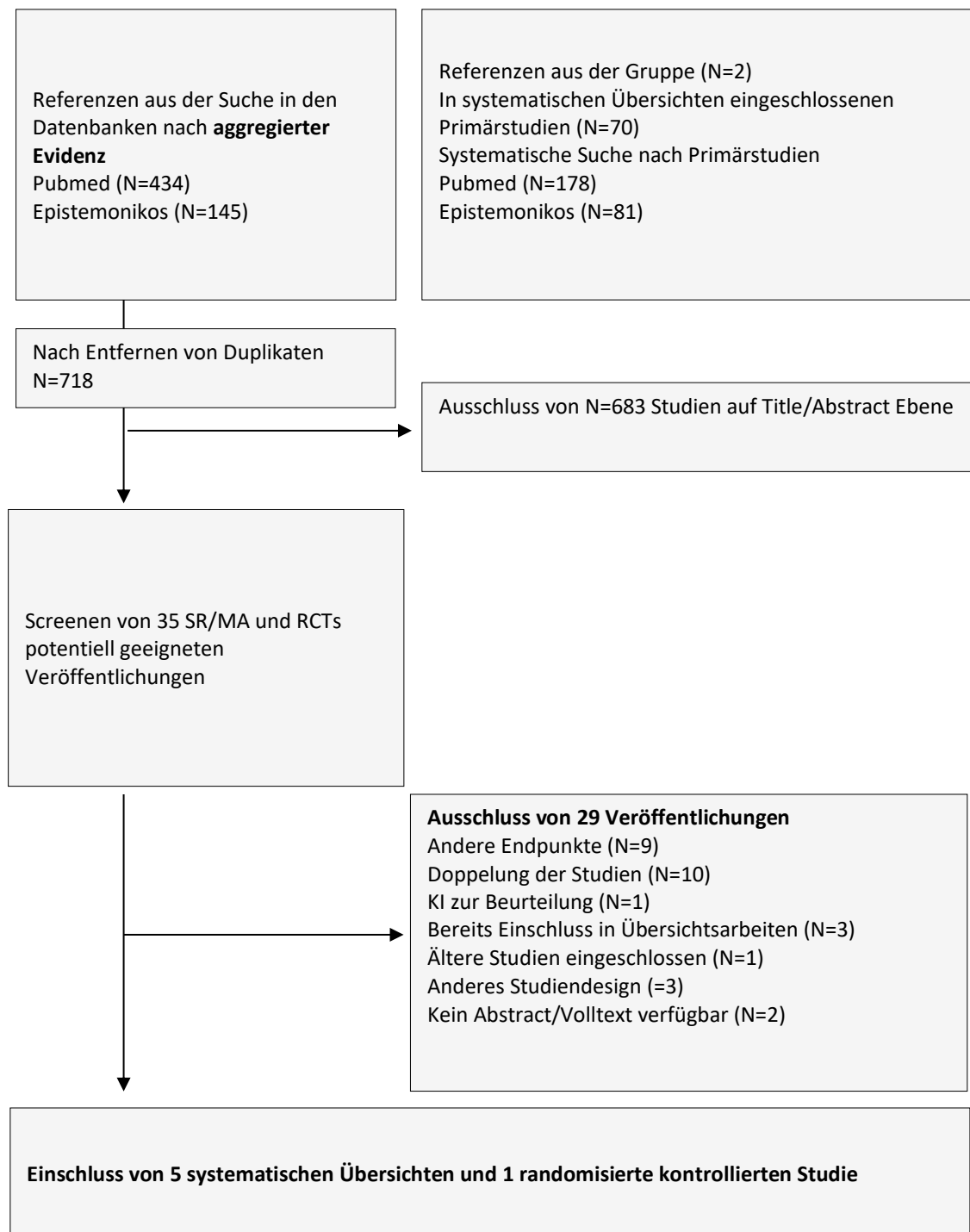


Abbildung 2: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zur Nachsorge und Nachbehandlungsstrategie bei Ergebnissen aus Biopsien endoskopisch auffälliger Schleimhaut

Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten zur Fragestellung 1.2

Zur Nachsorge und Nachbehandlungsstrategie bei Ergebnissen aus Biopsien endoskopisch auffälliger Schleimhaut konnten 5 systematische Übersichtsarbeiten (11-15) und eine Primärstudie (16) identifiziert werden.

Bewertung der Qualität

In der methodischen Bewertung der Qualität der fünf systematischen Übersichtsarbeiten konnten geringe, moderate und hohe Einschränkungen der methodischen Qualität festgestellt werden (siehe Tabelle 7).

Die Bewertung zur methodischen Qualität der systematischen Übersicht von Chidambaram et al. (2022) fiel hoch aus. Dies lag zum einen an fehlenden Angaben zu Studiencharakteristika (Land), sowie zum anderen am Fehlen einer Berechnung und Diskussion des Publikationsbias.

Es zeigten sich zudem Diskrepanzen zwischen zitierten und verwendeten Primästudien.

In der Subgruppenanalyse wurden zwei Studien ohne Beschreibung und Bewertung verwendet, wobei eine dieser Studien überhaupt nicht zitiert wurde. Eine weitere Studie wurde zwar beschrieben und methodisch bewertet, jedoch in keiner der Berechnungen berücksichtigt.

Zusätzlich traten Diskrepanzen zwischen einigen Ergebnissen im Ergebnisbericht, in der Diskussion und in der zugehörigen Tabelle auf („Post-recurrence survival“; „Fig.3“).

In der systematischen Übersichtsarbeit von Lin et al. (2021) wurden geringe Einschränkungen der methodischen Qualität festgestellt.

Die systematische Übersichtsarbeit Xiao et al. (2020) zeigte moderate Einschränkungen der methodischen Qualität, da unter anderem keine genauen Interventions- und Kontrollgruppen festgelegt wurden. Ebenso wies die systematische Übersichtsarbeit von Zhang et al. (2023) moderate Einschränkungen der methodischen Qualität auf. Es bestand hier substantielle Heterogenität zwischen allen Ergebnissen der Einzelstudien, deren Quelle zwar mittels Subgruppenanalyse ermittelt werden sollte, jedoch nicht beseitigt werden konnte.

In der systematischen Übersichtsarbeit Zhao et al. (2019) fielen lückenhafte Beschreibungen der Studiencharakteristika auf (Geschlecht fehlt). Substantielle Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien ließ sich bei zwei Unterpunkten mit einer kleiner Anzahl an eingeschlossenen Studien (N=3, bzw. N=5) feststellen. Insgesamt wies die Arbeit moderate Einschränkungen der methodischen Qualität auf.

Tabelle 7: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Nachsorge und Nachbehandlungsstrategie bei Ergebnissen aus Biopsien endoskopisch auffälliger Schleimhaut

Übersicht	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Chidambaram 2022	😊	😞 ^a	😞 ^f	😊	😞 ^a	😊 ^g	😞 ^e	😊	😊	😊	😞 ^k	😞 ^a	Hoch
Lin 2021	😊	😞 ^a	😊	😊	😊 ^b	😊 ^c	😊	😊	😊	😊	😊	😊	Gering
Xiao 2020	😊 ^h	😞 ^a	😞 ^f	😊	😊	😊 ^c	😊 ^h	😊	😊	😊	😊	😊	Moderat
Zhang 2023	😊 ^h	😊	😞 ^f	😊	😊	😊 ^c	😊 ^h	😊	😊	😊	😊 ^j	😊	Moderat
Zhao 2019	😊	😞 ^a	😞 ^f	😊	😊 ⁱ	😊 ^c	😊 ^d	😊	😊	😊	😊 ^j	😊	Moderat
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😞: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko a: nicht beschrieben b: Datenextraktion von einem Autor durchgeführt und von einem anderen kontrolliert c: Narrative Beschreibung im Text und mit Gründen und Anzahl im Flowchart dargestellt; keine Liste mit Ausschlüssen d: fehlende Angaben zu Studienteilnehmern: Gender e: fehlende Angaben zu Studienteilnehmern: Country, fehlende Beschreibung und Zitierung von eingeschlossenen Studien f: keine vollständige Suchstrategie angegeben, nur Keywords und MeSH Begriffe g: Ausschlussgründe nur in Text erwähnt h: keine genaue Festlegung der CG i: Extraktion „independently“ j: Subgruppenanalyse wurde durchgeführt, aber Quelle für Heterogenität konnte nicht ermittelt werden k: Ursprung für hohe Heterogenität wird nicht ermittelt VZP: Verzerrungspotential; CG: control group													

Charakteristika der systematischen Übersichten – Evidenztabelle zur Fragestellung 1.2

Es konnten 5 systematische Übersichtsarbeiten (11-15) identifiziert und in den Evidenztabellen extrahiert werden (siehe Tabelle 8).

Alle Arbeiten wurden ab 2019, mit einem Suchzeitraum bis maximal 05/2022, veröffentlicht. Die Übersichtsarbeiten schließen zwischen 8 bis 19 Primärstudien mit 106.059 Patienten ein, die zwischen 1997 und 2022 erschienen sind und überwiegend aus dem asiatischen Raum stammen.

Ob die Ergebnisse aus standardisierten Biopsien (Atrophie, IM, H.pylori Infektion) Nachbehandlungs- und Nachsorgestrategien mit dem Endpunkt Rezidiv eines Magenkarzinoms beeinflussen, wird von Zhao et al. (2019) und Lin et al. (2021) mittels der Frage nach Risikoreduktion durch eine Helicobacter pylori Eradikationstherapie direkt betrachtet. Chidambaram et al. (2022) betrachtet grundsätzlich das Follow-up nach kurativer Therapie des Magen- und Ösophaguskarzinoms, ohne Bezug auf vorherige Biopsien. Xiao et al. (2020) und Zhang et al. (2023) fokussieren sich auf die endoskopische Risikobewertung von Magenatrophien nach Kimura Takemoto und Kyoto Klassifikation, wobei Xiao et al. (2020) sich, wenn auch mit kleiner Studienzahl, zusätzlich mit Patienten nach endoskopischer Resektion des Magenkarzinoms befasst. Zhang et al. (2023) untersuchen weder Patienten nach einer Magenkarzinom-Therapie noch berücksichtigen sie Ergebnisse aus früheren Biopsien. Stattdessen konzentrieren sie sich ausschließlich auf das Risiko von Magenkarzinomen in Bezug auf Klassifikationsstufen.

Ergebnisse

Inzidenz Magenkarzinom (metachron; Rezidiv)

Die systematische Übersichtsarbeit von Zhao et al. (2019) konnte ein signifikant niedrigeres Risiko für die Entwicklung eines metachronen Magenkarzinoms in der H.pylori Eradikationsgruppe im Vergleich mit der Noneradikationsgruppe feststellen. Die Ergebnisse wurden hierfür einzeln für RCTs (HR: 0.43, 95% CI: 0.26-0.70) und Kohortenstudien (HR: 0.65, 95% CI: 0.50-0.86) berichtet, wobei eine geringe Heterogenität der Ergebnisse der Primärstudien auftrat.

In Vergleich der Eradikationsgruppe und der H.pylori-negativen Gruppe konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

In der Übersichtsarbeit von Chidambaram et al. (2022) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen geplanten und ungeplanten Nachbeobachtungsstrategien ermittelt werden (OR 0.73, 95% CI 0.11–5.12). Die Ergebnisse wiesen substantielle Heterogenität auf ($I^2 = 99\%$).

Die systematische Übersichtsarbeit Xiao et al. (2020) ermittelte, dass das Risiko bei „severe atrophy“ nach Kimura-Takemoto Klassifikation sowohl in der generellen Bevölkerung (RR = 3.89; 95% CI 2.92–5.17), der H. Pylori Eradikationsgruppe (RR=3.84; 95% CI 2.47–5.97), als auch der „endoskopischen Submukosa-Dissektion“ Gruppe (RR = 1.96; 95% CI 1.39–2.75) signifikant erhöht war. Diese Ergebnisse wiesen allesamt eine geringe Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien auf.

Das Risiko für Magenkarzinom war zwar bei der „open-type“ Atrophie signifikant höher, als bei der „close-type“ Atrophie (RR = 8.02, 95% CI 2.39 to 26.88), wies jedoch eine substantielle Heterogenität auf ($I^2 = 76.6\%$).

In der systematischen Übersichtsarbeit von Zhang et al. (2023) wurde bei Patienten, die jeweils auf eine „dichotomy variables“ und eine „continuous variables“ Gruppe aufgeteilt wurden, in letzterer ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Magenkarzinom bei hohem Kyoto score ermittelt (MD 0.86, 95% CI 0.73–0.99). Dabei wurde festgestellt, dass die intestinale Metaplasie (MD 0.72, 95% CI 0.56–0.88) und die Atrophie (MD 0.35, 95% CI 0.20–0.50) den Kyoto score besonders beeinflussen. Die Ergebnisse der Einzelstudien zu dieser Untersuchungen wiesen eine geringe Heterogenität auf.

In der „dichotomy variables group“ wurde mit substantieller Heterogenität der Ergebnisse festgestellt, dass Patienten mit einem Kyoto score ≥ 4 ein signifikant höheres Risiko (OR 7.30, 95% CI 3.62–14.72) aufwiesen.

Die systematische Übersichtsarbeit Lin et al. (2021) untersuchte die Risikoreduktion eines Magenkarzinoms durch H.pylori Eradikationstherapie, sowohl nach endoskopischer Resektion eines bereits vorhandenen Karzinoms, als auch in einer gesunden und einer histologisch vorerkrankten Bevölkerung (Adenome, Polypen). Ergebnisse zum Auftreten von metachronen Magenkarzinomen wurde in 10 Studien an 5822 Patienten untersucht, wobei ein Risiko von 0.50 (95% CI: 0.39–0.66) festgestellt werden konnte. Auch in den Subgruppenanalysen zur Eradikationsgruppe im Vergleich zu Patienten ohne Therapie und Patienten mit erfolgloser Eradikation wurde jeweils ein niedrigeres Risiko für die H.pylori Eradikationsgruppe festgestellt (CG no therapy: RR 0.34; 95% CI: 0.24, 0.74); CG eradication failed: RR 0.36 (95% CI: 0.19, 0.68)). Weitere Ergebnisse zum Risiko in einer ansonsten gesunden und einer mit Vorerkrankungen belasteten (Adenome, Polypen, Ulzera) Population wurden berichtet. Eine geringe Heterogenität trat zwischen den Einzelstudien auf.

Inzidenz Magenkarzinom während der Nachbeobachtungszeit

In der systematischen Übersichtsarbeit konnte Zhao et al. (2019) ein signifikant niedrigeres Risiko für die Entwicklung eines metachronen Magenkarzinoms in der H.pylori Eradikationsgruppe im Vergleich mit der Noneradikationsgruppe feststellen. Ergebnisse wurden hier einzeln für RCTs (OR: 0.47, 95% CI: 0.30-0.72) und Kohortenstudien (OR: 0.43, 95% CI: 0.30-0.60) berichtet, wobei geringe Heterogenität zwischen den Einzelstudien auftrat. Im Vergleich der Eradikationsgruppe und der H.pylori-negativen Gruppe konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Überlebenszeit nach Rezidiv

In der Übersichtsarbeit von Chidambaram et al. (2022) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen geplanten und ungeplanten Nachbeobachtungsstrategien ermittelt werden (SMD 14.15 months, 95% CI 1.40–27.26). Die Ergebnissen wiesen substantielle Heterogenität auf ($I^2 = 100\%$). Es besteht eine Diskrepanz zwischen den Ereignissen der Tabelle zur Berechnung der Subgruppenanalyse und des Fließtextes des Ergebnisberichtes, der Diskussion und der Schlussfolgerung.

Evidenz

Die systematischen Übersichten basieren auf vorrangig retrospektiven Kohortenstudien (Zhao 2019, Xiao 2020, Chidambaram 2022), retrospektiven Beobachtungsstudien (Lin 2021) oder Fall-Kontroll-Studien (Zhang 2023).

Der Evidenzgrad wurde in den Übersichten mit 2- (Lin 2021, Xiao 2020, Zhao 2019), 3- (Chidambaram 2022) oder 4 (Zhang 2023) bewertet.

Die Bewertung nach OCEBM lässt sich den Evidenztabelle entnehmen (Tabelle 8).

Die Abwertungen erfolgten aus diversen Gründen. Einerseits resultierten sie aus Indirektheit, da die eingeschlossenen Studien, bis auf eine Ausnahme (12), ausschließlich aus dem asiatischen Raum stammen und zudem von der ursprünglichen PICO-Fragestellung abweichen. Andererseits war die Abwertung aufgrund erheblicher Inkonsistenzen bei drei Studien notwendig. Diese Inkonsistenzen waren besonders in der Untersuchung von Chidambaram et al. (2022) ausgeprägt, hauptsächlich aufgrund erheblicher Heterogenität zwischen den Follow-up-Untersuchungen.

Die Heterogenität bei Zhang et al. (2023) wurde in einer Subgruppenanalyse untersucht, wobei zwar das Herkunftsland als wichtiger Faktor ermittelt werden konnte, dies jedoch nicht zu einer Beseitigung der Heterogenität führte.

