

Evidenzbericht zur Konsultationsfassung der S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Version 4.01

September 2026

AWMF-Registernummer: 032-010OL

Bei der Konsultationsfassung handelt es sich nicht um die endgültige von den beteiligten Personen und Organisationen autorisierte Fassung der Leitlinie. Die Konsultation dient allein der Kommentierung durch die (Fach-)Öffentlichkeit. Eine Verbreitung der Inhalte der Konsultationsfassung durch Dritte z.B. im Rahmen von Fortbildungs- oder Marketingmaßnahmen ist ausdrücklich nicht gestattet.

Evidenzbericht

Bitte senden Sie Kommentare, Hinweise und Verbesserungsvorschläge zu dieser Leitlinie unter Verwendung des [Kommentierungsbogens](#) bis zum 10.11.2026 an: pankreaskarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

**Evidenzbericht zur Aktualisierung
2024 - 2026 der S3-Leitlinie Exokrines
Pankreaskarzinom (AWMF-
Registernummer: 032-010OL)**

Wissensmanagement der Deutschen Krebsgesellschaft
(DKG)

Impressum

Herausgeber: Wissensmanagement der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Titel: Evidenzbericht zur Aktualisierung 2024/2025 der S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom (AWMF-Registernummer: 032-010OL)

An der Erstellung beteiligte Mitarbeiter*innen des Wissensmanagement der DKG:

Dana Rütters

Sandra Himmelhaus

Steffi Derenz

Bettina Linke

Vera Marquardt

Svenja Schwab

Jan Stellamanns

Bettina Weniger

Marie-Jolin Köster

Anschrift des Herausgebers:

Wissensmanagement / Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Kuno-Fischer-Str. 8

14057 Berlin

Das Wissensmanagement der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Das Wissensmanagement der Deutschen Krebsgesellschaft recherchiert Fachpublikationen, bewertet und extrahiert sie. Erkenntnisse und Informationen werden für unterschiedliche Zielgruppen und Projekte aufbereitet. Darüber hinaus erarbeitet die Abteilung innovative und nutzerorientierte Lösungen für das Management großer Informationsmengen und deren strukturierten Darstellung, u.a. mit Design Thinking, UX-Design und KI.

Seit 2019 führt die Abteilung Wissensmanagement in Zusammenarbeit mit den Autoren der Leitlinie systematische Recherchen, Evidenzbewertungen und -extraktionen für die Aktualisierungen der S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom (AWMF-Registernummer: 032-010OL) durch.

Die Bearbeitung erfolgt primär durch Dana Rütters und Sandra Himmelhaus, unterstützt durch ein interdisziplinäres Team nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin, die in der allgemeinen Methodik dargestellt sind.

Inhaltsverzeichnis

Impressum	2
Inhaltsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
Allgemeine Methodik	12
Evidenzaufbereitung von Primärliteratur	12
Suchen	12
Screening	12
Bewertung	12
Extraktion	13
Evidenzaufbereitung von Leitlinien	13
Suchen	13
Screening	14
Bewertung	14
Extraktion	15
Risikofaktoren, Risikogruppen und Screening	16
Fragestellungen	16
Methoden	16
Ergebnisse: Medikamente als exogener Risikofaktor	17
Tabellarische Übersicht der Ergebnisse	17
Zusammenfassung der Review-Charakteristika	18
Acetylsalicylsäure (ASS)	19
Antibiotika	20
Antihypertensiva	21
Bisphosphonate	21
Diabetesmedikamente	22
Hormontherapie in der Menopause	27
Kontrazeptiva	28
Magensäurehemmer (Protonenpumpeninhibitoren (PPI), H2-Rezeptor-Antagonisten)	28
Statine	30
Ergebnisse: Berufsbedingte Risikofaktoren	33
Tabellarische Übersicht der Ergebnisse	33
Zusammenfassung der Review-Charakteristika	34
Chemische Stoffe	34
Dieselabgase	36
Silikate	36
Diagnostik	37

Fragestellungen	37
Methoden	37
Ergebnisse: Symptome	37
Ergebnisse: Diagnostische Verfahren	38
Korean clinical practice guideline for pancreatic cancer (2021)	39
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2018)	39
European Society for Medical Oncology (ESMO) (2023)	40
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2024)	40
Chirurgie.....	41
Fragestellungen	41
Methoden	41
Ergebnisse Rekonstruktionsverfahren	43
Zusammenfassung der Review-Charakteristika	43
Pankreatikojejunostomie (PJ) vs. Pankreatikogastrostomie (PG)	45
Braun'sche Fußpunktanastomose	50
Pylorusresezierende (prPD) vs. Pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie (ppPD)	54
Ergebnisse Ligamentum teres patch	58
Tabellarische Übersicht der Ergebnisse	58
Zusammenfassung der Review- und Studien-Charakteristika	59
Zusammenfassung der Ergebnisse	61
Ergebnisse Perioperative Medikation	63
Zusammenfassung der Review-Charakteristika	63
Somatostatin und Somatostatin-Analoga	65
Kortikosteroide	71
Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie	72
Fragestellungen	72
Methoden	72
Palliative Therapie	73
Fragestellungen	73
Methoden	74
BRCA-Mutation	74
Tumor Treating Fields (TTF)	75
Chemotherapie	75
Ergebnisse BRCA-Mutation	77
Tabellarische Übersicht der Ergebnisse zu Prävalenz und Prognose von BRCA-Mutationen	77
Tabellarische Übersicht der Ergebnisse zur Therapie bei BRCA1/2-Mutation	77
Zusammenfassung der Evidenz	78
Supportive Therapie	80
Fragestellungen	80
Methoden	80
Ergebnisse Geriatrisches Assessment	82