Tabelle 8: Evidenztabelle zur aggregierten Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Nachsorge und Nachbehandlungsstrategie bei Ergebnissen aus Biopsien endoskopisch auffälliger Schleimhaut (Fragestellung 1.2)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Zhao 2019 (11) Systematic review and meta- Analysis Search until 05/2018	<u>Inclusion Criteria:</u> - all patients underwent curative endoscopic resection for primary EGC or gastric dysplasia - follow-up at least 1 year - all patients received urea breath test, rapid urease test, serology, or histopathologic examination for H. pylori infection - H. pylori status should be evaluated and confirmed by at least 1 positive test result - included studies evaluated the impact of H. pylori eradication on the development of metachronous gastric cancer during the follow-up period - data and related out come could be	N=14 n=7273 (185 to 1041) <u>Study design:</u> - RCT (N=3); 2 prospective, open- label RCTs, 1 prospective, single-center, double-blind RCT - retrospective cohort (N=11) <u>Country:</u> Asia (N=14) - Korea (N=11) - Japan (N=3) <u>Age (median):</u> 59 to 72 years <u>Follow-up:</u> 32.8 to 70.8 months <u>Quality:</u> - NOS for Cohort studies: N=11 cohort studies	H. pylori positive group (n=5574), 76.6% - H.pylori eradicated group (n=3268), 44.9% Vs. - H.pylori noneradicated (persistent) group (n=2306), 31.7% vs. H. pylori negative group (n=1699), 23.4%	<u>Primary:</u> - Incidence rate of MGC after curative endoscopic resection of EGC in patients receiving H.pylori eradication - Incidence rate during follow-up	<u>Occurrence of Metachronous Gastric Cancer H. pylori eradicated group vs. Noneradicated group</u> (N=9, n=3903): lower in H. pylori eradication group in 7 cohort studies: HR: 0.65 (95% CI: 0.50-0.86, P = 0.002); with no heterogeneity between results of studies ($I^2 = 0\%$) lower in patients receiving anti-H. pylori treatment in 2 RCTs: HR: 0.43 (95% CI: 0.26-0.70, P = 0.001) with no heterogeneity between results of studies ($I^2 = 0\%$) <u>Incidence rate during follow-up Eradicated vs. Noneradicated group:</u> (N=11, n=5206): lower rate of MGC in H. pylori eradication group - 8 cohort studies: OR: 0.43 (95% CI: 0.30-0.60, P < 0.001), with low heterogeneity between results of studies ($I^2 = 28.8\%$) - 3 RCTs: OR: 0.47 (95% CI: 0.30-0.72, P < 0.001), with no heterogeneity between results of studies ($I^2 = 0\%$). <u>Incidence of MGC between H. pylori eradication group and H. pylori negative group</u> (N=3, n=1936): no significant difference - 3 cohort studies: HR: 0.97 (95% CI: 0.30-3.16, P = 0.963), with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2 = 71.6\%$) <u>MGC during the follow-up period between H. pylori eradication group vs. H. pylori negative group</u>	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	extracted directly or calculated from original studies indirectly - cumulative incidence of MGC should be reported, HR and 95% CIs should be recorded - studies published in English and Chinese language <u>Exclusion criteria:</u> - patients who underwent noncurative endoscopic resection or accepted additional surgery - conference abstracts - reports	achieved a score of 7 -Jadad scale for RCTs: N=2 studies achieved a score of 5 N=1 study achieved a score of 3			(N=5, n=2519): no significant difference - 5 cohort studies: OR: 0.62 (95% CI: 0.22-1.69, P = 0.347), with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2 = 75.1\%$)	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Successful H. pylori eradication may be useful for the prevention of metachronous gastric cancer after curative endoscopic resection of early gastric cancer. Thus, anti-H. pylori treatment should be considered for those patients with H. pylori infection after curative endoscopic resection.“

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit zur Untersuchung der präventiven Wirkung der H. pylori-Eradikation auf das Auftreten von metachronem Magenkarzinoms nach kurativer endoskopischer Resektion eines Magenkarzinoms. Studie mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von 3 randomisierten kontrollierten Studien und 11 Kohortenstudien (daher Abwertung aufgrund des Studiendesigns) aus den Jahren 2008-2018, mit 7273 (185-1041) Patienten. Ergebnisse zum Auftreten von metachronem Magenkarzinom waren sowohl in den Kohortenstudien, als auch in den RCT Studien bei H.pylori Eradikationstherapie im Vergleich zur Persistenzgruppe signifikant erniedrigt (HR 0.65 CS; HR 0.43 RCT). Die Inzidenzrate während des follow-ups war ebenfalls in der Eradikationsgruppe im Vergleich zur

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Persistenzgruppe signifikant erniedrigt (OR 0.43 CS ;OR 0.47 RCT). Im Vergleich zwischen Eradikationsgruppe und H.pylori negativer Gruppe bezogen auf die Inzidenzrate des metachronen Magenkarzinoms und der OR im follow-up, ergaben sich bei substantieller Heterogenität der Studien, keine signifikanten Unterschiede. Studienlimitationen bestanden vor allem darin, dass in einigen retrospektiven Kohortenstudien keine Differenzierung zwischen Atrophie und intestinaler Metaplasie zwischen Eradikations- und Persistenzgruppe erfolgte. Auch bei der zeitlichen Definition des metachronen Magenkarzinoms trat Inkonsistenz zwischen den Studien auf. Abwertungen erfolgten aufgrund von Indirektheit bezogen auf die Studienpopulation, da die 14 eingeschlossenen Studien allesamt eine asiatische und keine kaukasische Studienpopulation einschließen.						
Chidambaram 2022 (12) Systematic review and meta-Analysis Search until 07/2021	<u>Inclusion Criteria:</u> - RCTs, quasi-randomized trials, cohort studies, case–control studies if they investigated the use of a surveillance protocol in patients who had undergone surgery for gastric cancer or oesophageal cancer , or compared the factors between symptomatic and asymptomatic recurrence - studies involving patients who underwent surgery alongside adjuvant or neoadjuvant chemotherapy - any form of surveillance such as regular clinical follow-up (history and	N=15 n=6271 -> only N=11 used for endpoint calculation <u>Study design:</u> Cohort studies (N=15) - retrospective (N=9) - prospective (N=6) <u>Age:</u> (Reported only in N=10) 52 to 69 <u>Country:</u> -> not reported; references used in calculation: - USA & Canada (N=5) - Europe (N=3) - Asia (N=2)	Planned surveillance strategies (n=3032) Vs. unplanned surveillance strategies (n=3239)	<u>Primary:</u> - length of survival - detection of recurrence <u>Secondary:</u> - readmissions - trigger of other investigations or interventions (e.g. imaging shows evidence of recurrence hence endoscopy was carried out) - incidence of postoperative morbidity assessed by a Clavien-Dindo Classification (CDC) of 2 or higher	<u>Detection of recurrence rate</u> no significant difference with planned surveillance for gastric cancers (N=5, n=1965): OR 0.73 (95% CI 0.11–5.12, <i>p</i> = 0.76), with substantial heterogeneity between results of studies (<i>I</i> ² = 99%) higher with planned surveillance for esophageal cancer, but no statistical significance: OR 1.76 (95% CI 0.78–3.97, <i>p</i> = 0.17), with substantial heterogeneity between results of studies (<i>I</i> ² = 96%) <u>Post-recurrence survival</u> was statistically significant for gastric cancer (N=4, n=966): SMD 14.15 months higher (95% CI 1.40–27.26, <i>p</i> = 0.03), with substantial heterogeneity between results of studies (<i>I</i> ² = 100%) no statistically significant differences for esophageal cancer: SMD 6.42 months, 95% CI –2.16–18.42, <i>p</i> = 0.14), with substantial heterogeneity between results of studies (<i>I</i> ² = 99%) No significant difference in pooled groups pooled OR = 1.19 (95% CI –0.51–2.82, <i>p</i> = 0.69), with substantial heterogeneity between results of studies (<i>I</i> ² = 98%)	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit, Inkonsistenz und Studienlimitationen

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	examination), blood tests, radiological investigations and endoscopy - any type of surgery carried out with a curative intent regardless of operative technique, approach and additional procedures <u>Exclusion criteria:</u> - review articles - case reports - comparative studies if no outcome data was provided for the CG or IG - studies without a comparative group. - Studies were excluded if surveillance post-surgery was performed in a cohort of patients who would have required monitoring regardless, such as patients with hereditary syndromes (CHD1 mutation	- Turkey (N=1) <u>Gender:</u> (Reported only in N=12) 27 to 1825 (16% to 100%) <u>Follow-up:</u> 12 to 60 months <u>Quality:</u> - NOS: N=15 cohort studies achieved a score of 7/8 <u>Histology:</u> - Gastric cancer; adeno, squamous or signet ring morphology (N=9) - Esophageal cancer; adeno and squamous morphology (N=5) - both gastric and esophageal cancer (N=1) <u>Procedure:</u> - Gastrectomy (R0, D1/D2, Partial,			<u>Overall survival between planned and unplanned surveillance</u> - better overall survival with planned surveillance: N=3 - no advantage in overall survival: N=5	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	leading to hereditary diffuse gastric cancer). - articles in which patients did not undergo surgery but underwent only other curative therapies - articles in which other cancer types were included	total, subtotal, open) (N=9) - esophagectomy (N=6) - esophago-gastrectomy (N=1) <u>Surveillance strategies:</u> - history - examination - blood tests - serum chemistry tests - CEA level - OGD - CXR & CT - USS - PET - surveillance endoscopy examination - tumor marker - follow-up with oncologist -> very heterogeneous in follow-up time and strategy				

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Gastric and esophageal cancers are malignancies associated with a poor prognosis, largely due to their high recurrence rates. Yet, there is no standardization of guidelines internationally to inform clinicians of how patients should be monitored after their operation. Although this has been a topic of debate for decades, our study shows that there is still no consensus on this. More importantly, our study highlights that planned surveillance has good survival benefit for patients with esophageal cancer, while there is a lack of high grade evidence for its benefit in gastric cancers. Further work in the form of randomized controlled trials is required to confirm these findings and subsequently establish how surveillance should be carried out and wand what it should comprise of in a practical and clinically safe manner.“						
Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit zur Bewertung von postoperativen Überwachungsstrategien für Speiseröhren- und Magenkrebs mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität. Eingeschlossen wurden 15 Kohortenstudien (daher Abwertung aufgrund des Studiendesigns) mit 6271 Patienten, die zwischen 2002 bis 2020 veröffentlicht wurden, wobei in die Berechnungen zu den Endpunkten jedoch nur 11 Studien inkludiert wurden. Einige vorher nicht in den Tabellen zu Studiencharakteristika und qualitativer Bewertung nach NOS aufgelistete Studien werden anschließenden in den Berechnungen verwendet (Sisic et al., Bohner et al.). Die durchschnittliche Qualität der Kohortenstudien nach Newcastle Ottawa scale betrug 7/8. Ergebnisse wurden zu Erkennung der Rezidivrate und Überleben nach Rezidiv berichtet. Bezüglich Detektion eines Rezidivs des Magenkarzinoms konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (OR 0.73, 95% CI 0.11–5.12). Bei der Untersuchung zum Überleben nach Rezidiv konnte laut Berechnung der Subgruppenanalyse beim Magenkarzinom ein signifikanter Unterschied zwischen geplanter und ungeplanter Nachbeobachtungsstrategie festgestellt werden (SMD 14.15 Monate, 95% KI 1.40–27.3), wobei es eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen in der Tabelle zur Berechnungen der Subgruppenanalyse und dem Fließtext des Ergebnisberichts, der Diskussion und Schlussfolgerung gibt. Hier werden die Ergebnisse invers mit den Ergebnissen aus der Analyse des Ösophaguskarzinoms beschrieben. Abwertungen erfolgten aufgrund von Inkonsistenz durch die substantielle Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Einzelstudien. Weitere Abwertungen erfolgten aufgrund von Indirektheit bezüglich der PICO-Frage, da es keinen Bezug auf vorausgegangene Biopsien gab. 3 der 11 verwendeten Studien (ca. 9% der Studienpopulation) sind asiatisch, da dies prozentual eine verhältnismäßig kleine Gruppe ist, erfolgte hier keine Abwertung. Die Diskrepanzen zwischen berechneten und berichteten Ergebnissen, sowie teilweise unklare Verwendung von nicht zitierten und beschriebenen Studien führte zu einer weiteren Abwertung aufgrund von Studienlimitationen.						
Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Xiao 2020 (13) Systematic review and Meta- Analysis	<u>Inclusion Criteria:</u> - study of interest was endoscopic evaluation of gastric atrophy - outcome of interest was development of	N=14; N=11 for quantitative synthesis n= 59.432 (488 to 27.777)	Endoscopic grading of gastric atrophy according to Kimura- Takemoto classification	<u>Primary:</u> - incidence risk of gastric neoplasms on the basis of endoscopic grading of gastric atrophy	<u>Incidence risk ratio of gastric neoplasms in the general population on the basis of the degree of endoscopic atrophy</u> (N=7, n=11.271)	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Search until 12/2019	gastric neoplasms, including gastric cancer (primary gastric cancer, synchronous gastric cancer, metachronous gastric cancer) and gastric adenomas - if datasets overlapped, the recent information was extracted -> Endoscopic evaluation of gastric atrophy is determined following Kimura– Takemoto classification (close types C0–C3 and open types O1–O3) and further categorized into three grades: mild C1–C2, moderate C3–O1, and severe O2–O3	<u>Study design:</u> - cohort study (N=11, n= 27.063) - retrospective (N=9) - prospective (N=2) - cross-sectional study (N=3, n=32.369) <u>Country:</u> - Japan (N=12) - Korea (N=2) <u>Age:</u> 50.8 to 69.2 years <u>Gender:</u> 47,37% male (n=28.292) <u>Mean follow-up:</u> 2.46 to 6.9 years <u>Quality:</u> NOS for N=11 cohort studies achieved an average score of 6,6	In patients who developed gastric cancer (n=1.203) Vs Endoscopic grading of gastric atrophy according to Kimura- Takemoto classification In patients who did not develop gastric cancer (n=58.229)		Patients with severe endoscopic atrophy (O2–O3), RR of gastric neoplasms was higher than of patients with mild-to-moderate endoscopic atrophy: RR = 3.89 (95% CI 2.92–5.17), with no significant heterogeneity between results of studies ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.912$) <u>Relationship between <i>H. pylori</i> status and the incidence risk of gastric cancer regarding the degree of endoscopic atrophy</u> (N=5, n=5690) pooled RR for eradicated patients graded with severe endoscopic atrophy (N=4, n=4444): RR= 3.84 (95% CI 2.47–5.97), with no significant heterogeneity between results of studies ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.587$) incidence RR for patients with <i>H. pylori</i> infection (N=1, n=1246): 3.56 (95% CI 1.87–6.79) <u>Incidence risk ratio of gastric neoplasms in patients who underwent endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasia on the basis of the degree of endoscopic atrophy</u> (N=2, n=1082) increased risk of synchronous or metachronous neoplasms in patients with severe endoscopic atrophy: RR = 1.96 (95% CI 1.39–2.75), with no significant heterogeneity between results of studies ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.918$).	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
					<u>Incidence risk ratio of gastric cancer based on the type of endoscopic atrophy</u> (close type vs open type) (N=3 n=15996) Higher with open-type endoscopic atrophy: RR = 8.02 (95% CI 2.39 to 26.88), with substantial heterogeneity between studies ($I^2 = 76.6\%$, $P = 0.014$)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Grading endoscopic atrophy according to the Kimura–Takemoto classification can assess the risk of gastric neoplasia development. Patients with severe or open-type endoscopic gastric atrophy at baseline should undergo rigorous surveillance to early detect premalignant lesions and cancer.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit zur Risikobewertung von Magen-neoplasien mittels endoskopischer Einstufung der Magenatrophien mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität, unter Einschluss von 11 vorrangig retrospektiven Kohortenstudien und 3 Querschnittsstudien (daher Abwertung aufgrund des Studiendesigns) mit 59.432 Patienten, die zwischen 2001-2018 erschienen sind. Es besteht eine Diskrepanz zwischen Gesamtstudienteilnehmern und letztendlich bewerteten Teilnehmern, die nicht näher erläutert wird. Die eingeschlossene Studie Hosokawa et al. (2001) bewertet zusätzlich n=289 Patienten mit Magenresektion, die jedoch von den Autoren der Übersichtsarbeit nicht berücksichtigt wurden, in Gesamtzahl und Studiencharakteristika dennoch beschrieben werden. Die durchschnittliche Qualität der in die Metaanalyse eingeschlossenen Kohortenstudien nach Newcastle Ottawa Scale betrug 6.6. Ergebnisse zum Endpunkt Inzidenzrisiko Magenkarzinom werden bezüglich der generellen Bevölkerung, dem Zusammenhang mit H.pylori Erkrankung, einer vorangegangenen ESD und der Histologie berichtet, wobei das Risiko bei der „severe atrophy“ sowohl in der generellen Bevölkerung (RR = 3.89; 95% CI 2.92–5.17), der H.Pylori Eradikationsgruppe (RR=3.84; 95% CI 2.47–5.97), als auch der ESD Gruppe (RR = 1.96; 95% CI 1.39–2.75) signifikant erhöht war. Diese Ergebnisse wiesen allesamt geringe Heterogenität auf. Das Risiko für ein Magenkarzinom war zwar bei der „open-type“ Atrophie signifikant höher, als bei der „close-type“ Atrophie (RR = 8.02, 95% CI 2.39 to 26.88), wies jedoch eine substantielle Heterogenität zwischen den Einzelstudien auf ($I^2 = 76.6\%$). Eine Abwertung erfolgt aufgrund von Indirektheit bezogen auf die Patientenpopulation, da alle 14 Studien aus dem asiatischen Raum stammen und keine kaukasische Population einschließen. Es wurde nur eine kleine Zahl an Studien (N=2) zur Untersuchung des Themas, das die PICO-Frage betrifft verwendet und es wurde sich auch nicht explizit mit einer Nachbehandlungsstrategie befasst.						
Zhang 2023 (14) Systematic review & Meta-Analysis	<u>Inclusion Criteria:</u> - case-control or prospective cohort design. - clear criteria for patient selection and	N=8 n=6927 (43 to 1750) <u>Study design:</u> - case-control study (N=8)	Kyoto score of patients without gastric cancer (n=5309) Vs. Kyoto score of patients who	<u>Primary:</u> - incidence of gastric cancer with associated Kyoto classification of gastritis score <u>Secondary:</u>	<u>GC risk and Kyoto classification score:</u> <u>Continuous variables group</u> (N=4, n=1961) - GC risk was higher among patients with high Kyoto Classification scores:	4 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Search until 05/2022	case diagnosis and staging in each study - Providing the Kyoto Classification of Gastritis score. - the number of incidents was supplied or could be computed from the data in the paper. <u>Exclusion criteria:</u> - Abstracts, Unpublished papers, letters, reviews, ecological studies, comments - studies with duplicate reports, design flaws, low quality, or contained insufficient data - studies without a control group	<u>Country:</u> - Japan (N=5) - China (N=3) <u>Age:</u> 50.9 to 74.6 years <u>Gender:</u> 66 to 1284 male <u>Quality:</u> NOS score system: - N=4 achieved a NOS score of 7 - N=2 achieved a NOS score of 6 - N=1 achieved a NOS score of 5 - N=1 achieved a NOS score of 4	developed gastric cancer (n=1618)	- score of endoscopic finding with highest impact	MD 1.48 (95% CI 0.64–1.53; $P<0.00001$), with substantial heterogeneity between results of studies ($P<0.00001$, $I^2=96\%$) -> sensitivity analysis was preformed and N=1 study was excluded: MD 0.86 (95% CI 0.73–0.99; $P<0.00001$), with no heterogeneity between results of studies ($P=0.41$; $I^2=0\%$) - intestinal metaplasia and atrophy affected highly in Kyoto Classification score: IM: MD 0.72 (95% CI 0.56–0.88), with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=63\%$) Atrophy: MD 0.35 (95% CI 0.20–0.50), with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=80\%$) <u>Dichotomy variables group</u> (N=4, n=4966) Patients with a Kyoto Classification score ≥ 4 had a significantly higher risk of developing GC: OR 7.30 (95% CI 3.62–14.72; $P < 0.00001$), with substantial heterogeneity between results of studies ($P=0.0009$, $I^2=82\%$) -> subgroup analysis failed to reveal the source of heterogeneity, but state was identified as most important factor	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In summary, our meta-analysis showed that the Endoscopic Kyoto Classification of Gastritis was undoubtedly linked to a higher GC risk. To enable early diagnosis, management, and improved prognosis, patients with higher Kyoto Classification scores need regular and meticulous monitoring in clinical practice.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit zur Risikobewertung von Magenneoplasien mittels endoskopischer Einstufung der Magenatrophien, mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität. Einschluss fanden 8 zeitlich aktuelle (2017-2022) Fall-Kontroll-Studien (daher Abwertung aufgrund des Studiendesigns) mit 6927 Patienten. Die Mehrheit der Studien (6 aus 8) erhielt einen NOS score von 6-7. Ergebnisse wurden zur MD bezüglich Kyoto Klassifikation und Risiko eines Magenkarzinoms berichtet, wobei die Studien in eine „continuous variables“ und eine „dichotomy variables group“ aufgeteilt wurden. Aufgrund substantieller Heterogenität wurde in der „continuous variables group“ eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt und ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Magenkarzinom bei hohen Kyoto score ermittelt (MD 0.86, 95% CI 0.73–0.99), wobei festgestellt wurde, dass die intestinale Metaplasie (MD 0.72, 95% CI 0.56–0.88) und die Atrophie (MD 0.35, 95% CI 0.20–0.50) den Kyoto score besonders beeinflussen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wiesen geringe Heterogenität auf. In der „dichotomy variables group“ wurde mit substantieller Heterogenität der Ergebnisse festgestellt, dass Patienten mit einem Kyoto score ≥ 4 ein signifikant höheres Risiko (OR 7.30, 95% CI 3.62–14.72) aufwiesen. In einer Subgruppenanalyse zur Ermittlung der Heterogenität konnte zwar das Herkunftsland als wichtiger Faktor ermittelt werden, jedoch führte dies nicht zu einer Beseitigung der Heterogenität, weshalb eine Abwertung erfolgte aufgrund von Inkonsistenz erfolgte. Weitere Abwertungen erfolgten aufgrund von Indirektheit, da zum einen keine Patienten nach Gastrektomie oder endoskopischer Therapie eines Magenkarzinoms berücksichtigt werden und zum anderen kein Bezug zu Biopsien und einer Nachsorgestrategie besteht. Schlussendlich erfolgte eine weitere Abwertung aufgrund von Indirektheit bezogen auf die Patientenpopulation, da alle 8 Studien aus dem asiatischen Raum stammen und keine kaukasische Population einschließen.						
Lin 2021 (15) Systematic review& Meat-Analysis Search until 05/2020	<u>Inclusion Criteria:</u> - otherwise healthy Japanese adults - symptomatic patients with conditions such as peptic ulcer (gastric, duodenal, gastroduodenal), dyspepsia, and abdominal pain, or early gastric cancer patients	N= 19 n= 26.156 (91 to 4133) <u>Study design:</u> - RCT (N=1) - observational (N=18) - Prospective cohort (N=5) - restrospective cohort (N=2) - retrospective study (N=9)	H.pylori Eradicated group n= 12.004 (45 to 3781) H.pylori persistent group (persistent infection or eradication failure) n= 14.152 (11 to 3656)	<u>Primary:</u> RR of gastric cancer and metachronous gastric cancer in H.pylori eradicated group vs. H.pylori persistent group in Japanese population	<u>RR for patients without gastric cancer at baseline:</u> (N= 10, n=20.334) Lower with IG: 0.34 (95% CI: 0.25–0.46), with no significant heterogeneity between results of studies ($I^2 = 0.$) <u>RR for metachronous cancer after ER for EGC at baseline:</u> (N= 10, n= 5822) Lower with IG: 0.50 (95% CI: 0.39–0.66), with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2 = 73.7\%$) <u>Total RR for IG: Eradication vs. CG: Persistence (regardless of baseline disease):</u>	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	- directly compared the incidence of gastric cancer (primary outcome) between an eradication group (individuals with successful eradication) and a control group (individuals with either persistent infection or eradication failure) - RCTs or observational studies (prospective or retrospective) - follow-up for at least 1 year - published in English or Japanese	- prospective study (N=1) - non-randomized trial (N=1) <u>Country:</u> - Japan (N=19) <u>Gender:</u> 55.3% to 100% male <u>Age:</u> 48.3 to 72 years <u>Mean follow-up:</u> 2 to 11 years <u>Quality:</u> According to NOS (max. (8) - 4 (N=4) - 5 (N=1) - 6 (N=12) - 7 (N=1)			(N=20, n= 26.156) Lower with IG: 0.42 (95% CI: 0.35–0.51), with no heterogeneity between results of studies ($I^2 = 0\%$) <u>Subgroup analysis</u> <u>RR for patients with gastric cancer at baseline:</u> (IG: received eradication vs. CG: no therapy) (N=8, n= 17.305) Lower with IG: RR 0.34 (95% CI: 0.24, 0.74), with no heterogeneity between results of studies ($I^2 = 0\%$) (IG: eradication succeeded vs. CG: eradication failed) (N=2, n= 3019) Lower with IG: RR 0.36 (95% CI: 0.19, 0.68), with no heterogeneity between results of studies ($I^2 = 0\%$) <u>RR for patients without gastric cancer at baseline:</u> (IG: received eradication vs. CG: no therapy) (N= 3, n= 714) Lower with IG: RR 0.30 (95% CI: 0.15, 0.59), with no heterogeneity between results of studies ($I^2 = 0\%$) (IG: eradication succeeded vs. CG: eradication failed) (N=7, n=5108) Lower with IG: RR 0.56 (95% CI: 0.42, 0.75), with no heterogeneity between results of studies ($I^2 = 0\%$)	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
					<u>Total RR for IG: Eradication vs. CG: no therapy (regardless of baseline disease):</u> (N=11, n=18.019) Lower with IG: RR 0.33 (95% CI: 0.25, 0.44), with no heterogeneity between results of studies ($I^2 = 0\%$) <u>Total RR for IG: Eradication vs. CG: eradication failed (regardless of baseline disease):</u> (N=9, n=8137) Lower with IG: RR 0.53 (95% CI: 0.41, 0.69), with low heterogeneity between results of studies ($I^2 = 34.2\%$) -> also subgroup analysis of languages (Japanese vs. English)	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „*H. pylori* eradication is effective in preventing gastric cancer in the Japanese population, regardless of symptoms. Well-designed, large cohort studies are warranted to determine the long-term efficacy and safety of *H. pylori* eradication in the context of reducing the gastric cancer burden through population-based screening and treatment.“

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit zur Untersuchung der präventiven Wirkung der *H. pylori*-Eradikation auf das Auftreten eines primären Magenkarzinoms oder metachronem Magenkarzinoms nach kurativer endoskopischer Resektion. Es bestanden geringe Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von einer randomisierten kontrollierten Studien und 18 meist retrospektiver Beobachtungsstudien (daher Abwertung des Evidenzgrades) aus den Jahren 1997-2019, mit 26.156 (91- 4133) Patienten. Die Qualität der Studien wurde für die RCT Studie (nach Cochrane Risk of Bias tool) und eine der Beobachtungsstudien mit „hoch“, sowie mit „moderat“ für die restlichen 17 Beobachtungsstudien (laut Newcastle Ottawa Scale im Durchschnitt 5.5) bewertet.

Ergebnisse zum Auftreten von metachronen Magenkarzinomen wurde in 10 Studien an 5822 Patienten untersucht, wobei ein Risiko von 0.50 (95% CI: 0.39–0.66) festgestellt werden konnte. Auch in den Subgruppenanalysen zur Eradikationsgruppe im Vergleich zu Patienten ohne Therapie und Patienten ohne erfolgreiche Eradikation wurde jeweils ein niedrigeres Risiko für die *H.pylori* Eradikationsgruppe festgestellt (CG no therapy: RR 0.34 (95% CI: 0.24, 0.74); CG eradication failed: RR 0.36 (95% CI: 0.19, 0.68)). Weitere Ergebnisse wurden zum Risiko in einer ansonsten gesunden und einer mit Vorerkrankungen belasteten (Adenome, Polypen, Ulzera) Population berichtet.

Abwertungen erfolgten aufgrund von Indirektheit bezogen auf die Studienpopulation, da die 19 eingeschlossenen Studien allesamt eine asiatische (nur japanische) und keine kaukasische Studienpopulation einschließen und der primäre Endpunkt darin bestand, eine japanische Bevölkerung zu untersuchen.

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
CG: Control group; CI: Confidence interval; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; RR: Relative risk; IR: Incidence rate; GC: gastric cancer; GA: gastric atrophy; IM: intestinal metaplasia, GD: gastric dysplasia, NOS: Newcastle Ottawa scale, RCT: randomized controlled trial, GAC: gastric adenocarcinoma, HGD: high grade dysplasia, LGD: low grade dysplasia; IR: incidence rate, EGN: early gastric neoplasia; EGGIM: endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia; OLGIM: operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia; OLGA: operative Link on Gastritis Assessment; IEE: image-enhanced endoscopy; NBI: narrow-band imaging; LCI: linked color imaging; BLI: blue laser imaging, EGC: early gastric cancer, SMD: standardized mean difference; ESD: endoskopische Submukosa-Dissektion						

Primärstudie zur Fragestellung 1.2

Bewertung der Qualität und Evidenztabelle

Die eingeschlossene Studie wies moderate Einschränkungen auf. Die Abwertung basiert hier auf dem Studiendesign „open-label“, durch welches die Studienteilnehmer, wie auch die Betreuer entblindet waren.

Tabelle 9: Beurteilung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse zur Prävention eines metachronen Magenkarzinoms durch Helicobacter pylori Eradikationstherapie im Vergleich zu ausbleibender Eradikation nach kurativ intendierter Therapie eines Magenkarzinoms

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung der Studienteilnehmer	Verblindung der Behandelnden Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine Sonstigen Probleme	Gesamtbeurteilung
Choi 2018			 ^a	 ^a			moderat
 : Verzerrungsrisiko gering;  : Verzerrungsrisiko unklar;  : Verzerrungsrisiko hoch a: open-label Studie, keine Verblindung der Teilnehmer und Betreuer							

Charakteristika der Primärstudien

Die randomisiert kontrollierte Studie Choi et al.(2018) wurde monozentrisch in Südkorea im Zeitraum von April 2005 bis Februar 2011 durchgeführt und erstreckte sich im Rahmen eines Follow-ups bis Dezember 2016.

Es wurden Patienten in oben genanntem Zeitraum rekrutiert, wenn sie sich aufgrund eines frühen Magenkarzinoms oder einer Dysplasie einer endoskopischen Resektion unterziehen mussten und zusätzliche Einschlusskriterien erfüllten. Die Randomisierung in Interventions- und Kontrollgruppe mittels Zufallszahlen-Tabelle erfolgte zwei Wochen nach der endoskopischen Resektion. Die Interventionsgruppe erhielt zweimal täglich eine Trippeltherapie aus Omeprazol, Amoxicillin und Clarithromycin, während die Kontrollgruppe keine Medikation erhielt.

Das endoskopische Follow-up (Endoskopie, Histologie und Urease Test) wurde bei frühem Magenkarzinom in einem Zeitraum von 3,6 und 12 Monaten und anschließend jährlich durchgeführt. Bei vorangegangener Dysplasie betrug der Zeitraum 3 und 12 Monate und anschließend jährlich.

Ergebnisse

Inzidenz metachrones Magenkarzinom

54 Patienten entwickelten ein metachrones Magenkarzinom während des Follow-ups. In der Interventionsgruppe entwickelten 18 (4.1%) Patienten mit einem IR: 6.9/1000 PY und 36 (8.2%) Patienten mit einem IR: 13.9/1000 PY in der Kontrollgruppe ein metachrones Magenkarzinom.

Das Konfounder-adjustierte Hazard ratio ist höher für Patienten in der Kontrollgruppe (2.02, 95% CI,1.14–3.56; P=0.02). Der Zeitpunkt im Follow-up ab dem eine niedrigere kumulative Inzidenz des metachronen Magenkarzinoms in der Interventionsgruppe auftrat, war ab dem 5. Jahr erreicht (2.3% IG vs. 5.5% CG, log-rank test, P =0.02).

Tabelle 10: Evidenztabelle zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf der Grundlage Primärstudien

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad OCEBM
Choi 2018 (16) 04/2005 to 02/2011 Follow-up until 12/2016 South Korea	open-label, prospective, single-center, randomized controlled trial <u>Primary objective:</u> to assess the efficacy of H. pylori eradication versus control in patients with gastric tumor who have undergone curative endoscopic resection <u>Outcome</u> <u>Measure:</u> Incidence of metachronous gastric carcinoma	Inclusion criteria: - Sex: Men and women - Age (at the time of informed consent): ≥ 20 years, ≤ 75 years - Positive in at least one of the following tests for H. pylori: A. Urea breath test B. Rapid urease test (CLO test) C. Histology of the antrum and body of stomach (H & E and modified Giemsa staining) - Patients with gastric low-grade dysplasia, high-grade dysplasia, and early gastric cancer Early gastric cancer: A. Gross tumor ≤ 2 cm in diameter without evidence of submucosal invasion B. Differentiated adenocarcinoma C. No evidence of distant metastases on abdominal computed tomography - Patients who have undergone complete endoscopic resection (endoscopic submucosal dissection or endoscopic mucosal dissection) - Able to be randomized two weeks after endoscopic resection - Able to start taking H. pylori eradication therapy after randomization Exclusion criteria:	-> randomized two weeks after endoscopic Resection -> IG will receive medication on day of randomization: IG: 1 week of eradication therapy: - Omeprazole: oral, 20 mg twice daily - Amoxicillin: oral, 1 g twice daily - Clarithromycin: oral, 500 mg twice daily CG: no therapy for eradication Follow-up: - Patients with EGC will be followed with endoscopy at 3 month and with endoscopy, chest X-ray, and abdominal CT at 6 and 12 months, and then annually.	Occurrence of MGC during the follow-up	Effect of H pylori eradication on the development of MGC: n=54 patients developed MGC during follow-up: IG: n=18 (4.1%); IR: 6.9/1000 PY CG: n=36 (8.2%); IR: 13.9/1000 PY In patients without corpus atrophy, the occurrence rate was significantly lower in IG than in CG: (2.2% vs 9.7%, $P=0.02$) Incidence of MGC during follow-up: Follow-up at Year 1 to 4 showed no significant difference cumulative incidence of MGC in IG significantly lower than CG at 5 years after allocation: 2.3% IG vs 5.5% CG, (log-rank test, $P=0.02$) Confounder-adjusted HR of MGC Higher in CG: HR 2.02 (95% CI, 1.14–3.56; $P=0.02$) Subgroup analyses for HRs for the primary outcome: no significant interactions of eradication therapy with age; sex; primary tumor histology, location, size, or depth of invasion; baseline mucosal atrophy; or IM	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit

	- Patients underwent gastrectomy before enrollment - patients underwent endoscopic resection before enrollment - Previous history of eradication for H. pylori - Patients underwent additional gastrectomy due to incomplete endoscopic resection - Pregnant, breastfeeding, or possibly pregnant - History of hypersensitivity to antibiotics - Patients with chronic disease who are not eligible for clinical studies - Other patients inappropriate for this study in the opinion of the investigator n=877 Eradication group (n=437) Control group (n=440) Sex Male EG (n= 289 (66.1%)) CG (n=305 (69.3%)) Baseline mean age, year EG 59.8 ± 8.2 CG 61.0 ± 8.2 Median follow-up period, months EG 71.7 (44.2-91.7) CG 70.6 (39.3-87.4)	- Patients with gastric dysplasia will be examined at 3 and 12 months and yearly thereafter		Effect of final H pylori infection status on the development of MGC H. pylori negative vs ongoing H.pylori infected: (n=407) vs. (n=470) 4.2% (n=17) vs.7.9% (n=37) (log-rank test, P =0.01) developed MGCs <u>H.pylori eradicated in IG vs. H. pylori positive in CG (n=361) vs.(n=394):</u> Incidence of MGC: 3.9% vs 8.4% (log-rank test, P =0.01)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „H pylori eradication significantly reduces the incidence of MGC after ER of gastric tumors and should be considered for H pylori-positive gastric tumor patients treated with ER.“					

Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische randomisiert-kontrollierte open-label Studie mit moderatem Verzerrungspotential, unter Einschluss von 877 Patienten nach endoskopischer Resektion aufgrund einer Dysplasie oder eines frühen Magenkarzinoms, die in der Interventionsgruppe mit und in der Kontrollgruppe ohne Antibiotika behandelt wurden.