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse	82
Zusammenfassung der Ergebnisse	85
Anhang A Evidenztabelle/Leitlinien-Synopsen	88
A1: Risikofaktoren, Risikogruppen, Screening	88
A1.1: Medikamente als exogene Risikofaktoren	88
A1.2: Berufsbedingte Risikofaktoren	145
A2: Diagnostik (Leitliniensynopse)	153
A2.1: Empfehlungen zu Symptomen	153
A2.2: Allgemeine Empfehlungen diagnostische Maßnahmen	155
A2.3: Empfehlungen zu konkreten diagnostischen Maßnahmen	156
A3: Chirurgie	172
A3.1 Rekonstruktionsverfahren	172
A3.2 Ligamentum teres patch	263
A3.3 Perioperative Medikation	277
A4 Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie	306
A5 Palliative Therapie	312
A5.1 BRCA-Mutationen	312
A5.2 Tumor Treating Fields (TTF)	342
A5.3 Chemotherapie	346
A6 Supportive Therapie	362
A6.1 Patienten mit Krebserkrankungen allgemein, alle Behandlungen	362
A6.2 Patienten mit Krebserkrankungen allgemein und Operation	375
A6.3 Patienten mit Gastrointestinalen Krebserkrankungen und Operation	381
A6.4 Patienten mit Krebserkrankungen allgemein und nicht-operativer Behandlung	386
A6.5 Empfehlungen der S3-Leitlinie „Umfassendes Geriatrisches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) bei hospitalisierten Patienten“	390
Anhang B Suchstrategien	392
B1: Risikofaktoren, Risikogruppen, Screening	392
B1.1: Medline (über OVID)	392
B1.2: Embase (über OVID)	393
B2: Diagnostik (Leitlinienrecherche)	394
B3: Chirurgie	395
B3.1: Medline (über OVID)	395
B3.2: Embase (über OVID)	396
B4: Palliative Therapie	399
B4.1 Medline (über OVID)	399
B4.2 Embase (über OVID)	400
B5: Supportive Therapie	402
B5.1 Medline (über OVID)	402
B5.2 Embase (über OVID)	403

Anhang C Instrumente zur Beurteilung des Verzerrungspotenzial (Risk of Bias)/und der Methodischen Qualität der Evidenz	405
C1: Systematische Reviews–Risk of Bias in Systematic Reviews (ROBIS)	405
C2: Leitlinien–Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (AGREE II)	409
C3: Randomisierte kontrollierte Studien–Centre for Evidence Based Medicine (CEBM), University of Oxford–RCT Critical Appraisal Sheet	411
C4: Kohortenstudien–Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	413
C5: Evidenzlevel–Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford	415
Anhang D Ergebnisse Risk of Bias-Bewertungen/Qualitätsbewertung Leitlinien	416
D1: Risikofaktoren, Risikogruppen, Screening	416
D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor	416
D1.2: Berufsbedingte Risikofaktoren	418
D2: Diagnostik (Leitlinienbewertung)	419
D3: Chirurgie	420
D3.1 Rekonstruktionsverfahren	420
D3.2 Ligamentum teres patch	421
D3.3 Perioperative Medikation	423
D4 Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie	424
D5 Palliative Therapie	425
D5.1 BRCA-Mutation	425
D5.2 Tumor Treating Fields (TTF)	426
D5.3 Chemotherapie	427
D6 Supportive Therapie	428
Anhang E Übersicht der in den Reviews enthaltenen Studien	429
E1: Chirurgie	429
E1.1 Rekonstruktionsverfahren	429
E1.2 Ligamentum Teres Patch	433
E1.3 Perioperative Medikation	433
E2: Palliative Therapie	436
E3: Supportive Therapie	439
Literatur	442