Konfounderadjustierte Ergebnisse werden zum Hazard Ratio der Entwicklung eines metachronen Magenkarzinoms in Interventions- und Kontrollgruppe berichtet, das in der Kontrollgruppe signifikant erhöht ist (HR 2.02, 95% CI, 1.14–3.56; $P=0.02$). Weitere Ergebnisse zu finalem H.pylori Status, sowie zu dem genauen Zeitpunkt im Follow-up, bei dem das kumulative Inzidenzrisiko für MGC bei der IG niedriger als bei der CG ist, werden berichtet.

Da diese Studie eine asiatische Population betrachtet, erfolgt eine Abwertung aufgrund von Indirektheit.

Referenzen

1. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
2. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
3. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>; 2011 [
4. Clark J, Glasziou P, Del Mar C, Bannach-Brown A, Stehlik P, Scott AM. A full systematic review was completed in 2 weeks using automation tools: a case study. *J Clin Epidemiol*. 2020;121:81-90.
5. Ortigão R, Figueirôa G, Frazzoni L, Pimentel-Nunes P, Hassan C, Dinis-Ribeiro M, et al. Risk factors for gastric metachronous lesions after endoscopic or surgical resection: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2022;54(9):892-901.
6. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2018;21(4):579-87.
7. Fang S, Fu Y, Du S, Wang L, Qing X, Luo X, et al. The role of the endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia in assessing gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022.
8. Du S, Yang Y, Fang S, Guo S, Xu C, Zhang P, et al. Gastric Cancer Risk of Intestinal Metaplasia Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(10):e00402.
9. Akbari M, Kardeh B, Tabrizi R, Ahmadizar F, Lankarani KB. Incidence Rate of Gastric Cancer Adenocarcinoma in Patients With Gastric Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(10).
10. Akbari M, Tabrizi R, Kardeh S, Lankarani KB. Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(7):e0219865.
11. Zhao B, Zhang J, Mei D, Luo R, Lu H, Xu H, et al. Does Helicobacter pylori Eradication Reduce the Incidence of Metachronous Gastric Cancer After Curative Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(3):235-41.
12. Chidambaram S, Sounderajah V, Maynard N, Markar SR. Evaluation of post-operative surveillance strategies for esophageal and gastric cancers: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2022;35(12):doac034.
13. Xiao S, Fan Y, Yin Z, Zhou L. Endoscopic grading of gastric atrophy on risk assessment of gastric neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(1):55-63.
14. Zhang H, Yang X, Zhang X, Huang X. The significance of endoscopic Kyoto classification of gastritis in the gastric cancer risk assessment: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(22):e33942.
15. Lin Y, Kawai S, Sasakabe T, Nagata C, Naito M, Tanaka K, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on gastric cancer incidence in the Japanese population: a systematic evidence review. *Jpn J Clin Oncol*. 2021;51(7):1158-70.
16. Choi JM, Kim SG, Choi J, Park JY, Oh S, Yang H-J, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(3):475-85.e2.

Anhang

Suchstrategien nach aggregierter Evidenz Frage 1.1

Pubmed

	Suchstrategie; 20.09.2023; 18:05 Uhr	Ergebnisse
13	Meta-Analysis, Systematic Review, English, German	250
12	#5 AND #8 AND #11	
11	#9 OR #10	
10	"Biopsy"[MeSH Terms] OR "Gastric Mucosa"[MeSH Terms]	
9	"biops*"[Title/Abstract] OR "sydney system"[Title/Abstract] OR "sydney classification"[Title/Abstract] OR "operative link"[Title/Abstract] OR "OLGIM"[Title/Abstract] OR "OLGA"[Title/Abstract] OR "gastric mucosa*"[Title/Abstract] OR ("post-operative"[Title/Abstract] AND ("care"[Title/Abstract] OR "screening"[Title/Abstract] OR "surveillance"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract])) OR "histopathology"[Title/Abstract] OR "risk assessment"[Title/Abstract]	
8	#6 OR #7	
7	"gastrectomy"[MeSH Terms] OR "gastroscoy"[MeSH Terms]	
6	"subtotal gastrectom*"[Title/Abstract] OR "endoscop*"[Title/Abstract] OR ("endoscopic"[Title/Abstract] AND ("therap*"[Title/Abstract] OR "resection*"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract])) OR "subtotal gastric resection"[Title/Abstract] OR "increased risk"[Title/Abstract] OR "curative therap*"[Title/Abstract]	
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	
4	"stomach neoplasms"[MeSH Terms] OR "gastritis, atrophic"[MeSH Terms]	
3	"post-operative recurrence"[Title/Abstract] OR "recurren*"[Title/Abstract] OR "gastritis"[Title/Abstract]	
2	("stomach"[Title/Abstract] AND ("canc*"[Title/Abstract] OR "carci*"[Title/Abstract] OR "adenocarci*"[Title/Abstract] OR "neoplas*"[Title/Abstract] OR "tumo*"[Title/Abstract] OR "lesio*"[Title/Abstract] OR "malig*"[Title/Abstract] OR "metaplas*"[Title/Abstract] OR "Metaplasia"[MeSH Terms] OR "dysplas*"[Title/Abstract] OR "atrophy"[Title/Abstract]))	
1	("gastr*"[Title/Abstract] AND ("canc*"[Title/Abstract] OR "carci*"[Title/Abstract] OR "adenocarci*"[Title/Abstract] OR "neoplas*"[Title/Abstract] OR "tumo*"[Title/Abstract] OR "lesio*"[Title/Abstract] OR "malig*"[Title/Abstract] OR "Metaplasia"[MeSH Terms] OR "metaplas*"[Title/Abstract] OR "dysplas*"[Title/Abstract] OR "atrophy"[Title/Abstract]))	

Epistemonikos

	Suchstrategie; 20.09.2023	Ergebnisse
	Systematic reviews	76
	(title:("subtotal gastrectom*" OR "endoscopic therapy" OR "endoscopic resection" OR "endoscopic treatment" OR "subtotal gastric resection" OR "gastroscoy*" OR "increased risk" OR "curative therap*") OR abstract:("subtotal gastrectom*" OR "endoscopic therapy" OR "endoscopic	

	resection" OR "endoscopic treatment" OR "subtotal gastric resection" OR "gastroscoop*" OR "increased risk" OR "curative therap*")) AND (title:(biops* OR "sydney system" OR "sydney classification" OR "operative link" OR OLGIM OR OLGA OR "gastric mucosa" OR ("post-operative" AND (care OR screening OR surveillance OR treatment)) OR histopatho* OR "risk assessment") OR abstract:(biops* OR "sydney system" OR "sydney classification" OR "operative link" OR OLGIM OR OLGA OR "gastric mucosa" OR ("post-operative" AND (care OR screening OR surveillance OR treatment)) OR histopatho* OR "risk assessment")) AND (title:(((gastr* OR stomach) AND (canc* OR carci* OR tumo* OR adenocarci* OR neoplas* OR malig* OR lesio* OR dsyplas* OR metaplas* OR atroph*)) OR recurren* OR gastritis) OR abstract:(((gastr* OR stomach) AND (canc* OR carci* OR tumo* OR adenocarci* OR neoplas* OR malig* OR lesio* OR dsyplas* OR metaplas* OR atroph*)) OR recurren* OR gastritis))	
--	---	--

Suchstrategien nach Primärstudien Frage 1.1

Pubmed

	Suchstrategie; 23.09.2023; 20:32 Uhr	Ergebnisse
13	Randomized Controlled Trial, English, German, 2015-2023	135
12	#5 AND #8 AND #11	
11	#9 OR #10	
10	"Biopsy"[MeSH Terms] OR "Gastric Mucosa"[MeSH Terms]	
9	"biops*"[Title/Abstract] OR "sydney system"[Title/Abstract] OR "sydney classification"[Title/Abstract] OR "operative link"[Title/Abstract] OR "OLGIM"[Title/Abstract] OR "OLGA"[Title/Abstract] OR "gastric mucosa*"[Title/Abstract] OR ("post-operative"[Title/Abstract] AND ("care"[Title/Abstract] OR "screening"[Title/Abstract] OR "surveillance"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract])) OR "histopathology"[Title/Abstract] OR "risk assessment"[Title/Abstract]	
8	#6 OR #7	
7	"gastrectomy"[MeSH Terms] OR "gastroscoy"[MeSH Terms]	
6	"subtotal gastrectom*"[Title/Abstract] OR "endoscop*"[Title/Abstract] OR ("endoscopic"[Title/Abstract] AND ("therap*"[Title/Abstract] OR "resection*"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract])) OR "subtotal gastric resection"[Title/Abstract] OR "increased risk"[Title/Abstract] OR "curative therap*"[Title/Abstract]	
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	
4	"stomach neoplasms"[MeSH Terms] OR "gastritis, atrophic"[MeSH Terms]	
3	"post-operative recurrence"[Title/Abstract] OR "recurren*"[Title/Abstract] OR "gastritis"[Title/Abstract]	
2	("stomach"[Title/Abstract] AND ("canc*"[Title/Abstract] OR "carci*"[Title/Abstract] OR "adenocarci*"[Title/Abstract] OR "neoplas*"[Title/Abstract] OR "tumo*"[Title/Abstract] OR "lesio*"[Title/Abstract] OR "malig*"[Title/Abstract] OR	

	"metaplas*" [Title/Abstract] OR "Metaplasia" [MeSH Terms] OR "dysplas*" [Title/Abstract] OR "atrophy" [Title/Abstract])	
1	("gastr*" [Title/Abstract] AND ("canc*" [Title/Abstract] OR "carci*" [Title/Abstract] OR "adenocarci*" [Title/Abstract] OR "neoplas*" [Title/Abstract] OR "tumo*" [Title/Abstract] OR "lesio*" [Title/Abstract] OR "malig*" [Title/Abstract] OR "Metaplasia" [MeSH Terms] OR "metaplas*" [Title/Abstract] OR "dysplas*" [Title/Abstract] OR "atrophy" [Title/Abstract]))	

Epistemonikos

	Suchstrategie 26.09.202; 18:03 Uhr	Ergebnisse
	<i>Primary studies, 2015-2023</i>	76
	(title:("subtotal gastrectom*" OR "endoscopic therapy" OR "endoscopic resection" OR "endoscopic treatment" OR "subtotal gastric resection" OR "gastroscoop*" OR "increased risk" OR "curative therap*") OR abstract:("subtotal gastrectom*" OR "endoscopic therapy" OR "endoscopic resection" OR "endoscopic treatment" OR "subtotal gastric resection" OR "gastroscoop*" OR "increased risk" OR "curative therap*")) AND (title:(biops* OR "sydney system" OR "sydney classification" OR "operative link" OR OLGIM OR OLGA OR "gastric mucosa" OR ("post-operative" AND (care OR screening OR surveillance OR treatment)) OR histopatho* OR "risk assessment") OR abstract:(biops* OR "sydney system" OR "sydney classification" OR "operative link" OR OLGIM OR OLGA OR "gastric mucosa" OR ("post-operative" AND (care OR screening OR surveillance OR treatment)) OR histopatho* OR "risk assessment")) AND (title:(((gastr* OR stomach) AND (canc* OR carci* OR tumo* OR adenocarci* OR neoplas* OR malig* OR lesio* OR dsyplas* OR metaplas* OR atroph*)) OR recurren* OR gastritis) OR abstract:(((gastr* OR stomach) AND (canc* OR carci* OR tumo* OR adenocarci* OR neoplas* OR malig* OR lesio* OR dsyplas* OR metaplas* OR atroph*)) OR recurren* OR gastritis)) AND (title:(random* OR controll* OR trial*) OR abstract:(random* OR controll* OR trial*))	

Eingeschlossene systematische Übersichten Frage 1.1

5. Ortigão R, Figueirôa G, Frazzoni L, Pimentel-Nunes P, Hassan C, Dinis-Ribeiro M, et al. Risk factors for gastric metachronous lesions after endoscopic or surgical resection: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2022;54(9):892-901.

Eingeschlossene Studien:

- Lim JH, Kim J, Kim SG. et al. Long-term clinical outcomes of endoscopic vs. surgical resection for early gastric cancer with undifferentiated histology. *Surg Endosc* 2019; 33: 3589-3599
- Nozaki I, Nasu J, Kubo Y. et al. Risk factors for metachronous gastric cancer in the remnant stomach after early cancer surgery. *World J Surg* 2010; 34: 1548-1554
- Cho CJ, Ahn JY, Jung HY. et al. The incidence and locational predilection of metachronous tumors after endoscopic resection of high-grade dysplasia and early gastric cancer. *Surg Endosc* 2016; 31: 389-397
- Abe S, Oda I, Suzuki H. et al. Long-term surveillance and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2015; 47: 1113-1118
- Han JS, Jang JS, Choi SR. et al. A study of metachronous cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1099-1104
- Iguchi M, Kato J, Yoshida T. et al. Serum pepsinogen levels can quantify the risk of development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection. *Int J Cancer* 2016; 139: 1150-1156
- Chung CS, Woo HS, Chung JW. et al. Risk factors for metachronous recurrence after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 421-426
- Yang HJ, Kim SG, Lim JH. et al. Surveillance strategy according to age after endoscopic resection of early gastric cancer. *Surg Endosc* 2017; 32: 846-854
- Nakata R, Nagami Y, Hashimoto A. et al. Successful eradication of *Helicobacter pylori* could prevent metachronous gastric cancer: a propensity matching analysis. *Digestion* 2021; 102: 236-245
- Lee HJ, Lee YJ, Lee JY. et al. Characteristics of synchronous and metachronous multiple gastric tumors after endoscopic submucosal dissection of early gastric neoplasm. *Clin Endosc* 2018; 51: 266-273
- Chung H, Kim HJ, Jung HC. et al. Statins and metachronous recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer: a nationwide Korean cohort study. *Gastric Cancer* 2020; 23: 659-666
- 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
- Sugimoto T, Yamaji Y, Sakitani K. et al. Neutrophil infiltration and the distribution of intestinal metaplasia is associated with metachronous gastric cancer following endoscopic submucosal dissection. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015; 29: 321-325
- Asada K, Nakajima T, Shimazu T. et al. Demonstration of the usefulness of epigenetic cancer risk prediction by a multicentre prospective cohort study. *Gut* 2014; 64: 388-396
- Sakuta K, Sasaki Y, Abe Y. et al. Somatic alterations and mutational burden are potential predictive factors for metachronous development of early gastric cancer. *Sci Rep* 2020; 10: 22071
- 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 Surg* 2014; 209: 1063-1068
- Sugiura J, Ida K, Fujii T et al. Multiple Early Gastric Carcinoma in Cases Treated Endoscopically. *Digestive Endoscopy* 1992; 4: 239-246
- Nasu J, Doi T, Endo H et al. Characteristics of metachronous multiple early gastric cancers after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2005; 37: 990-993

- Seo JH, Park JC, Kim YJ et al. Undifferentiated histology after endoscopic resection may predict synchronous and metachronous occurrence of early gastric cancer. *Digestion* 2010; 81: 35-42
- Kobayashi M, Narisawa R, Sato Y et al. Self-limiting risk of metachronous gastric cancers after endoscopic resection. *Dig Endosc* 2010; 22: 169-173
- Jiang X, Hiki N, Nunobe S et al. Long-term outcome and survival with laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2011; 25: 1182-1186
- Choi KS, Jung HY, Choi KD et al. EMR versus gastrectomy for intramucosal gastric cancer: comparison of long-term outcomes. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 942-948
- Matsuki A, Nashimoto A, Yabusaki H et al. Long-term clinical outcome and survival after pylorus-preserving gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 2014; 59: 2012-2015
- Kato M, Nishida T, Yamamoto K et al. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group. *Gut* 2012; 62: 1425-1432
- 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* 2011; 75: 39-46
- Bae SE, Jung HY, Kang J et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous recurrence after endoscopic resection of gastric neoplasm. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 60-67
- Park SY, Lim SO, Ki HS et al. Low pepsinogen I level predicts multiple gastric epithelial neoplasias for endoscopic resection. *Gut Liver* 2014; 8: 277-281
- Kim YI, Kook MC, Kwak HW et al. The Association Between *Helicobacter pylori* Status and Incidence of Metachronous Gastric Cancer After Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer. *Gastroenterology* 2014; 144: S328-S329
- Baek DH, Kim GH, Park DY et al. Gastric epithelial dysplasia: characteristics and long-term follow-up results after endoscopic resection according to morphological categorization. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 17
- Shin SH, Jung DH, Kim JH et al. *Helicobacter pylori* Eradication Prevents Metachronous Gastric Neoplasms after Endoscopic Resection of Gastric Dysplasia. *PLoS One* 2015; 10: e0143257
- Min BH, Kim ER, Kim KM et al. Surveillance strategy based on the incidence and patterns of recurrence after curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Endoscopy* 2015; 47: 784-793
- Ryu SJ, Kim BW, Kim BG et al. Endoscopic submucosal dissection versus surgical resection for early gastric cancer: a retrospective multicenter study on immediate and long-term outcome over 5 years. *Surg Endosc* 2016; 30: 5283-5289
- Ami R, Hatta W, Iijima K et al. Factors Associated With Metachronous Gastric Cancer Development After Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer. *J Clin Gastroenterol* 2016; 51: 494-499
- Hahn KY, Park JC, Kim EH et al. Incidence and impact of scheduled endoscopic surveillance on recurrence after curative endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 628-638.e621
- Yoon SB, Park JM, Lim CH et al. Incidence of gastric cancer after endoscopic resection of gastric adenoma. *Gastrointest Endosc* 2015; 83: 1176-1183
- Hasatani K, Doyama H, Nakanishi H et al. Endoscopic surveillance according to the state of *helicobacter pylori* infection following endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer : A multicenter retrospective study by the esd hp study group, jeps hokuriku branch. *Gastroenterological Endoscopy* 2016; 58: 1404-1412

- Choi JM, Kim SG, Kim J et al. Clinical implications of pre-existing adenoma in endoscopically resected early gastric cancers. *PLoS One* 2017; 12: e0178419
- Chang JY, Shim KN, Tae CH et al. Comparison of clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection and surgery in the treatment of early gastric cancer: A single-institute study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7210
- Kim TS, Min BH, Kim KM et al. Endoscopic submucosal dissection for papillary adenocarcinoma of the stomach: low curative resection rate but favorable long-term outcomes after curative resection. *Gastric Cancer* 2018; 22: 363-368
- Brito-Gonçalves G, Libânio D, Marcos P et al. Clinicopathologic Characteristics of Patients with Gastric Superficial Neoplasia and Risk Factors for Multiple Lesions after Endoscopic Submucosal Dissection in a Western Country. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology* 2019, DOI:
- Okada K, Suzuki S, Naito S et al. Incidence of metachronous gastric cancer in patients whose primary gastric neoplasms were discovered after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 1152-1159.e1151
- Kim YI, Park JY, Kim BJ et al. Risk of metachronous gastric neoplasm occurrence during intermediate-term follow-up period after endoscopic submucosal dissection for gastric dysplasia. *Sci Rep* 2020; 10: 6747
- Ishioka M, Yoshio T, Miyamoto Y et al. Incidence of metachronous cancer after endoscopic submucosal dissection: a comparison between undifferentiated-type and differentiated-type early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2020, DOI: 10.1016/j.gie.2020.06.067:
- Uemura N, Mukai T, Okamoto S et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639-642
- 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
- Kim YI, Kim YW, Choi IJ et al. Long-term survival after endoscopic resection versus surgery in early gastric cancers. *Endoscopy* 2015; 47: 293-301
- Yoon H, Kim N, Shin CM et al. Risk Factors for Metachronous Gastric Neoplasms in Patients Who Underwent Endoscopic Resection of a Gastric Neoplasm. *Gut Liver* 2016; 10: 228-236
- Kwon Y, Jeon S, Nam S et al. *Helicobacter pylori* infection and serum level of pepsinogen are associated with the risk of metachronous gastric neoplasm after endoscopic resection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 758-767
- Watari J, Moriichi K, Tanabe H et al. Biomarkers predicting development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection: an analysis of molecular pathology of *Helicobacter pylori* eradication. *Int J Cancer* 2012; 130: 2349-2358
- Choi IJ, Kook MC, Kim YI et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1085-1095
- Choi JM, Kim SG, Choi J et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 475-485.e472
- Cho JH, Cha SW, Kim HG et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a comparison study to surgery using propensity score-matched analysis. *Surg Endosc* 2015; 30: 3762-3773

6. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2018;21(4):579-87.
Eingeschlossene Studien:

- Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, van Dekken H, Meijer J, van Grieken NC, Kuipers EJ. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(7):1150–8.
- Rugge M, de Boni M, Pennelli G, de Bona M, Giacomelli L, Fassan M, Basso D, Plebani M, Graham DY. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinicopathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1104–11.
- Satoh K, Osawa H, Yoshizawa M, Nakano H, Hirasawa T, Kihira K, Sugano K. Assessment of atrophic gastritis using the OLGA system. *Helicobacter.* 2008;13(3):225–9.
- Choi I, Cho S, Kook M, Kim C, Lee J. Validation of gastritis OLGA-staging system for gastric cancer risk in a region of high prevalence: a case-control study. *Helicobacter.* 2012;17:76.
- Cho SJ, Choi IJ, Kook MC, Nam BH, Kim CG, Lee JY, Ryu KW, Kim YW. Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(10):1292–302.
- Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Abe H, Sato R, Ogawa R, Mizukami K, Shiota S, Nakagawa Y, Soma W, Arita T, Fujioka T. Histological characteristics of gastric mucosa prior to *Helicobacter pylori* eradication may predict gastric cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(11):1249–56.
- Tsai YC, Hsiao WH, Yang HB, Cheng HC, Chang WL, Lu CC, Sheu BS. The corpus-predominant gastritis index may serve as an early marker of *Helicobacter pylori*-infected patients at risk of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(10):969–78.
- Zhou Y, Li HY, Zhang JJ, Chen XY, Ge ZZ, Li XB. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(13):3670–8.

7. Fang S, Fu Y, Du S, Wang L, Qing X, Luo X, et al. The role of the endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia in assessing gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022.

Eingeschlossene Studien:

- Castro R, Rodriguez M, Libânio D, Esposito G, Pita I, Patita M. Reliability and accuracy of blue light imaging for staging of intestinal metaplasia in the stomach. *Scand J Gastroenterol* (2019) 54(11):1301–05. doi: 10.1055/s-0039-1681615
- Esposito G, Pimentel-Nunes P, Angeletti S, Castro R, Libânio D, Galli G, et al.. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy* (2019) 51(6):515–21. doi: 10.1055/a-0808-3186
- Kawamura M, Uedo N, Koike T, Kanesaka T, Hatta W, Ogata Y, et al.. Kyoto Classification risk scoring system and endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia for gastric cancer: Multicenter observation study in Japan. *Digest Endosc* (2022) 34(3):508–16. doi: 10.1111/den.14114
- Marcos P, Brito-Gonçalves G, Libânio D, Pita I, Castro R, Sá I, et al.. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia on risk assessment for early gastric neoplasia: can we replace histology assessment also in the West? *Gut* (2020) 69(10):1762–8. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320091
- Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, Abrantes D, Coimbra M, Esposito G, et al.. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy* (2016) 48(8):723–30. doi: 10.1055/s-0042-108435
- Zhang G, Zheng J, Zheng L, Yu S, Jiang C, Lin W, et al.. Gastric intestinal metaplasia assessment between linked color imaging based on endoscopy and pathology. *Scandinavian J Gastroenterol* (2021) 56(1):103–10. doi: 10.1080/00365521.2020.1849385
- Zheng J, Zhang G, Gao C, Xu G, Lin W, Jiang C, et al.. Linked color imaging-based endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia and histological gastritis staging in the assessment of gastric cancer risk. *Scandinavian J Gastroenterol* (2022) 14:1–7. doi: 10.1080/00365521.2022.2085061

8. Du S, Yang Y, Fang S, Guo S, Xu C, Zhang P, et al. Gastric Cancer Risk of Intestinal Metaplasia Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(10):e00402.

Eingeschlossene Studien:

- Ramesar KC, Sanders DS, Hopwood D. Limited value of type III intestinal metaplasia in predicting risk of gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 1987;40:1287–90.
- Sossai P, Barbazza R. Intestinal metaplasia and dysplasia in gastric ulcer and its tissue repair. *Am J Gastroenterol* 1990;85:829–32.
- Silva S, Filipe MI, Pinho A. Variants of intestinal metaplasia in the evolution of chronic atrophic gastritis and gastric ulcer. A follow up study. *Gut* 1990;31:1097–104.
- Fang DC, Liu WW. Subtypes of intestinal metaplasia and gastric carcinoma. A clinicoendoscopic follow-up of 112 cases. *Chin Med J (Engl)* 1991;104:467–71.
- Filipe MI, Muñoz N, Matko I, et al.. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: A cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994;57:324–9.
- Sun Y, Li ZW, Feng GS, et al.. Long-term follow-up study on gastric intestinal metaplasia subtype and its relation to expression of P53, Bcl-2 and PCNA. *Chin J Cancer Res* 2009;21:272–7.
- González CA, Pardo ML, Liso JM, et al.. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: A long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Int J Cancer* 2010;127:2654–60.
- González CA, Sanz-Anquela JM, Companioni O, et al.. Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: Results of the Spanish follow-up multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:953–8.
- Pittayanon R, Rerknimitr R, Klaikaew N, et al.. The risk of gastric cancer in patients with gastric intestinal metaplasia in 5-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:40–5.
- Chapelle N, Péron M, Quénehervé L, et al.. Long-term follow-up of gastric precancerous lesions in a low GC incidence area. *Clin Transl Gastroenterol* 2020;11:e00237.
- Piazuolo MB, Bravo LE, Mera RM, et al.. The Colombian chemoprevention trial: 20-year follow-up of a cohort of patients with gastric precancerous lesions. *Gastroenterology* 2021;160:1106–17.e3.
- Lee JWJ, Zhu F, Srivastava S, et al.. Severity of gastric intestinal metaplasia predicts the risk of gastric cancer: A prospective multicentre cohort study (GCEP). *Gut* 2021. [Epub ahead of print May 11, 2021].

9. Akbari M, Kardeh B, Tabrizi R, Ahmadizar F, Lankarani KB. Incidence Rate of Gastric Cancer Adenocarcinoma in Patients With Gastric Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(10).

Eingeschlossene Studien:

- Song H, Ekheden IG, Zheng Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ*. 2015;351:h3867.
- Gonzalez CA, Sanz-Anquela JM, Companioni O, et al. Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:953–958.
- de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA, et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions. *Helicobacter*. 2010;15:259–264.
- Li D, Bautista MC, Jiang SF, et al. Risks and predictors of gastric adenocarcinoma in patients with gastric intestinal metaplasia and dysplasia: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1104–1113.

- Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res.* 1990;50:4737–4740.
- Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, et al. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut.* 2002;50:378–381.
- Kokkola A, Haapiainen R, Laxen F, et al. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow up study. *J Clin Pathol.* 1996;49: 979–984.
- Rugge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. *Gastroenterology.* 1994;107:1288–1296.
- den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, et al. Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions. *Gut.* 2018;68:585–593.
- Dinis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol.* 2004;57:177–182.
- You WC, Li JY, Blot WJ, et al. Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer. *Int J Cancer.* 1999;83:615–619.
- de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology.* 2008;134:945–952.
- Tava F, Luinetti O, Ghigna MR, et al. Type or extension of intestinal metaplasia and immature/atypical “indefinite-for-dysplasia” lesions as predictors of gastric neoplasia. *Hum Pathol.* 2006;37:1489–1497.
- Lin CK, Lai KH, Lo GH, et al. Cathepsin E and subtypes of intestinal metaplasia in carcinogenesis of the human stomach. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2001;64:331–336.
- Kuipers EJ, Uytendael AM, Pena AS, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet.* 1995;345: 1525–1528.
- Zhou J, Fan X, Chen N, et al. Identification of CEACAM5 as a biomarker for prewarning and prognosis in gastric cancer. *J Histochem Cytochem.* 2015;63:922–930.
- Farinati F, Rugge M, Di Mario F, et al. Early and advanced gastric cancer in the follow-up of moderate and severe gastric dysplasia patients. A prospective study. *Endoscopy.* 1993;25: 261–264.
- Del Corral MJC, Pardo-Mindan FJ, Razquin S, et al. Risk of cancer in patients with gastric dysplasia follow-up study of 67 patients. *Cancer.* 1990;65:2078–2085.
- Lansdown M, Quirke P, Dixon M, et al. High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker for gastric carcinoma. *Gut.* 1990;31:977–983.
- Baek DH, Kim GH, Lee BE, et al. Gastric epithelial dysplasia: characteristics and long-term follow-up results after endoscopic resection according to morphological categorization. *BMC gastroenterol.* 2015;15:17.
- Park SY, Jeon SW, Jung MK, et al. Long-term follow-up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:966–970.
- Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, et al. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. *Endoscopy.* 2004;36: 390–396.
- Bearzi I, Brancorsini D, Santinelli A, et al. Gastric dysplasia: a ten-year follow-up study. *Pathol Res Pract.* 1994;190:61–68.
- Rugge M, Baffa R, Farinati F, et al. Epithelial dysplasia in atrophic gastritis. Bioptical follow-up study. *Ital J Gastroenterol.* 1991;23:70–73.
- Farinati F, Cardin F, Di Mario F, et al. Follow-up in gastric dysplasia patients. *Am J Surg Pathol.* 1989;13:173–174.
- Di Gregorio C, Morandi P, Fante R, et al. Gastric dysplasia. A follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:1714–1719.
- Saraga E-P, Gardiol D, Costa J. Gastric dysplasia. A histological follow-up study. *Am J Surg Pathol.* 1987;11:788–796.
- Wong BC, Zhang L, Ma JL, et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication on precancerous gastric lesions. *Gut.* 2012;61:812–818.

- 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.
 - Mera RM, Bravo LE, Camargo MC, et al. Dynamics of Helicobacter pylori infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. Gut. 2018;67:1239–1246.
10. Akbari M, Tabrizi R, Kardeh S, Lankarani KB. Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2019;14(7):e0219865.
- Eingeschlossene Studien:
- Gonzalez CA, Sanz-Anquela JM, Companioni O, Bonet C, Berdasco M, Lopez C, et al. Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study. Journal of gastroenterology and hepatology. 2016;31(5):953–8. Epub 2015/12/03. 10.1111/jgh.13249 .
 - Inoue M, Tajima K, Matsuura A, Suzuki T, Nakamura T, Ohashi K, et al. Severity of chronic atrophic gastritis and subsequent gastric cancer occurrence: a 10-year prospective cohort study in Japan. Cancer Lett. 2000;161(1):105–12. Epub 2000/11/18. S0304-3835(00)00603-0 [pii].
 - Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyren O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. BMJ. 2015;351:h3867 Epub 2015/07/29. 10.1136/bmj.h3867
 - Tatsuta M, Iishi H, Nakaizumi A, Okuda S, Taniguchi H, Hiyama T, et al. Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer. Int J Cancer. 1993;53(1):70–4. Epub 1993/01/02. 10.1002/ijc.2910530114 .
 - Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. Gut. 2004;53(9):1244–9. Epub 2004/08/13. 10.1136/gut.2003.034629 53/9/1244 [pii].
 - Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fontham E, Zarama G, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. Cancer Res. 1990;50(15):4737–40. Epub 1990/08/01.
 - Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. Gut. 2002;50(3):378–81. Epub 2002/02/13. 10.1136/gut.50.3.378
 - Mera RM, Bravo LE, Camargo MC, Bravo JC, Delgado AG, Romero-Gallo J, et al. Dynamics of Helicobacter pylori infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. Gut. 2018;67(7):1239–46. Epub 2017/06/26. gutjnl-2016-311685 [pii] 10.1136/gutjnl-2016-311685
 - Miki K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-Helicobacter pylori IgG antibody and serum pepsinogen levels—"ABC method". Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2011;87(7):405–14. Epub 2011/07/26. JST.JSTAGE/pjab/87.405 [pii]. 10.2183/pjab.87.405
 - Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, 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):764–8. Epub 2005/05/13. 54/6/764 [pii] 10.1136/gut.2004.055400
 - Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mugitani K, Iwane M, Nakamura H, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer. Int J Cancer. 2004;109(1):138–43. Epub 2004/01/22. 10.1002/ijc.11680
 - Filipe MI, Munoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Jutersek A, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. Int J Cancer. 1994;57(3):324–9. Epub 1994/05/01. 10.1002/ijc.2910570306
 - Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, Dawson PA, Fabiani B, Chauveinc P, et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a

prospective study from three centres. *Gut*. 1985;26(12):1319–26. Epub 1985/12/01. 10.1136/gut.26.12.1319