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICO-Fragen Exogene Risikofaktoren.....	16
Tabelle 2: Übersicht der Ergebnisse zum Exogenen Risiko für Pankreaskarzinome: Einnahme von Medikamenten ..	18
Tabelle 3: Übersicht der Ergebnisse zum Exogenen Risiko für Pankreaskarzinome: Einnahme von Diabetesmedikamenten	22
Tabelle 4: Übersicht der Ergebnisse zum Exogenen Risiko für Pankreaskarzinome: Einnahme von Magensäurehemmern	29
Tabelle 5: Übersicht der Ergebnisse zum exogenen Risiko für Pankreaskarzinome: Berufsbedingte Risikofaktoren .	34
Tabelle 6: PICO-Fragen Chirurgie	41
Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse zu Pankreatikojejunostomie vs. Pankreatikogastrostomie	47
Tabelle 8: Übersicht der Ergebnisse zu Braun'scher Fußpunktanastomose vs. keine Braun'sche Fußpunktanastomose	51
Tabelle 9: Übersicht der Ergebnisse zu Pylorusresezierende (prPD) vs. Pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie (ppPD).....	55
Tabelle 10: Übersicht der Ergebnisse zu Umhüllung mit Ligamentum teres patch (DP-W oder PD-W) vs. keine Umhüllung (DP-nW oder PD-nW).....	59
Tabelle 11: Übersicht der Ergebnisse zu Somatostatin und Somatostatin-Analoga.....	67
Tabelle 12: Übersicht der Ergebnisse zu Kortikosteroiden	71
Tabelle 13: PICO-Frage zur neoadjuvanten Therapie.....	72
Tabelle 14: PICO-Fragen BRCA1/2-Mutation	73
Tabelle 15: PICO-Frage Tumor Treating Fields (TTF)	73
Tabelle 16: PICO-Fragen zur palliativen Chemotherapie.....	74
Tabelle 17: Übersicht der Ergebnisse Prävalenz/Prognose BRCA-Mutationen.....	77
Tabelle 18: Übersicht der Ergebnisse Therapie von Patienten mit BRCA-Mutationen	78
Tabelle 19: PICO-Frage Geriatrisches Assessment	80
Tabelle 20: Übersicht der Ergebnisse zum Geriatrischen Assessment	85
Tabelle 21: Evidenztabelle Risikofaktor ASS (Systematische Reviews)	93
Tabelle 22: Evidenztabelle Risikofaktor Antibiotika (Systematische Reviews)	95
Tabelle 23: Evidenztabelle Risikofaktor Antihypertensiva (Systematische Reviews)	96
Tabelle 24: Evidenztabelle Risikofaktor Bisphosphonate (Systematische Reviews)	98
Tabelle 25: Evidenztabelle Risikofaktor Diabetesmedikamente (Systematische Reviews).....	117
Tabelle 26: Evidenztabelle Risikofaktor Hormontherapie in der Menopause (Systematische Reviews).....	119
Tabelle 27: Evidenztabelle Risikofaktor Kontrazeptiva (Systematische Reviews).....	121
Tabelle 28: Evidenztabelle Risikofaktor Magensäurehemmer (Systematische Reviews).....	136
Tabelle 29: Evidenztabelle Risikofaktor Statine (Systematische Reviews)	145
Tabelle 30: Evidenztabelle Berufsbedingte Risikofaktoren (Systematische Reviews)	152
Tabelle 31: Leitlinien-Synopse Symptome.....	154
Tabelle 32: Leitlinien-Synopse Allgemeine Empfehlungen zur Diagnostik.....	156
Tabelle 33: Leitlinien-Empfehlungen diagnostische Maßnahmen ASCO 2019/2020	159
Tabelle 34: Leitlinien-Empfehlungen diagnostische Maßnahmen Korean CPG 2021	162
Tabelle 35: Leitlinien-Empfehlungen diagnostische Maßnahmen NICE 2018	167
Tabelle 36: Leitlinien-Empfehlungen diagnostische Maßnahmen ESMO 2023	169
Tabelle 37: Leitlinien-Empfehlungen diagnostische Maßnahmen NCCN 2024	171
Tabelle 38: Evidenztabelle Rekonstruktion PJ vs. PD (Systematische Reviews).....	219
Tabelle 39: Evidenztabelle Rekonstruktion Braun'sche Fußpunktanastomose (Systematische Reviews).....	239
Tabelle 40: Evidenztabelle Rekonstruktion prPD vs. ppPD (Systematische Reviews)	263
Tabelle 41: Evidenztabelle Ligamentum teres patch (Systematische Reviews).....	269
Tabelle 42: Evidenztabelle Ligamentum teres patch (RCTs).....	277
Tabelle 43: Evidenztabelle Perioperative Medikation Somatostatin und SSA (Systematische Reviews)	289
Tabelle 44: Evidenztabelle Perioperative Medikation Pasireotid (Systematische Reviews)	292
Tabelle 45: Evidenztabelle Perioperative Medikation Octreotid (Systematische Reviews)	299
Tabelle 46: Evidenztabelle Perioperative Medikation Ulinastatin (Systematische Reviews)	300
Tabelle 47: Evidenztabelle Perioperative Medikation Kortikosteroide (Systematische Reviews).....	305
Tabelle 48: Evidenztabelle PREOPANC1/2 (RCTs).....	311

Tabelle 49: Evidenztabelle BRCA-Mutationen Prävalenz/Prognose (Systematische Reviews)	329
Tabelle 50: Evidenztabelle BRCA-Mutationen Therapie (Systematische Reviews)	333
Tabelle 51: Evidenztabelle BRCA-Mutationen Therapie (RCTs)	342
Tabelle 52: Evidenztabelle TTF (RCTs)	345
Tabelle 53: Evidenztabelle Sequenzielle Chemotherapie (RCTs)	350
Tabelle 54: Evidenztabelle Zweitlinientherapie (RCTs, Kohortenstudien)	356
Tabelle 55: Evidenztabelle ICI (Kohortenstudien)	358
Tabelle 56: Evidenztabelle Chemoradiotherapie (RCTs)	361
Tabelle 57: Evidenztabelle GA Krebserkrankungen allgemein, alle Behandlungen (Systematische Reviews)	375
Tabelle 58: Evidenztabelle GA Krebserkrankungen allgemein, Operation (Systematische Reviews)	381
Tabelle 59: Evidenztabelle GA Gastrointestinale Krebserkrankungen, Operation (Systematische Reviews)	385
Tabelle 60: Evidenztabelle GA Krebserkrankungen allgemein, nicht-operative Behandlungen (Systematische Reviews)	390
Tabelle 61: Suchstrategie Risikofaktoren (Medline)	393
Tabelle 62: Suchstrategie Risikofaktoren (Embase)	393
Tabelle 63: Suchstrategie Leitlinien-Recherche (Medline via PubMed)	394
Tabelle 64: Suchstrategie Chirurgie (Medline)	396
Tabelle 65: Suchstrategie Chirurgie (Embase)	398
Tabelle 66: Suchstrategie BRCA-Mutationen (Medline)	400
Tabelle 67: Suchstrategie BRCA-Mutationen (Embase)	401
Tabelle 68: Suchstrategie Geriatisches Assessment (Medline)	403
Tabelle 69: Suchstrategie Geriatisches Assessment (Embase)	404
Tabelle 70: RoB-Bewertungen Reviews Medikamente als exogener Risikofaktor (ROBIS-Instrument)	418
Tabelle 71: RoB-Bewertungen Reviews Berufsbedingte Risikofaktoren (ROBIS-Instrument)	418
Tabelle 72: Qualitätsbewertung Leitlinien Diagnostik (AGREEII)	419
Tabelle 73: RoB-Bewertungen Reviews Rekonstruktionsverfahren (ROBIS-Instrument)	421
Tabelle 74: RoB-Bewertungen Reviews Ligamentum teres patch (ROBIS-Instrument)	422
Tabelle 75: RoB-Bewertungen RCTs Ligamentum teres patch (CEBM-Instrument)	422
Tabelle 76: RoB-Bewertungen Reviews Perioperative Medikation (ROBIS-Instrument)	423
Tabelle 77: RoB-Bewertungen RCTs Adjuvant und neoadjuvant (CEBM-Instrument)	424
Tabelle 78: RoB-Bewertungen Reviews BRCA-Mutation (ROBIS-Instrument)	425
Tabelle 79: RoB-Bewertungen RCTs BRCA-Mutation (CEBM-Instrument)	426
Tabelle 80: RoB-Bewertungen RCTs Tumor Treating Fields (CEBM-Instrument)	426
Tabelle 81: RoB-Bewertungen RCTs Chemotherapie (CEBM-Instrument)	427
Tabelle 82: RoB-Bewertungen Kohortenstudien Chemotherapie (NOS)	427
Tabelle 83: RoB-Bewertungen Reviews Geriatisches Assessment (ROBIS-Instrument)	428
Tabelle 84: Übersicht in Reviews eingeschlossene Studien PJ vs. PD	430
Tabelle 85: Übersicht in Reviews eingeschlossene Studien Braun'sche Fußpunktanastomose	431
Tabelle 86: Übersicht in Reviews eingeschlossene Studien prPD vs. ppPD	432
Tabelle 87: Übersicht in Reviews eingeschlossene Studien Ligamentum teres patch	433
Tabelle 88: Übersicht in Reviews eingeschlossene Studien Perioperative Medikation	435
Tabelle 89: Übersicht in Reviews eingeschlossene Studien BRCA-Mutation	438
Tabelle 90: Übersicht in Reviews eingeschlossene Studien Geriatisches Assessment	441