- den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, Capelle LG, Tang TJ, Anten MP, et al. Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions. *Gut*. 2018. Epub 2018/06/08. gutjnl-2017-314498 [pii] 10.1136/gutjnl-2017-314498
- Dinis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, Guilherme M, Barbosa J, Lomba-Viana H, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol*. 2004;57(2):177–82. Epub 2004/01/30. 10.1136/jcp.2003.11270
- Pittayanon R, Rerknimitr R, Klaikaew N, Sanpavat A, Chaithongrat S, Mahachai V, et al. The risk of gastric cancer in patients with gastric intestinal metaplasia in 5-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(1):40–5. Epub 2017/04/28. 10.1111/apt.14082
- Take S, Mizuno M, Ishiki K, Hamada F, Yoshida T, Yokota K, et al. Seventeen-year effects of eradicating *Helicobacter pylori* on the prevention of gastric cancer in patients with peptic ulcer; a prospective cohort study. *J Gastroenterol*. 2015;50(6):638–44. Epub 2014/10/30. 10.1007/s00535-014-1004-5
- Ihamaki T, Kekki M, Sipponen P, Siurala M. The sequelae and course of chronic gastritis during a 30- to 34-year bioptic follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 1985;20(4):485–91. Epub 1985/05/01.
- Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, Hayakawa Y, Yamada A, Ushiku T, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointestinal endoscopy*. 2016;84(4):618–24. Epub 2016/03/21. S0016-5107(16)01053-1 [pii] 10.1016/j.gie.2016.03.791
- Shichijo S, Hirata Y, Sakitani K, Yamamoto S, Serizawa T, Niikura R, et al. Distribution of intestinal metaplasia as a predictor of gastric cancer development. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2015;30(8):1260–4. Epub 2015/03/18. 10.1111/jgh.12946
- Lahner E, Bordi C, Cattaruzza MS, Iannoni C, Milione M, Delle Fave G, et al. Long-term follow-up in atrophic body gastritis patients: atrophy and intestinal metaplasia are persistent lesions irrespective of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(5):471–81. Epub 2005/09/01. APT2582 [pii] 10.1111/j.1365-2036.2005.02582.x
- You WC, Li JY, Blot WJ, Chang YS, Jin ML, Gail MH, et al. Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer. *Int J Cancer*. 1999;83(5):615–9. Epub 1999/10/16. 10.1002/(sici)1097-0215(19991126)83:5<615::aid-ijc8>3.0.co;2-l [pii]
- Toyoshima O, Yamaji Y, Yoshida S, Matsumoto S, Yamashita H, Kanazawa T, et al. Endoscopic gastric atrophy is strongly associated with gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Surg Endosc*. 2017;31(5):2140–8. Epub 2016/09/09. 10.1007/s00464-016-5211-4 [pii]
- Sakitani K, Hirata Y, Suzuki N, Shichijo S, Yanai A, Serizawa T, et al. Gastric cancer diagnosed after *Helicobacter pylori* eradication in diabetes mellitus patients. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:143 Epub 2015/10/22. 10.1186/s12876-015-0377-0 [pii]
- Take S, Mizuno M, Ishiki K, Yoshida T, Ohara N, Yokota K, et al. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol*. 2011;46(3):318–24. Epub 2010/11/26. 10.1007/s00535-010-0347-9
- de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134(4):945–52. Epub 2008/04/09. S0016-5085(08)00177-7 [pii] 10.1053/j.gastro.2008.01.071
- Mizuno S, Miki I, Ishida T, Yoshida M, Onoyama M, Azuma T, et al. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2010;55(11):3132–7. Epub 2010/03/06. 10.1007/s10620-010-1154-0
- Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter*

pylori eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol.* 2007;42 Suppl 17:21–7. Epub 2007/01/24. 10.1007/s00535-006-1924-9

- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *New England Journal of Medicine.* 2001;345(11):784–9. 10.1056/NEJMoa001999
- Yanaoka K, Oka M, Ohata H, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer.* 2009;125(11):2697–703. Epub 2009/07/18. 10.1002/ijc.24591
- Gonzalez CA, Pardo ML, Liso JM, Alonso P, Bonet C, Garcia RM, et al. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Int J Cancer.* 2010;127(11):2654–60. Epub 2010/02/24. 10.1002/ijc.25273
- El-Zimaity HM, Ramchatesingh J, Saeed MA, Graham DY. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. *J Clin Pathol.* 2001;54(9):679–83. Epub 2001/09/05. 10.1136/jcp.54.9.679
- Lin CK, Lai KH, Lo GH, Cheng JS, Hsu PI, Mok KT, et al. Cathepsin E and subtypes of intestinal metaplasia in carcinogenesis of the human stomach. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2001;64(6):331–6. Epub 2001/09/06.
- Ramesar KC, Sanders DS, Hopwood D. Limited value of type III intestinal metaplasia in predicting risk of gastric carcinoma. *J Clin Pathol.* 1987;40(11):1287–90. Epub 1987/11/01. 10.1136/jcp.40.11.1287
- Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet.* 1995;345(8964):1525–8. Epub 1995/06/17. S0140-6736(95)91084-0 [pii]. 10.1016/s0140-6736(95)91084-0
- Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology.* 2000;118(4):661–9. Epub 2000/03/29. S0016508500612507 [pii]. 10.1016/s0016-5085(00)70135-1
- Testoni PA, Masci E, Marchi R, Guslandi M, Ronchi G, Tittobello A. Gastric cancer in chronic atrophic gastritis. Associated gastric ulcer adds no further risk. *J Clin Gastroenterol.* 1987;9(3):298–302. Epub 1987/06/01.
- Sun Y, Li Z-W, Feng G-S, Li J-Y. Long-term follow-up study on gastric intestinal metaplasia subtype and its relation to expression of P53, Bcl-2 and PCNA. *Chinese Journal of Cancer Research.* 2009;21(4):272.
- Kokkola A, Sipponen P, Rautelin H, Harkonen M, Kosunen TU, Haapiainen R, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(3):515–20. Epub 2002/03/06. 1214 [pii].
- Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(2):187–94. Epub 2004/01/15. 10.1001/jama.291.2.187 291/2/187 [pii].
- Wong BC, Zhang L, Ma JL, Pan KF, Li JY, Shen L, et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication on precancerous gastric lesions. *Gut.* 2012;61(6):812–8. Epub 2011/09/16. gutjnl-2011-300154 [pii] 10.1136/gutjnl-2011-300154
- Lahner E, Esposito G, Pillozzi E, Purchiaroni F, Corleto VD, Di Giulio E, et al. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(7):856–65. Epub 2015/02/04. 10.3109/00365521.2015.1010570 .
- Siurala M, Lehtola J, Ihamaki T. Atrophic gastritis and its sequelae. Results of 19–23 years' follow-up examinations. *Scand J Gastroenterol.* 1974;9(5):441–6. Epub 1974/01/01.
- Takata S, Ito M, Yoshihara M, Tanaka S, Imagawa S, Haruma K, et al. Host factors contributing to the discovery of gastric cancer after successful eradication therapy of *Helicobacter pylori*: preliminary report. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2007;22(4):571–6. Epub 2007/03/23. JGH4776 [pii] 10.1111/j.1440-1746.2006.04776.x

- Vannella L, Lahner E, Osborn J, Bordi C, Miglione M, Delle Fave G, et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(9):1042–50. Epub 2010/02/24. APT4268 [pii] 10.1111/j.1365-2036.2010.04268.x .
- Bleibel W, Frye J, Gomez J, Sauer B, Shami V, Wang A, editors. Intestinal Metaplasia of the stomach is associated with an increased risk of gastric cancer in a western population. *AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY*; 2013: NATURE PUBLISHING GROUP 75 VARICK ST, 9TH FLR, NEW YORK, NY 10013–1917 USA.
- de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA, Ter Borg F, van Grieken NC, Meijer GA, et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions. *Helicobacter.* 2010;15(4):259–64. Epub 2010/07/17. HEL760 [pii] 10.1111/j.1523-5378.2010.00760.x .
- Kim N, Park RY, Cho SI, Lim SH, Lee KH, Lee W, et al. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(5):448–54. Epub 2008/03/18. 10.1097/MCG.0b013e318046eac3 .
- Li D, Bautista MC, Jiang SF, Daryani P, Brackett M, Armstrong MA, et al. Risks and Predictors of Gastric Adenocarcinoma in Patients with Gastric Intestinal Metaplasia and Dysplasia: A Population-Based Study. *The American journal of gastroenterology.* 2016;111(8):1104–13. Epub 2016/05/18. ajg2016188 [pii] 10.1038/ajg.2016.188 .
- Reddy KM, Chang JI, Shi JM, Wu BU. Risk of gastric cancer among patients with intestinal metaplasia of the stomach in a US integrated health care system. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2016;14(10):1420–5. 10.1016/j.cgh.2016.05.045
- Zhang L, Liu Y, You P, Feng G. Occurrence of gastric cancer in patients with atrophic gastritis during long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(7):843–8. Epub 2018/06/19. 10.1080/00365521.2018.1477987 .
- Song JH, Kim SG, Jin EH, Lim JH, Yang SY. Risk Factors for Gastric Tumorigenesis in Underlying Gastric Mucosal Atrophy. *Gut Liver.* 2017;11(5):612–9. Epub 2017/05/23. gnl16488 [pii] 10.5009/gnl16488
- Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut.* 1991;32(10):1110–3. Epub 1991/10/01. 10.1136/gut.32.10.1110
- Gomez JM, Patrie JT, Bleibel W, Frye JW, Sauer BG, Shami VM, et al. Gastric intestinal metaplasia is associated with gastric dysplasia but is inversely correlated with esophageal dysplasia. *World journal of gastrointestinal endoscopy.* 2017;9(2):61–9. Epub 2017/03/03. 10.4253/wjge.v9.i2.61
- Walker IR, Strickland RG, Ungar B, Mackay IR. Simple atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gut.* 1971;12(11):906–11. Epub 1971/11/01. 10.1136/gut.12.11.906
- Ectors N, Dixon MF. The prognostic value of sulphomucin positive intestinal metaplasia in the development of gastric cancer. *Histopathology.* 1986;10(12):1271–7. Epub 1986/12/01. .
- Kamada T, Hata J, Sugiu K, Kusunoki H, Ito M, Tanaka S, et al. Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori*: results from a 9-year prospective follow-up study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(9):1121–6. Epub 2005/04/28. APT2459 [pii] 10.1111/j.1365-2036.2005.02459.x .
- Tava F, Luinetti O, Ghigna MR, Alvisi C, Perego M, Trespi E, et al. Type or extension of intestinal metaplasia and immature/atypical "indefinite-for-dysplasia" lesions as predictors of gastric neoplasia. *Hum Pathol.* 2006;37(11):1489–97. Epub 2006/09/05. S0046-8177(06)00321-2 [pii] 10.1016/j.humpath.2006.05.012 .
- Cheli R, Santi L, Ciancamerla G, Canciani G. A clinical and statistical follow-up study of atrophic gastritis. *Am J Dig Dis.* 1973;18(12):1061–5. Epub 1973/12/01. .
- Siurala M, Varis K, Wiljasalo M. Studies of patients with atrophic gastritis: a 10-15-year follow-up. *Scand J Gastroenterol.* 1966;1(1):40–8. Epub 1966/01/01. .

- Siurala M, Seppala K. Atrophic gastritis as a possible precursor of gastric carcinoma and pernicious anemia. Results of follow-up examinations. *Acta Med Scand.* 1960;166:455–74. Epub 1960/05/05. .
- Aste H, Avandano S, Medina L, Duclos J. Follow-up studies of 36 patients with atrophic gastritis. *Journal of Gastroenterology.* 1973;8(2):111–4.
- Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihamaki T, Siurala M. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(6):546–50. Epub 1996/06/01. .
- Zhou J, Fan X, Chen N, Zhou F, Dong J, Nie Y, et al. Identification of CEACAM5 as a Biomarker for Prewarning and Prognosis in Gastric Cancer. *J Histochem Cytochem.* 2015;63(12):922–30. Epub 2015/09/17. 0022155415609098 [pii] 10.1369/0022155415609098
- Siurala M, Vuorinen Y, Seppälä K. Follow-up Studies of Patients with Atrophic Gastritis. *Acta Medica Scandinavica.* 1961;170(2):151–5.
- Vohlonen I, Pukkala E, Malila N, Harkonen M, Hakama M, Koistinen V, et al. Risk of gastric cancer in *Helicobacter pylori* infection in a 15-year follow-up. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(10):1159–64. Epub 2016/06/25. 10.1080/00365521.2016.1183225
- Adgey C, Layard B, Larkin C, editors. Follow up of gastric intestinal metaplasia. *IRISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE*; 2014: SPRINGER LONDON LTD 236 GRAYS INN RD, 6TH FLOOR, LONDON WC1X 8HL, ENGLAND.

Ausgeschlossene Veröffentlichungen Frage 1.1

Andere Intervention

17. Bai T, Zhang L, Sharma S, Jiang YD, Xia J, Wang H, Qian W, Song J, Hou XH. Diagnostic performance of confocal laser endomicroscopy for atrophy and gastric intestinal metaplasia: A meta-analysis. *J Dig Dis.* 2017 May;18(5):273-282. doi: 10.1111/1751-2980.12470. PMID: 28342261.
18. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, Yaghoobi M, Gurusamy KS. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 15;3(3):CD012080. doi: 10.1002/14651858.CD012080.pub2. PMID: 29543326; PMCID: PMC6513531.
19. Cardoso R, Coburn NG, Seevaratnam R, Mahar A, Helyer L, Law C, Singh S. A systematic review of patient surveillance after curative gastrectomy for gastric cancer: a brief review. *Gastric Cancer.* 2012 Sep;15 Suppl 1:S164-7. doi: 10.1007/s10120-012-0142-9. Epub 2012 Mar 2. PMID: 22382929.
20. Chidambaram S, Sounderajah V, Maynard N, Markar SR. Evaluation of post-operative surveillance strategies for esophageal and gastric cancers: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2022 Dec 14;35(12):doac034. doi: 10.1093/dote/doac034. PMID: 35788834; PMCID: PMC9753041.
21. Kotelevets SM, Chekh SA. Screening, Monitoring, and Treatment of Precancerous Atrophic Gastritis in the Prospective Study for Seven Years. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020 Feb 1;21(2):331-336. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.2.331. PMID: 32102507; PMCID: PMC7332137.
22. Lopes C, Chaves J, Ortigão R, Dinis-Ribeiro M, Pereira C. Gastric cancer detection by non-blood-based liquid biopsies: A systematic review looking into the last decade of research. *United European Gastroenterol J.* 2023 Feb;11(1):114-130. doi: 10.1002/ueg2.12328. Epub 2022 Dec 3. PMID: 36461757; PMCID: PMC9892482.
23. Pormohammad A, Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Nasiri MJ, Dabiri H, Hashemi A. Risk of gastric cancer in association with *Helicobacter pylori* different virulence factors: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog.* 2018 May;118:214-219. doi: 10.1016/j.micpath.2018.03.004. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29510208.
24. Yamamoto Y, Yoshida N, Yano T, Horimatsu T, Uedo N, Kawata N, Kanzaki H, Hori S, Yao K, Abe S, Katada C, Yokoi C, Ohata K, Doyama H, Yoshimura K, Ishikawa H, Muto M. Assessment of

- Outcomes From 1-Year Surveillance After Detection of Early Gastric Cancer Among Patients at High Risk in Japan. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2227667. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.27667. PMID: 35984658; PMCID: PMC9391963.
25. Yoshida N, Doyama H, Yano T, Horimatsu T, Uedo N, Yamamoto Y, Kakushima N, Kanzaki H, Hori S, Yao K, Oda I, Katada C, Yokoi C, Ohata K, Yoshimura K, Ishikawa H, Muto M. Early gastric cancer detection in high-risk patients: a multicentre randomised controlled trial on the effect of second-generation narrow band imaging. *Gut*. 2021 Jan;70(1):67-75. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319631. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32241898; PMCID: PMC7788198.
 26. Xiao S, Fan Y, Yin Z, Zhou L. Endoscopic grading of gastric atrophy on risk assessment of gastric neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;36(1):55-63. doi: 10.1111/jgh.15177. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32656803.
 27. Zhang H, Yang X, Zhang X, Huang X. The significance of endoscopic Kyoto classification of gastritis in the gastric cancer risk assessment: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jun 2;102(22):e33942. doi: 10.1097/MD.00000000000033942. PMID: 37266615; PMCID: PMC10238015.

Andere Histologie

28. Dhaliwal A, Kolli S, Dhindsa BS, Devani K, Ramai D, Sayles H, Rangray R, Bhat I, Singh S, Adler DG. Clinical efficacy and safety of mucosal incision-assisted biopsy for the diagnosis of upper gastrointestinal subepithelial tumors: A systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2020 Mar-Apr;33(2):155-161. doi: 10.20524/aog.2020.0460. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32127736; PMCID: PMC7049234.
29. Dhaliwal A, Kolli S, Dhindsa BS, Mashiana HS, Bhogal N, Bhat I, Singh S, Adler DG. Diagnostic yield of deep biopsy via endoscopic submucosal dissection for the diagnosis of upper gastrointestinal subepithelial tumors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2020 Jan-Feb;33(1):30-37. doi: 10.20524/aog.2019.0444. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31892795; PMCID: PMC6928476.
30. Giri S, Afzalpurkar S, Angadi S, Sundaram S. Mucosal incision-assisted biopsy versus endoscopic ultrasound-assisted tissue acquisition for subepithelial lesions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endosc*. 2022 Sep;55(5):615-625. doi: 10.5946/ce.2022.133. Epub 2022 Aug 4. PMID: 36205045; PMCID: PMC9539302.

Künstliche Intelligenz zur Beurteilung

31. Arai J, Aoki T, Sato M, Niikura R, Suzuki N, Ishibashi R, Tsuji Y, Yamada A, Hirata Y, Ushiku T, Hayakawa Y, Fujishiro M. Machine learning-based personalized prediction of gastric cancer incidence using the endoscopic and histologic findings at the initial endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2022 May;95(5):864-872. doi: 10.1016/j.gie.2021.12.033. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34998795.
32. Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Artificial Intelligence for the Prediction of Helicobacter Pylori Infection in Endoscopic Images: Systematic Review and Meta-Analysis Of Diagnostic Test Accuracy. *J Med Internet Res*. 2020 Sep 16;22(9):e21983. doi: 10.2196/21983. PMID: 32936088; PMCID: PMC7527948.
33. Gong EJ, Bang CS, Lee JJ, Baik GH, Lim H, Jeong JH, Choi SW, Cho J, Kim DY, Lee KB, Shin SI, Sigmund D, Moon BI, Park SC, Lee SH, Bang KB, Son DS. Deep learning-based clinical decision support system for gastric neoplasms in real-time endoscopy: development and validation study. *Endoscopy*. 2023 Aug;55(8):701-708. doi: 10.1055/a-2031-0691. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36754065.
34. Sy-Janairo MLL, Janairo JIB. Non-endoscopic Applications of Machine Learning in Gastric Cancer: A Systematic Review. *J Gastrointest Cancer*. 2023 Jul 21. doi: 10.1007/s12029-023-00960-1. Epub ahead of print. PMID: 37477782.

35. Wu L, Shang R, Sharma P, Zhou W, Liu J, Yao L, Dong Z, Yuan J, Zeng Z, Yu Y, He C, Xiong Q, Li Y, Deng Y, Cao Z, Huang C, Zhou R, Li H, Hu G, Chen Y, Wang Y, He X, Zhu Y, Yu H. Effect of a deep learning-based system on the miss rate of gastric neoplasms during upper gastrointestinal endoscopy: a single-centre, tandem, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Sep;6(9):700-708. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00216-8. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34297944.

Doppelung in Studien

36. Spence AD, Cardwell CR, McMenamin ÚC, Hicks BM, Johnston BT, Murray LJ, Coleman HG. Adenocarcinoma risk in gastric atrophy and intestinal metaplasia: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2017 Dec 11;17(1):157. doi: 10.1186/s12876-017-0708-4. PMID: 29228909; PMCID: PMC5725642.
37. Wei, N., et al. "From part to whole, operative link on to endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia, pathology to endoscopy: gastric intestinal metaplasia graded by endoscopy."

Andere Endpunkte

38. Kalach N, Zrinjka M, Bontems P, Kori M, Homan M, Cabral J, Casswall T, Chong S, Cilleruelo ML, Faraci S, Megraud F, Papadopoulou A, Pehlivanoglu E, Raymond J, Rea F, Maria R, Roma E, Tavares M, Ugras M, Urbonas V, Urruzuno P, Gosset P, Creusy C, Delebarre M, Verdun S; on behalf the ESPGHAN-Helicobacter pylori Special Interest Group (ESPGHAN- H. pylori-SIG). Systematic Review and Meta-analysis of Histological Gastric Biopsy Aspects According to the Updated Sydney System in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Jan 1;74(1):13-19. doi: 10.1097/MPG.0000000000003259. PMID: 34338237.
39. Kamran U, Abbasi A, Umar N, Tahir I, Brookes MJ, Rutter M, McCord M, Adderley NJ, Dretzke J, Trudgill N. Umbrella systematic review of potential quality indicators for the detection of dysplasia and cancer at upper gastrointestinal endoscopy. *Endosc Int Open*. 2023 Sep 15;11(9):E835-E848. doi: 10.1055/a-2117-8621. PMID: 37719799; PMCID: PMC10504040.
40. Pimenta-Melo AR, Monteiro-Soares M, Libânio D, Dinis-Ribeiro M. Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Sep;28(9):1041-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000000657. PMID: 27148773.
41. Wang JE, Kim SE, Lee BE, Park S, Hwang JH, Huang RJ. The risk of diffuse-type gastric cancer following diagnosis with gastric precancerous lesions: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2022 Feb;33(2):183-191. doi: 10.1007/s10552-021-01522-1. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34797436; PMCID: PMC8776597.
42. Zhao G, Xue M, Hu Y, Lai S, Chen S, Wang L. How Commonly Is the Diagnosis of Gastric Low Grade Dysplasia Upgraded following Endoscopic Resection? A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 16;10(7):e0132699. doi: 10.1371/journal.pone.0132699. PMID: 26182344; PMCID: PMC4504521.

Bereits in systematischer Übersicht eingeschlossene Primärstudie

43. Esposito G, Pimentel-Nunes P, Angeletti S, Castro R, Libânio D, Galli G, Lahner E, Di Giulio E, Annibale B, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy*. 2019 Jun;51(6):515-521. doi: 10.1055/a-0808-3186. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30577062.

Suchstrategien nach aggregierter Evidenz Frage 1.2

Pubmed

	Suchstrategie 21.09.2023; 16:36 Uhr	Ergebnisse
--	--	-------------------

12	Meta-Analysis, Systematic Review, English, German	434
11	#5 AND #8 AND #11	
10	#9 OR #10	
9	("endoscopic"[Title/Abstract] AND ("follow-up"[Title/Abstract] OR "surveillance"[Title/Abstract] OR "grading"[Title/Abstract])) OR ("post-operative"[Title/Abstract] AND ("care"[Title/Abstract] OR "screening"[Title/Abstract] OR "surveillance"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract])) OR ("helicobacter pylori"[Title/Abstract] AND ("eradication"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract] OR "therap*"[Title/Abstract])) OR "risk assessment"[Title/Abstract]	
8	#6 OR #7	
7	"gastrectomy"[MeSH Terms] OR "gastroscoy"[MeSH Terms]	
6	"subtotal gastrectom*"[Title/Abstract] OR "endoscop*"[Title/Abstract] OR ("endoscopic"[Title/Abstract] AND ("therap*"[Title/Abstract] OR "resection*"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract])) OR "subtotal gastric resection"[Title/Abstract] OR "increased risk"[Title/Abstract] OR "curative therap*"[Title/Abstract]	
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	
4	"stomach neoplasms"[MeSH Terms] OR "gastritis, atrophic"[MeSH Terms]	
3	"post-operative recurrence"[Title/Abstract] OR "recurren*"[Title/Abstract] OR "gastritis"[Title/Abstract]	
2	("stomach"[Title/Abstract] AND ("canc*"[Title/Abstract] OR "carci*"[Title/Abstract] OR "adenocarci*"[Title/Abstract] OR "neoplas*"[Title/Abstract] OR "tumo*"[Title/Abstract] OR "lesio*"[Title/Abstract] OR "malig*"[Title/Abstract] OR "metaplas*"[Title/Abstract] OR "Metaplasia"[MeSH Terms] OR "dysplas*"[Title/Abstract] OR "atrophy"[Title/Abstract]))	
1	("gastr*"[Title/Abstract] AND ("canc*"[Title/Abstract] OR "carci*"[Title/Abstract] OR "adenocarci*"[Title/Abstract] OR "neoplas*"[Title/Abstract] OR "tumo*"[Title/Abstract] OR "lesio*"[Title/Abstract] OR "malig*"[Title/Abstract] OR "Metaplasia"[MeSH Terms] OR "metaplas*"[Title/Abstract] OR "dysplas*"[Title/Abstract] OR "atrophy"[Title/Abstract]))	

Epistemonikos

	Suchstrategie; 21.09.2023; 17:34 Uhr	Ergebnisse
	Systematic review	145
	(title:("subtotal gastrectom*" OR "endoscopic therapy" OR "endoscopic resection" OR "endoscopic treatment" OR "subtotal gastric resection" OR "gastroscoy*" OR "increased risk" OR "curative therap*")) OR abstract:("subtotal gastrectom*" OR "endoscopic therapy" OR "endoscopic resection" OR "endoscopic treatment" OR "subtotal gastric resection" OR "gastroscoy*" OR "increased risk" OR "curative therap*")) AND (title:(("endoscopic"AND ("follow-up" OR "surveillance" OR "grading")) OR ("post-operative" AND ("care" OR "screening" OR "surveillance" OR "treatment")) OR ("helicobacter pylori" AND ("eradication" OR "treatment" OR "therap*")) OR "risk assessment") OR abstract:(("endoscopic"AND ("follow-up" OR "surveillance" OR "grading")) OR ("post-operative" AND ("care" OR	

	"screening" OR "surveillance" OR "treatment")) OR ("helicobacter pylori" AND ("eradication" OR "treatment" OR "therap*")) OR "risk assessment")) AND (title:(((gastr* OR stomach) AND (canc* OR carci* OR tumo* OR adenocarci* OR neoplas* OR malig* OR lesio* OR dsyplas* OR metaplas* OR atroph*)) OR recurren* OR gastritis) OR abstract:(((gastr* OR stomach) AND (canc* OR carci* OR tumo* OR adenocarci* OR neoplas* OR malig* OR lesio* OR dsyplas* OR metaplas* OR atroph*)) OR recurren* OR gastritis))	
--	---	--

Suchstrategien nach Primärstudien Frage 1.2

Pubmed

	Suchstrategie 23.09.2023; 17:40 Uhr	Ergebnisse
12	Randomized Controlled Trial, English, German, 2015-2023	178
11	#5 AND #8 AND #11	
10	#9 OR #10	
9	("endoscopic"[Title/Abstract] AND ("follow-up"[Title/Abstract] OR "surveillance"[Title/Abstract] OR "grading"[Title/Abstract])) OR ("post-operative"[Title/Abstract] AND ("care"[Title/Abstract] OR "screening"[Title/Abstract] OR "surveillance"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract])) OR ("helicobacter pylori"[Title/Abstract] AND ("eradication"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract] OR "therap*"[Title/Abstract])) OR "risk assessment"[Title/Abstract]	
8	#6 OR #7	
7	"gastrectomy"[MeSH Terms] OR "gastroscoy"[MeSH Terms]	
6	"subtotal gastrectom*"[Title/Abstract] OR "endoscop*"[Title/Abstract] OR ("endoscopic"[Title/Abstract] AND ("therap*"[Title/Abstract] OR "resection*"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract])) OR "subtotal gastric resection"[Title/Abstract] OR "increased risk"[Title/Abstract] OR "curative therap*"[Title/Abstract]	
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	
4	"stomach neoplasms"[MeSH Terms] OR "gastritis, atrophic"[MeSH Terms]	
3	"post-operative recurrence"[Title/Abstract] OR "recurren*"[Title/Abstract] OR "gastritis"[Title/Abstract]	
2	("stomach"[Title/Abstract] AND ("canc*"[Title/Abstract] OR "carci*"[Title/Abstract] OR "adenocarci*"[Title/Abstract] OR "neoplas*"[Title/Abstract] OR "tumo*"[Title/Abstract] OR "lesio*"[Title/Abstract] OR "malig*"[Title/Abstract] OR "metaplas*"[Title/Abstract] OR "Metaplasia"[MeSH Terms] OR "dysplas*"[Title/Abstract] OR "atrophy"[Title/Abstract]))	
1	("gastr*"[Title/Abstract] AND ("canc*"[Title/Abstract] OR "carci*"[Title/Abstract] OR "adenocarci*"[Title/Abstract] OR "neoplas*"[Title/Abstract] OR "tumo*"[Title/Abstract] OR "lesio*"[Title/Abstract] OR "malig*"[Title/Abstract] OR "Metaplasia"[MeSH Terms] OR "metaplas*"[Title/Abstract] OR "dysplas*"[Title/Abstract] OR "atrophy"[Title/Abstract]))	

	Suchstrategie 26.09.2023; 18:27 Uhr	Ergebnisse
	<i>Randomized Controlled Trial; 2015-2023</i>	81
	(title:("subtotal gastrectom*" OR "endoscopic therapy" OR "endoscopic resection" OR "endoscopic treatment" OR "subtotal gastric resection" OR "gastroscoop*" OR "increased risk" OR "curative therap*") OR abstract:("subtotal gastrectom*" OR "endoscopic therapy" OR "endoscopic resection" OR "endoscopic treatment" OR "subtotal gastric resection" OR "gastroscoop*" OR "increased risk" OR "curative therap*")) AND (title:(("endoscopic"AND ("follow-up" OR "surveillance" OR "grading")) OR ("post-operative" AND ("care" OR "screening" OR "surveillance" OR "treatment"))) OR ("helicobacter pylori" AND ("eradication" OR "treatment" OR "therap*")) OR "risk assessment") OR abstract:(("endoscopic"AND ("follow-up" OR "surveillance" OR "grading")) OR ("post-operative" AND ("care" OR "screening" OR "surveillance" OR "treatment"))) OR ("helicobacter pylori" AND ("eradication" OR "treatment" OR "therap*")) OR "risk assessment")) AND (title:(((gastr* OR stomach) AND (canc* OR carci* OR tumo* OR adenocarci* OR neoplas* OR malig* OR lesio* OR dsyplas* OR metaplas* OR atroph*)) OR recurren* OR gastritis) OR abstract:(((gastr* OR stomach) AND (canc* OR carci* OR tumo* OR adenocarci* OR neoplas* OR malig* OR lesio* OR dsyplas* OR metaplas* OR atroph*)) OR recurren* OR gastritis)) AND (title:(random* OR controll* OR trial*) OR abstract:(random* OR controll* OR trial*))	

Eingeschlossene systematische Übersichten Frage 1.2

11. Zhao B, Zhang J, Mei D, Luo R, Lu H, Xu H, et al. Does Helicobacter pylori Eradication Reduce the Incidence of Metachronous Gastric Cancer After Curative Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Gastroenterol. 2020;54(3):235-41.

Eingeschlossene Studien:

- Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. N Engl J Med. 2018;378:1085–1095.
- Han SJ, Kim SG, Lim JH, et al. Long-term effects of Helicobacter pylori eradication on metachronous gastric cancer development. Gut Liver. 2018;12:133–141.
- Kim YI, Choi IJ, Kook MC, et al. The association between Helicobacter pylori status and incidence of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Helicobacter. 2014;19:194–201.
- 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.
- Bae SE, Jung HY, Kang J, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on metachronous recurrence after endoscopic resection of gastric neoplasm. Am J Gastroenterol. 2014;109:60–67.

- Jung S, Park CH, Kim EH, et al. Preventing metachronous gastric lesions after endoscopic submucosal dissection through Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:75–81.
- Choi J, Kim SG, Yoon H, et al. Eradication of Helicobacter pylori after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:793.e1–800.e1.
- Song JH, Yang SY, Lim JH, et al. The effect of Helicobacter pylori eradication on the metachronous neoplasm after endoscopic resection for gastric dysplasia. *Korean J Gastroenterol*. 2017;70:27–32.
- Kim SB, Lee SH, Bae SI, et al. Association between Helicobacter pylori status and metachronous gastric cancer after endoscopic resection. *World J Gastroenterol*. 2016;22: 9794–9802.
- Shin SH, Jung DH, Kim JH, et al. Helicobacter pylori eradication prevents metachronous gastric neoplasms after endoscopic resection of gastric dysplasia. *PLoS One*. 2015;10: e0143257.
- 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.
- 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.
- Chung CS, Woo HS, Chung JW, et al. Risk factors for metachronous recurrence after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Korean Med Sci*. 2017;32: 421–426.
- Ami R, Hatta W, Iijima K, et al. Factors associated with metachronous gastric cancer development after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:494–499.

12. Chidambaram S, Sounderajah V, Maynard N, Markar SR. Evaluation of post-operative surveillance strategies for esophageal and gastric cancers: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2022;35(12):doac034.

Eingeschlossene Studien:

- Ing T T, So B Y J. Value of intensive follow-up of patients after curative surgery for gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 2007; 96(6): 503–6.
- Kodera Y, Ito S, Yamamura Y et al.. Follow-up surveillance for recurrence after curative gastric cancer surgery lacks survival benefit. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(8): 898–902.
- Antonowicz S S, Lorenzi B, Parker M, Tang C B, Harvey M, Kadirkamanathan S S. Annual computed tomography scans do not improve outcomes following esophagectomy for cancer: a 10-year UK experience. *Dis Esophagus* 2015; 28(4): 365–70.
- Lou F, Sima C S, Adusumilli P S, Bains M S, Sarkaria I S, Rusch V W, Rizk N P. Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. *J Thorac Oncol* 2013; 8(12): 1558–62.
- Sisic L, Strowitzki M J, Blank S et al.. Postoperative follow-up programs improve survival in curatively resected gastric and junctional cancer patients: a propensity score matched analysis. *Gastric Cancer* 2018; 21(3): 552–68.
- Bennett J J, Gonen M, D’Angelica M, Jaques D P, Brennan M F, Coit D G. Is detection of asymptomatic recurrence after curative resection associated with improved survival in patients with gastric cancer? *J Am Coll Surg* 2005; 201(4): 503–10.
- Jiang D M, Suzuki C, Espin-Garcia O et al.. Surveillance and outcomes after curative resection for gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Med* 2020; 9(9): 3023–32.
- Peixoto R D, Lim H J, Kim H, Abdullah A, Cheung W Y. Patterns of surveillance following curative intent therapy for gastroesophageal cancer. *J Gastrointest Cancer* 2014; 45(3): 325–33.
- Hosokawa O, Kaizaki Y, Watanabe K, Hattori M, Douden K, Hayashi H, Maeda S. Endoscopic surveillance for gastric remnant cancer after early cancer surgery. *Endoscopy* 2002; 34(6): 469–73.
- Park C H, Park J C, Chung H et al.. Impact of the surveillance interval on the survival of patients who undergo curative surgery for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(2): 539–45.