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart Screening Risikofaktoren	16
Abbildung 2: Empfehlungen zur Diagnostik der Korean clinical practice guideline for pancreatic cancer (graphische Darstellung)	39
Abbildung 3: Empfehlungen zur Diagnostik der NICE-Leitlinie (graphische Darstellung)	39
Abbildung 4: Empfehlungen zur Diagnostik der ESMO-Leitlinie (graphische Darstellung).....	40
Abbildung 5: Empfehlungen zur Diagnostik der NCCN-Leitlinie (graphische Darstellung)	40
Abbildung 6: Flowchart Screening Chirurgie.....	42
Abbildung 7: Flowchart Screening Palliative Therapie, BRCA-Mutation.....	75
Abbildung 8: Flowchart Screening Supportive Therapie, Geriatrisches Assessment.....	81
Abbildung 9: Empfehlungen S3-Leitlinie Umfassendes Geriatrisches Assessment	391

Konsultationsfassung

Abkürzungsverzeichnis

AE	Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events)
AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research and Evidence II
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best Supportive Care
CEBM	Centre for Evidence Based Medicine (Oxford)
CGA	Umfassendes Geriatrisches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment)
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
CPG	Clinical Practice Guideline
CR-POPF	Klinisch relevante Postoperative Pankreasfistel (Clinically Relevant POPF)
CRT	Chemoradiotherapie
d	Tage
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival)
DGE	Verzögerte Magenentleerung (Delayed Gastric Emptying)
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz (deficient mismatch repair)
DP-nW	Distale Pankreatektomie ohne Umhüllung (no Wrapping)
DP-W	Distale Pankreatektomie mit Umhüllung (Wrapping)
EORTC-PAN26	European Organization for Research and Treatment of Cancer -- Pancreatic Cancer Module 26
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30
ESMO	European Society for Medical Oncology
FFX	FOLFIRINOX
FPC	Familiäres Pankreaskarzinom (Familial Pancreatic Cancer)
GA	Geriatrisches Assessment (Geriatric Assessment)
GnP	Gemcitabin und Nab-Paclitaxel
GoR	Empfehlungsgrad (Grade of Recommendation)
HR	Hazard Ratio
I ²	I-Quadrat-Maß
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitoren
ISGPF	International Study Group of Pancreatic Fistula
ISGPS	International Study Group on Pancreatic Surgery
ITT	Intention-to Treat
LoE	Evidenzlevel (Level of Evidence)
LogOR	Logarithmierte Odds Ratio
MD	Mittelwertdifferenz (Mean Difference)
mITT	Modifizierte Intention-to Treat
MJHH	Modification Johns Hopkins Hospital
ml	Milliliter
MSI-H	hochgradige Mikrosatelliten-instabilität
n	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Pankreatoduodenektomie
PDAC	Duktales Pankreas-Adenokarzinom (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma)
PD-nW	Pankreatoduodenektomie ohne Umhüllung (no Wrapping)
PD-W	Pankreatoduodenektomie mit Umhüllung (Wrapping)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PG	Pankreatikogastrostomie
PJ	Pankreatikojejunostomie
POPF	Postoperative Pankreasfistel (Postoperative Pancreatic Fistula)
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
ppPD	Pylorus-erhaltende (pylorus preserving) Pankreatoduodenektomie
prPD..	Pylorus-resezierende (pylorus resectig) Pankreatoduodenektomie
QUALY	Qualitätskorrigierte Lebensjahre (Quality-adjusted Life Years)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz (Risk Difference)
ROBIS	Risk of Bias in Systematic Reviews
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)

SAE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SF-36	Gesundheitsfragebogen zu Lebensqualität (Short Form 36)
SIR	Standardisierte Inzidenzrate (Standardized Incidence Ratio)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardized Mean Difference)
SMR	Standardisierte Mortalitätsrate (Standardized Mortality Ratio)
smPD	Subtotale magenerhaltende PD
SPC	Sporadisches Pankreaskarzinom
SR	Systematisches Review
SS-I.	Somatostatin-Infusion
SSA.	Somatostatin-Analoga
TTF	Tumor Treating Fields
WMD	Gewichtete Mittelwertdifferenz (Weighted Mean Difference)

Konsultationsfassung

Allgemeine Methodik

Evidenzaufbereitung von Primärliteratur

Suchen

Zu den folgenden Bereichen der Leitlinie wurden im Zeitraum zwischen April 2024 und März 2025 systematische Literaturrecherchen durchgeführt

- Risikofaktoren, Risikogruppen und Screening,
- Chirurgische Therapie,
- Palliative Therapie und
- Supportive Therapie.

Die konkreten Fragestellungen finden sich in den jeweiligen Kapiteln.

Genutzt wurden die Recherche-quellen Medline und Embase über die Suchoberfläche OVID. Die Recherche-strategien sind im Anhang B Suchstrategien dargestellt.

Screening

Alle Referenzen aus der Literaturrecherche wurden im 4-Augen-Prinzip auf Titel/Abstract- und anschließend auf Volltext-Ebene gescreent. Die Beurteilung erfolgte unabhängig durch zwei Reviewer, jeweils ein klinischer Experte (Arbeitsgruppen der S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom) und ein methodischer Experte (Wissensmanagement der DKG).

Verwendet wurden die folgenden Ausschlussgründe

- A1: weniger als 80% der untersuchten Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas,
- A2: weniger als 25 Patienten,
- A3: Studiendesign entspricht nicht PICO-Frage,
- A4: Publikationssprache nicht Englisch oder Deutsch,
- A5: Doppelpublikation,
- A6: kein Volltext beschaffbar,
- A7: aktuellere Publikation vorhanden,
- A8: Fragestellung der Studie/des Reviews nicht in dieser Aktualisierung der Leitlinie bearbeitet und
- A9: Publikationsart: Konferenzabstract, Editorial u.a.

Bewertung

Die Bewertung des Verzerrungsrisikos (Risk of Bias) und der methodischen Qualität der eingeschlossenen Evidenz erfolgte im 4-Augen-Prinzip durch Mitarbeiter des Wissensmanagement der DKG.

Die folgenden Instrumente wurden genutzt:

- Systematische Reviews: [Risk of Bias in Systematic Reviews \(ROBIS\)](#)
- Randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs): [Critical appraisal tool für RCTs des Centre for Evidence-Based Medicine \(CEBM\)](#), University of Oxford
- Kohortenstudien: [Newcastle-Ottawa-Scale \(NOS\)](#)

Die vollständigen Instrumente finden sich in Anhang C Instrumente zur Beurteilung des Verzerrungspotenzial (Risk of Bias)/und der Methodischen Qualität der Evidenz.

Die Ergebnisse für die einzelnen Domänen der Instrumente werden im Anhang D Ergebnisse Risk of Bias-Bewertungen/Qualitätsbewertung Leitlinien tabellarisch dargestellt.

Auf der Basis der Ergebnisse der Bewertung wurden die Evidenzlevel entsprechend der [Levels of Evidence des Centre for Evidence Based Medicine \(CEBM\), University of Oxford, Version 2.1, von 2011](#) festgelegt. Systematische Reviews und Studien mit hohem Verzerrungsrisiko wurden um ein Level abgewertet.

Extraktion

Die Extraktion der eingeschlossenen systematischen Reviews und Primärstudien erfolgte ebenfalls im 4-Augen-Prinzip durch Mitarbeiter des Wissensmanagement der DKG.

Für die nach der Volltextsichtung eingeschlossene Literatur wurden Evidenztabellen erstellt.

Für **Systematische Reviews** werden die folgenden Informationen dargestellt:

- Referenz/Studiendesign
- Charakteristika der eingeschlossenen Studien
- Untersuchte(r) Vergleich/Exposition
- Untersuchte Endpunkte
- Hauptergebnisse
- Evidenzlevel / Methodische Bemerkungen
- Bibliographische Informationen zu im Review eingeschlossenen Studien¹

In den Evidenztabellen zu den **Primärstudien** finden sich Informationen zu:

- Referenz/Studiendesign
- Charakteristika der Studienteilnehmer
- Untersuchte(r) Vergleich
- Endpunkte
- Hauptergebnisse
- Evidenzlevel / Methodische Bemerkungen

Die Ergebnisse von Subgruppen-Analysen wurden extrahiert, wenn sie für die PICO-Frage relevant waren. Einheiten und Klassifikationsschemata der Endpunkte wurden in die Evidenztabelle übertragen, wenn sie in den Reviews berichtet wurden.

Alle Evidenztabellen werden in Anhang A Evidenztabellen/Leitlinien-Synopsen dargestellt.

Evidenzaufbereitung von Leitlinien

Suchen

Für die Bearbeitung der Fragestellungen zur Diagnostik wurde eine Leitlinien-Recherche durchgeführt. Die Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien zum Pankreaskarzinom erfolgte am 15./16. Oktober 2024. Durchsucht wurden die folgenden Recherche-quellen/Internetseiten:

¹ Die Bibliographischen Angaben wurden im Format der Originalpublikation (Nummerierung u.ä.) übernommen und gekürzt.

- [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften \(AWMF\)](#)
- [Guidelines International Network \(GIN\)](#)
- [Alberta Health Service \(AHS\)](#)
- [Scottish Intercollegiate Guidelines Network \(SIGN\)](#)
- [National Institute for Health and Care Excellence \(NICE\)](#)
- [National Comprehensive Cancer Network \(NCCN\)](#)
- [Australian Clinical Practice Guidelines](#)
- [American Society of Clinical Oncology \(ASCO\)](#)
- [European Society of Medical Oncology \(ESMO\)](#)
- [Asociacion Espanola de Pancreatologia \(AESPANC\)](#)

Am 28. Oktober 2024 wurde zusätzlich eine Suche in [Medline via PubMed](#) durchgeführt.

Suchworte und Recherchestrategie sind im Anhang B unter B2: Diagnostik (Leitlinienrecherche) dargestellt.