- Eom B W, Ryu K W, Lee J H et al.. Oncologic effectiveness of regular follow-up to detect recurrence after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(2): 358–64.
- Bilici A, Salman T, Ozen Ustaalioglu B et al.. The prognostic value of detecting symptomatic or asymptomatic recurrence in patients with gastric cancer after a curative gastrectomy. *J Surg Res* 2013; 180(1): e1–9.
- DeSouza M L, Drexel S E, Dewey E, Hunter J G, Mallak N, Dolan J P. 212 - timing and pattern of recurrence following Esophagectomy for esophageal carcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154(6): S-1257.
- Elliott J A, Markar S, Klevebro Fet al.. ENSURE: an international multicenter study exploring whether surveillance after esophageal cancer surgery impacts oncological and quality-of-life outcomes. *J Clin Oncol* [Internet]2021; 39(15_suppl): 4032. Available from: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4032.
- Abate E, DeMeester S R, Zehetner J et al.. Recurrence after esophagectomy for adenocarcinoma: defining optimal follow-up intervals and testing. *J Am Coll Surg* 2010; 210(4): 428–35.

Hier eingeschlossene, aber nicht zitierte Studien:

- Lee et al. (2005)
- Böhner et al.

13. Xiao S, Fan Y, Yin Z, Zhou L. Endoscopic grading of gastric atrophy on risk assessment of gastric neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(1):55-63.

Eingeschlossene Studien:

- Hosokawa O, Watanabe K, Hattori M et al. Detection of gastric cancer by repeat endoscopy within a short time after negative examination. *Endoscopy* 2001; 33: 301–305.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 784–789.
- Take S, Mizuno M, Ishiki K et al. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J. Gastroenterol.* 2011; 46: 318–324.
- Masuyama H, Yoshitake N, Sasai T et al. Relationship between the degree of endoscopic atrophy of the gastric mucosa and carcinogenic risk. *Digestion* 2015; 91: 30–36.
- Sakitani K, Hirata Y, Suzuki N et al. Gastric cancer diagnosed after *Helicobacter pylori* eradication in diabetes mellitus patients. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 143.
- Mori G, Nakajima T, Asada K et al. Incidence of and risk factors for metachronous gastric cancer after endoscopic resection and successful *Helicobacter pylori* eradication: results of a large-scale, multicenter cohort study in Japan. *Gastric Cancer* 2016; 19: 911–918.
- Sekikawa A, Fukui H, Sada R et al. Gastric atrophy and xanthelasma are markers for predicting the development of early gastric cancer. *J. Gastroenterol.* 2016; 51: 35–42.
- Shichijo S, Hirata Y, Niikura R et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest. Endosc.* 2016; 84: 618–624.
- Shichijo S, Hirata Y, Niikura R et al. Association between gastric cancer and the Kyoto classification of gastritis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32: 1581–1586.
- Song JH, Kim SG, Jin EH et al. Risk factors for gastric tumorigenesis in underlying gastric mucosal atrophy. *Gut Liver* 2017; 11: 612–619.
- Sugimoto M, Ban H, Ichikawa H et al. Efficacy of the Kyoto Classification of Gastritis in identifying patients at high risk for gastric cancer. *Intern. Med.* 2017; 56: 579–586.
- Toyoshima O, Yamaji Y, Yoshida S et al. Endoscopic gastric atrophy is strongly associated with gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Surg. Endosc.* 2017; 31: 2140–2148.
- Kaji K, Hashiba A, Uotani C et al. Grading of atrophic gastritis is useful for risk stratification in endoscopic screening for gastric cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 2018; 114: 71–79.

- Nam HS, Kim HW, Choi CW *et al.* Characteristics of overlooked synchronous gastric epithelial neoplasia after endoscopic submucosal dissection. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12536.

14. Zhang H, Yang X, Zhang X, Huang X. The significance of endoscopic Kyoto classification of gastritis in the gastric cancer risk assessment: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(22):e33942.

Eingeschlossene Studien:

- Fujimoto Y, Katayama Y, Gytoku Y, et al.. Predictive value of risk score using kyoto classification of gastritis a few years prior to diagnosis of early gastric cancer. *JGH Open*. 2021;5:280–5.
- Sugimoto M, Ban H, Ichikawa H, et al.. Efficacy of the kyoto classification of gastritis in identifying patients at high risk for gastric cancer. *Intern Med*. 2017;56:579–86.
- Toyoshima O, Nishizawa T, Yoshida S, et al.. Comparison of endoscopic gastritis based on kyoto classification between diffuse and intestinal gastric cancer. *World J Gastrointest Endosc*. 2021;13:125–36.
- Ohno A, Miyoshi J, Kato A, et al.. Endoscopic severe mucosal atrophy indicates the presence of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication -analysis based on the kyoto classification. *BMC Gastroenterol*. 2020;20:232.
- Liu XM, Ma XY, Liu F, et al.. Gastric cancer screening methods: a comparative study of the Chinese new gastric cancer screening score and kyoto classification of gastritis. *Gastroenterol Res Pract*. 2022;2022:7639968.
- Kawamura M, Uedo N, Koike T, et al.. Kyoto classification risk scoring system and endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia for gastric cancer: multicenter observation study in Japan. *Dig Endosc*. 2022;34:508–16.
- Liu X, Tang X, Xu S. Application of kyoto classification of gastritis to gastric cancer screening in a primary hospital [in Chinese]. *World Chin J Dig*. 2021;29:407–12.
- Zhou L, Pan L, Zhou Q, et al.. The application value of novel gastric cancer score and Kyoto Gastritis Score in the risk assessment of gastric cancer screening [in Chinese]. *Mod Pract Med*. 2022;34:310–3.

15. Lin Y, Kawai S, Sasakabe T, Nagata C, Naito M, Tanaka K, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastric cancer incidence in the Japanese population: a systematic evidence review. *Jpn J Clin Oncol*. 2021;51(7):1158-70.

Eingeschlossene Studien:

- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784–9.
- 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; 372:392–7.
- Yanaoka K, Oka M, Ohata H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer* 2009; 125: 2697–703.
- Watanabe M, Kato J, Inoue I, et al. Development of gastric cancer in nonatrophic stomach with highly active inflammation identified by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody together with endoscopic rugal hyperplastic gastritis. *Int J Cancer* 2012; 131: 2632–42.
- Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639–42.
- 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; 78:113–9.
- Nakata R, Nagami Y, Hashimoto A, et al. Successful eradication of *Helicobacter pylori* could prevent metachronous gastric cancer: a propensity matching analysis. *Digestion* 2021; 102: 236–45.

- 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.
- Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Seventeen-year effects of eradicating *Helicobacter pylori* on the prevention of gastric cancer in patients with peptic ulcer; a prospective cohort study. *J Gastroenterol* 2015; 50:638–44.
- Takenaka R, Okada H, Kato J, et al. *Helicobacter pylori* eradication reduced the incidence of gastric cancer, especially of the intestinal type. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 805–12.
- Kato M, Asaka M, Nakamura T, et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents the development of gastric cancer- results of a long-term retrospective study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 2:203–6.
- 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; 42:279–83.
- Mabe K, Takahashi M, Oizumi H, et al. Does *Helicobacter pylori* eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4290–7.
- Terao S, Yamashiro K, Morita S, Hirano H. Association between the cancer development and severity of atrophy after *Helicobacter pylori* eradication: a long-term comparative study. *Gastroenterology* 2010; 50: 1–7 (in Japanese).
- Kato M, Sugiyama T, Asaka M. Prevention of gastric cancer by eradication of *H. pylori*. *Gastroenterology* 2001; 33: 514–8 (in Japanese).
- Yokoyama T, Shiwa T, Kawanami Y, Kotabe K, Moriya A. A clinical survey on the development of gastric cancer after the eradication treatment for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2008; 46: 61–5 (in Japanese).
- Goto Y, Doyama H, Hirano K, et al. Preventive effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer. *Ishikawa Prefectural Central Hosp Med J* 2009; 31: 9–14 (in Japanese).
- Odajima S, Fujishiro M, Tsunoshima N. Effect of *H. pylori* eradication on metachronous gastric cancer after ESD for early gastric cancer. *J New Remed Clin* 2007; 56:73–4 (in Japanese).
- Hasatani K, Doyama H, Nakanishi Y, et al. Endoscopic surveillance according to the state of *Helicobacter pylori* infection following endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a multicenter retrospective study by the ESD HP study group, JEGS Hokuriku branch. *Gastroenterol Endos* 2016; 58:1404–12 (in Japanese).

Eingeschlossene Primärstudien Frage 1.2

16. Choi JM, Kim SG, Choi J, Park JY, Oh S, Yang H-J, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(3):475-85.e2.

Ausgeschlossene Veröffentlichungen Frage 1.2

Andere Endpunkte

44. Areia M, Carvalho R, Cadime AT, Rocha Gonçalves F, Dinis-Ribeiro M. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter*. 2013 Oct;18(5):325-37. doi: 10.1111/hel.12050. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23566268.
45. Ruan Y, Lu G, Zhu Y, Ma X, Shi Y, Zhang X, Zhu Z, Cai Z, Xia X. Establishment and Validation of a Pathologic Upgrade Prediction Nomogram Model for Gastric Low-Grade Intraepithelial Neoplasia Patients After the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Cancer Control*. 2022 Jan-Dec;29:10732748221143390. doi: 10.1177/10732748221143390. PMID: 36475870; PMCID: PMC9742585.

46. Takahashi Y, Takeuchi T, Kojima Y, Nagami Y, Ominami M, Uedo N, Hamada K, Suzuki H, Oda I, Miyaoka Y, Yamanouchi S, Tokioka S, Tomatsuri N, Yoshida N, Naito Y, Nonaka T, Kodashima S, Ogata S, Hongo Y, Oshima T, Li Z, Shibagaki K, Oikawa T, Tominaga K, Higuchi K. Efficacy and safety of *Helicobacter pylori* eradication therapy immediately after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;33(7):1341-1346. doi: 10.1111/jgh.14073. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29265496.
47. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, Giardiello FM, Moore GW, Tytgat GN, Vandenbroucke JP. 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 Oct 15;50(20):6486-9. PMID: 2145061.
48. Canakis A, Pani E, Saumoy M, Shah SC. Decision model analyses of upper endoscopy for gastric cancer screening and preneoplasia surveillance: a systematic review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020 Jul 16;13:1756284820941662. doi: 10.1177/1756284820941662. PMID: 32728390; PMCID: PMC7366398.
49. Kawanaka M, Watari J, Kamiya N, Yamasaki T, Kondo T, Toyoshima F, Ikehara H, Tomita T, Oshima T, Fukui H, Daimon T, Das KM, Miwa H. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic treatment: analysis of molecular alterations by a randomised controlled trial. *Br J Cancer*. 2016 Jan 12;114(1):21-9. doi: 10.1038/bjc.2015.418. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26671747; PMCID: PMC4716539.
50. Fang S, Fu Y, Du S, Wang L, Qing X, Luo X, Song G, Yang Y, Wei W. The role of the endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia in assessing gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2022 Nov 8;12:1018248. doi: 10.3389/fonc.2022.1018248. PMID: 36425561; PMCID: PMC9679375.
51. Yamamoto Y, Yoshida N, Yano T, Horimatsu T, Uedo N, Kawata N, Kanzaki H, Hori S, Yao K, Abe S, Katada C, Yokoi C, Ohata K, Doyama H, Yoshimura K, Ishikawa H, Muto M. Assessment of Outcomes From 1-Year Surveillance After Detection of Early Gastric Cancer Among Patients at High Risk in Japan. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2227667. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.27667. PMID: 35984658; PMCID: PMC9391963.
52. Sugimoto M, Murata M, Yamaoka Y. Chemoprevention of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication therapy in an East Asian population: Meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2020 Apr 21;26(15):1820-1840. doi: 10.3748/wjg.v26.i15.1820. PMID: 32351296; PMCID: PMC7183870.

Doppelung in Studien

53. Bang CS, Baik GH, Shin IS, Kim JB, Suk KT, Yoon JH, Kim YS, Kim DJ. *Helicobacter pylori* Eradication for Prevention of Metachronous Recurrence after Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer. *J Korean Med Sci*. 2015 Jun;30(6):749-56. doi: 10.3346/jkms.2015.30.6.749. Epub 2015 May 13. PMID: 26028928; PMCID: PMC4444476.
54. Cardoso R, Coburn NG, Seevaratnam R, Mahar A, Helyer L, Law C, Singh S. A systematic review of patient surveillance after curative gastrectomy for gastric cancer: a brief review. *Gastric Cancer*. 2012 Sep;15 Suppl 1:S164-7. doi: 10.1007/s10120-012-0142-9. Epub 2012 Mar 2. PMID: 22382929.
55. Fan F, Wang Z, Li B, Zhang H. Effects of eradicating *Helicobacter pylori* on metachronous gastric cancer prevention: A systematic review and meta-analysis. *J Eval Clin Pract*. 2020 Feb;26(1):308-315. doi: 10.1111/jep.13179. Epub 2019 May 29. PMID: 31141285.
56. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020 Dec;69(12):2113-2121. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320839. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32205420.
57. Ito M, Takata S, Tatsugami M, Wada Y, Imagawa S, Matsumoto Y, Takamura A, Kitamura S, Matsuo T, Tanaka S, Haruma K, Chayama K. Clinical prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review. *J Gastroenterol*. 2009;44(5):365-71. doi: 10.1007/s00535-009-0036-8. Epub 2009 Apr 1. PMID: 19333542.

58. Jung DH, Kim JH, Chung HS, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Helicobacter pylori Eradication on the Prevention of Metachronous Lesions after Endoscopic Resection of Gastric Neoplasm: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 27;10(4):e0124725. doi: 10.1371/journal.pone.0124725. PMID: 25915048; PMCID: PMC4411104.
59. Khan MY, Aslam A, Mihali AB, Shabbir Rawala M, Dirweesh A, Khan S, Adler DG, Siddiqui A. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in preventing metachronous gastric cancer and preneoplastic lesions. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;32(6):686-694. doi: 10.1097/MEG.0000000000001740. PMID: 32355093.
60. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, Graham DY. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016 May;150(5):1113-1124.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.028. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26836587.
61. Yoon SB, Park JM, Lim CH, Cho YK, Choi MG. Effect of Helicobacter pylori eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2014 Aug;19(4):243-8. doi: 10.1111/hel.12146. PMID: 25056262.
62. Xiao, S., et al. "Helicobacter pylori status and risks of metachronous recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis."

Künstliche Intelligenz zur Beurteilung

63. Arai J, Aoki T, Sato M, Niikura R, Suzuki N, Ishibashi R, Tsuji Y, Yamada A, Hirata Y, Ushiku T, Hayakawa Y, Fujishiro M. Machine learning-based personalized prediction of gastric cancer incidence using the endoscopic and histologic findings at the initial endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2022 May;95(5):864-872. doi: 10.1016/j.gie.2021.12.033. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34998795.

Bereits in systematische Übersichtsarbeit eingeschlossene Primärstudien

64. Choi IJ, Kook MC, Kim YI, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Park B, Nam BH. Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Mar 22;378(12):1085-1095. doi: 10.1056/NEJMoa1708423. PMID: 29562147.
65. Esposito G, Pimentel-Nunes P, Angeletti S, Castro R, Libânio D, Galli G, Lahner E, Di Giulio E, Annibale B, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy*. 2019 Jun;51(6):515-521. doi: 10.1055/a-0808-3186. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30577062.
66. Mori G, Nakajima T, Asada K, Shimazu T, Yamamichi N, Maekita T, Yokoi C, Fujishiro M, Gotoda T, Ichinose M, Ushijima T, Oda I. Incidence of and risk factors for metachronous gastric cancer after endoscopic resection and successful Helicobacter pylori eradication: results of a large-scale, multicenter cohort study in Japan. *Gastric Cancer*. 2016 Jul;19(3):911-8. doi: 10.1007/s10120-015-0544-6. Epub 2015 Sep 29. PMID: 26420267.

Ältere Studien eingeschlossen

67. Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselaers N. Eradication of Helicobacter pylori and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jul 14;108(9):djw132. doi: 10.1093/jnci/djw132. PMID: 27416750.

Anderes Studiendesign

68. O'Connor A, McNamara D, O'Moráin CA. Surveillance of gastric intestinal metaplasia for the prevention of gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 23;(9):CD009322. doi: 10.1002/14651858.CD009322.pub2. PMID: 24062262.
69. Watari J, Chen N, Amenta PS, Fukui H, Oshima T, Tomita T, Miwa H, Lim KJ, Das KM. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5461-73. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5461. PMID: 24833876; PMCID: PMC4017061.
70. Gyawali B, Kesselheim AS, D'Andrea E. Does Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer increase all-cause mortality? *Int J Cancer*. 2019 Jan 15;144(2):411-412. doi: 10.1002/ijc.31772. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30152520.

Kein Abstract und Volltext verfügbar

71. Lv Z.F. , X. Y., Wang Y.H. , Wang B. , Wang H. (2014). "Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: A systemic review and meta-analysis."
72. Sun X. , S. G., Yang Y.S. (2014). "Does *Helicobacter pylori* eradication inhibit metachronous gastric cancer after endoscopic resection: A systematic review and meta-analysis."