Screening

Alle Referenzen aus der Leitlinien-Recherche wurden im 4-Augen-Prinzip auf Titel-/Abstract- und Volltext-Ebene gescreent. Die Beurteilung erfolgte unabhängig durch zwei Mitarbeiter des Wissensmanagement der DKG.

Verwendet wurden die folgenden Ausschlussgründe:

A1: keine Leitlinie

A2: Leitlinie nicht zum Pankreaskarzinom

Bewertung

Nach dem Screening eingeschlossene Leitlinien wurden in einem ersten Schritt im 4-Augen-Prinzip methodisch gescreent. Dazu wurden die Domänen 1 (Scope and Purpose), 3 (Rigour of Development) und 6 (Editorial Independence) der [Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation \(AGREE-II\)](#)-Checkliste genutzt. Leitlinien wurden in diesem Screening eingeschlossen, wenn:

- Ziel der Leitlinie, Zielgruppe und Schlüsselfragen benannt wurden
- methodisch die folgenden Kriterien einer evidenzbasierten Leitlinie erfüllt waren:
 - systematische Recherche
 - Darstellung des Auswahlprozesses für die gefundene Evidenz
 - Bewertung der Evidenz
 - Darstellung des Prozesses der Formulierung und Konsentierung der Empfehlungen
 - Angabe der Evidenz zu den Empfehlungen
- Angaben zur Finanzierung der Leitlinie und zu möglichen Interessenkonflikten der Autoren vorhanden waren.

Nach dem methodischen Screening eingeschlossene Leitlinien wurden im 4-Augen-Prinzip mit der vollständigen AGREE-II-Checkliste bewertet.

Für die Leitlinien-Extraktion wurden zusätzlich Leitlinien aus vorherigen Aktualisierungen genutzt.

Die Ergebnisse der Bewertung sind in Anhang D unter D2: Diagnostik (Leitlinienbewertung) dargestellt.

Extraktion

Die Extraktion der eingeschlossenen Leitlinien erfolgte ebenfalls im 4-Augen-Prinzip durch Mitarbeiter des DKG-Wissensmanagement.

Es wurden Leitlinien-Synopsen erstellt. Diese stellen Informationen dar zu

- Empfehlungstext
- Empfehlungsgrad (Grade of Recommendation, GoR)
- Evidenzlevel (Level of Evidence, LoE)
- für die Empfehlung genutzter Literatur.

Empfehlungsgrad, Evidenzlevel und die genutzte Literatur wurden wie in den Leitlinien dargestellt übernommen.

Die Leitlinien-Synopsen wurden in Anhang A Evidenztabelle/Leitlinien-Synopsen unter A2: Diagnostik (Leitliniensynopse) dargestellt.

Konsultationsfassung

Risikofaktoren, Risikogruppen und Screening

Fragestellungen

Zur Beantwortung der folgenden PICO-Fragen wurde eine systematische Evidenzaufbereitung durchgeführt:

Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Studiendesign / Recherchezeitraum / Sprache
Asymptomatische Normalbevölkerung	Einnahme von Medikamenten	Keine Einnahme Einnahme von Placebo Einnahme alternativer Medikamente	Risiko für Pankreaskarzinome (Odds Ratio, Relatives Risiko, Weitere Risikomaße)	Systematische Reviews, mit/ohne Meta-Analysen 2019-2024 Sprachen: deutsch/englisch
	Exposition mit Beruflichen Risikofaktoren	Keine Exposition		

Tabelle 1: PICO-Fragen Exogene Risikofaktoren

Methoden

Suche, Screening, Bewertung und Extraktion erfolgten entsprechend der oben dargestellten allgemeinen Methodik zur Evidenzaufbereitung von Primärliteratur.

Die Literatur-Recherche für die PICO-Fragen wurde am 11. April 2024 durchgeführt. Es wurden 856 Publikationen gefunden, 651 Treffer gescreent und 34 Publikationen eingeschlossen (n=31 Einnahme von Medikamenten, n=3 Exposition mit beruflichen Risikofaktoren).

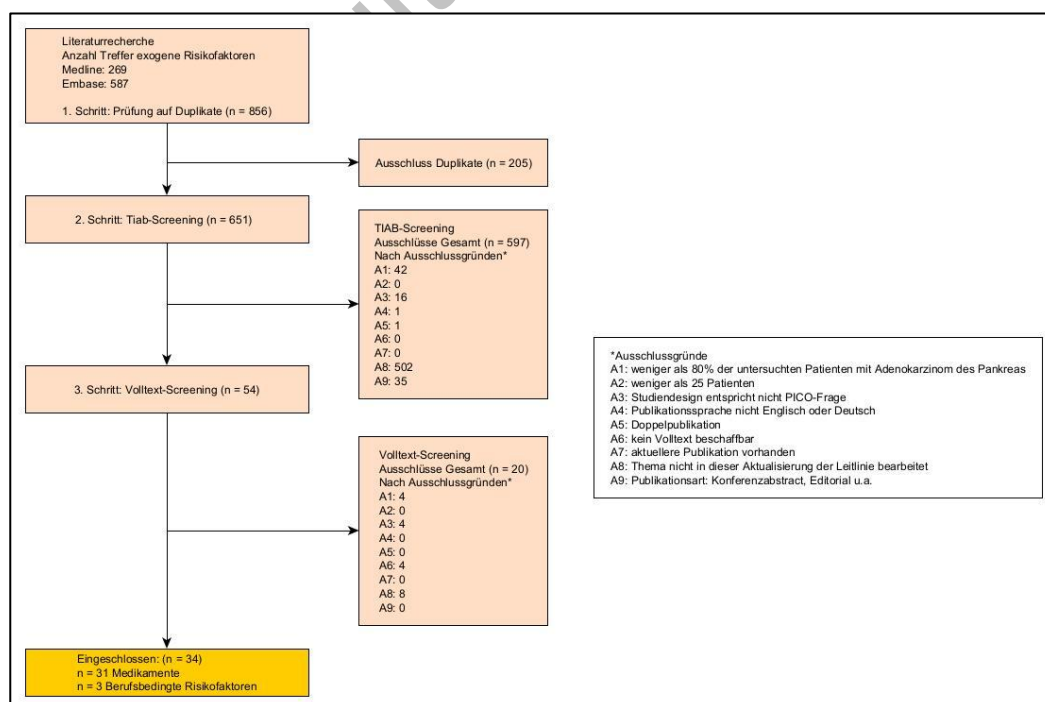


Abbildung 1: Flowchart Screening Risikofaktoren

Ergebnisse: Medikamente als exogener Risikofaktor

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Wirkstoff (-gruppe)	Einzelwirkstoff(e)	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
ASS		Bosetti et al., 2020 [1]	Statistisch signifikant reduziert	RR=0.78 (0.68-0.89)
		Sun et al., 2019 [2]	Statistisch signifikant reduziert	RR=0.82 (0.68-0.98)
		Wu et al., 2020 [3]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0.92 (0.74-1.16)
Antibiotika		Petrelli et al., 2019 [4]	Statistisch signifikant erhöht	OR=1.28 (1.04-1.57)
Antihypertensiva	ACE-Hemmer	Shin et al., 2022 [5]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.10 (0.60-2.02)
Bisphosphonate		Li et al., 2020 [6]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.01 (0.66-1.55)
Diabetesmedikamente	Inkretin-basierte Therapien: Gesamt	Chen et al., 2023 [7]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0.73 (0.47-1.11)
		Hidayat et al., 2023 [8]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.04 (0.87-1.24)
	Inkretin-basierte Therapien: GLP-1-Agonisten	Cao et al., 2019 [9]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1.05 (0.68-1.60)
		Hidayat et al., 2023 [8]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0.91 (0.76-1.09)
		Muhammed et al., 2023 [10]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1.06 (0.68-1.65)
		Zhang et al., 2022 [11]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.10 (0.31-4.10)
		Zhu et al., 2019 [12]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1.20 (0.76-1.89)
	Inkretin-basierte Therapien: DPP4-Inhibitoren	Hidayat et al., 2023 [8]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.04 (0.82-1.33)
		Muhammed et al., 2023 [10]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0.72 (0.49-1.08)
		Zhang et al., 2022 [11]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0.79 (0.26-2.40)
	Metformin	Chen et al., 2023 [7]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.08 (0.77-1.52)
		Hu et al., 2023 [13]	Statistisch signifikant reduziert	OR=0.82 (0.69-0.98)
		Najafi et al., 2023 [14]	Statistisch signifikant reduziert	RR=0.59 (0.50-0.69)
		Zhang et al., 2021 [15]	Statistisch signifikant reduziert	OR=0.62 (0.45-0.84)
	Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	Chen et al., 2023 [7]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.15 (0.99-1.34)
	Insulinsekretagoga	Chen et al., 2023 [7]	Statistisch signifikant erhöht	RR=1.26 (1.01-1.57)
	Thiazolidindione	Chen et al., 2023 [7]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0.73 (0.47-1.14)
	Insuline	Chen et al., 2023 [7]	Statistisch signifikant erhöht	RR=2.41 (1.08-5.36)
	PPAR-Agonisten	Muhammed et al., 2023 [10]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=2.93 (0.12-72.03)
	SGLT-2-Hemmer	Tang et al., 2020 [16]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1.34 (0.71-2.54)

Wirkstoff (-gruppe)	Einzelwirkstoff(e)	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
Hormontherapie Menopause		Jang et al., 2023 [17]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0.92 (0.83–1.02)
Kontrazeptiva		Ilic et al., 2021 [18]	Statistisch signifikant reduziert	RR=0.85 (0.73–0.98)
Magen-säure-hemmer	PPI	Alkhushaym et al., 2023 [19]	Statistisch signifikant erhöht	OR=1.76 (1.26–2.46)
		Alkhushaym et al., 2020 [20]	Statistisch signifikant erhöht	OR=1.75 (1.12–2.72)
		Hong et al., 2020 [21]	Statistisch signifikant erhöht	OR=1.70 (1.20–2.40)
		Laoveeravat et al., 2020 [22]	Statistisch signifikant erhöht	RR=1.73 (1.16–2.57)
		Poly et al., 2022 [23]	Statistisch signifikant erhöht	RR=1.63 (1.19–2.22)
		Song et al., 2020 [24]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.56 (0.93–2.64)
		Tran et al., 2024 [25]	Statistisch signifikant erhöht	OR/RR/HR=1.80 (1.34–2.42)
		Zeng et al., 2021 [26]	Statistisch signifikant erhöht	RR=1.72 (1.05–2.82)
		Zhou et al., 2022 [27]	Statistisch signifikant erhöht	OR=1.61 (1.23–2.11)
	H2-Rezeptor-Antagonisten	Alkhushaym et al., 2023 [19]	Statistisch signifikant erhöht	OR=1.25 (1.04–1.49)
		Laoveeravat et al., 2020 [22]	Statistisch signifikant erhöht	RR=1.26 (1.02–1.57)
		Song et al., 2020 [24]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.22 (0.90–1.65)
Statine		Archibugi et al., 2019 [28]	Statistisch signifikant reduziert	OR=0.70 (0.60–0.82)
		Karbowska et al., 2022 [29]	Statistisch signifikant reduziert	OR=0.83 (0.72–0.96)
		Ponnala et al., 2023 [30]	Statistisch signifikant reduziert	RR=0.84 (0.72–0.95)
		Song et al., 2019 [31]	Statistisch signifikant reduziert	OR=0.84 (0.72–0.98)

Abkürzungen: ASS=Acetylsalicylsäure; CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR=Hazard Ratio; PPI=Protonenpumpeninhibitoren; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko (Risk Ratio)

Tabelle 2: Übersicht der Ergebnisse zum Exogenen Risiko für Pankreaskarzinome: Einnahme von Medikamenten

Zusammenfassung der Review-Charakteristika

Zum Zusammenhang der Einnahme verschiedener Medikamente und dem Risiko für Pankreaskarzinome wurden 30 systematische Reviews [1-13, 15-31] und ein Umbrella-Review [14] eingeschlossen.

Untersuchte Wirkstoffe

In den Reviews wurden die folgenden Wirkstoffe untersucht:

- Acetylsalicylsäure (ASS) (n=3) [1-3]
- Antibiotika (n=1) [4]
- Antihypertensiva (n=1) [5]
- Bisphosphonate (n=1) [6]
- Diabetesmedikamente (n=9 Systematische Reviews, n=1 Umbrella-Review) [7-16]
- Hormontherapie in der Menopause (n=1) [17]
- Kontrazeptiva (n=1) [18]
- Magensäurehemmer (n=9) [19-27]
- Statine (n=4) [28-31]

Berechnete Risikomaße

Die berechneten Effektmaße der Meta-Analysen sind Odds Ratios (OR) [3, 4, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 19-21, 27-29, 31] oder Relative Risiken (RR). [1, 2, 5-8, 11, 14, 17, 18, 22-26, 30] Da es sich bei Pankreaskarzinom-Erkrankungen um seltene Ereignisse handelt, sind beide Endpunkte vergleichbar.

Verzerrungspotential (Risk of Bias)

Die Bewertung des Risk of Bias mit dem ROBIS-Tool ergab für alle systematischen Reviews ein hohes Verzerrungspotential. [1-31] Eine tabellarische Übersicht der Bewertung der einzelnen Domänen findet sich in Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor.

In Meta-Analysen enthaltene Studien

Eingeschlossene Studienarten in die Meta-Analysen der systematischen Reviews sind:

- Beobachtungsstudien (Fall-Kontroll- und Kohortenstudien) [1, 2, 4, 6-8, 13, 15, 17, 18, 21-27, 30]
- Beobachtungsstudien und randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) [3, 7, 19, 20, 28, 29, 31]
- RCTs [9-12, 16]

Die narrativen Zusammenfassungen in Systematischen Reviews ohne Meta-Analyse basieren auf:

- 1 Fall-Kontroll-Studie [5]
- 1 RCT [10]

Acetylsalicylsäure (ASS)

Drei systematische Reviews untersuchten den Zusammenhang zwischen der **Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) und dem Risiko für Pankreaskarzinome**. [1-3] Die Vergleichsintervention war keine Einnahme von ASS.

In der **Gesamt-Analyse** wurden die Risiken für die **Inzidenz** von Pankreaskarzinomen [1-3] und für die **Mortalität** im Zusammenhang mit Pankreaskarzinomen [2, 3] untersucht.

Es wurden **Subgruppen-Analysen** durchgeführt nach:

- Dauer der Einnahme [1-3]
- Dosis und Häufigkeit der Einnahme [2, 3]
- Studiendesign [1-3]
- Quelle der Kontrollgruppe in den Fall-Kontroll-Studien [1]
- geographischer Region [1]
- Publikationszeitraum der Primärstudien [1]

Statistisch signifikante Senkung des Risikos

Die **Dauer der Einnahme** wurde in den systematischen Reviews mit unterschiedlichen Zeiträumen klassifiziert. Eine längere Einnahme (**≥5 bzw. 10 Jahre**) führte in allen systematischen Reviews zu einer statistisch signifikanten Senkung des Risikos für die Inzidenz von Pankreaskarzinomen. [1-3]

Bosetti et al. untersuchten zusätzlich die **Kontrollgruppen in Fall-Kontroll-Studien**. Statistisch signifikante Risikoreduktionen für die Inzidenz von Pankreaskarzinomen wurden für beide Kontrollgruppen in den Fall-Kontroll-Studien (Allgemeinbevölkerung, Krankenhaus) gefunden. [1]

Gemischte Ergebnisse der statistischen Signifikanz

In der **Gesamt-Analyse** kamen zwei von drei systematischen Reviews zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von ASS das Risiko für die **Inzidenz** von Pankreaskarzinomen statistisch signifikant senkt (RR=0.78 (95% CI 0.68–0.89) [1]; RR=0.82 (95% CI 0.68–0.98) [2]). Das systematische Review von Wu et al. fand hingegen keine statistisch signifikante Veränderung des Risikos für die Inzidenz von Pankreaskarzinomen durch die Einnahme von Aspirin (OR=0.92 (95% CI 0.74–1.16) [3]).

Für eine **Dauer der Einnahme ≤5 Jahre** sind die Ergebnisse widersprüchlich. Bosetti et al. finden eine statistisch signifikante Reduktion. [1] Die Meta-Analysen von Sun et al. und Wu et al. ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied. [2, 3]

Dosis und Häufigkeit der Einnahme wurden in den systematischen Reviews von Sun et al. und Wu et al. untersucht. [2, 3] Dabei wurden jeweils Berechnungen für niedrig-dosiertes bzw. hoch-dosiertes ASS, eine niedrige Einnahmefrequenz und eine hohe Einnahmefrequenz durchgeführt. Die Autoren gaben nicht an, welche Werte diesen Einteilungen entsprechen. Aus den Publikationen wird nicht ersichtlich, welche Primärstudien in die jeweiligen Meta-Analysen eingeflossen sind. Die Ergebnisse sind widersprüchlich. Während Sun et al. keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Risiko für die Inzidenz von Pankreaskarzinomen bei den Dosierungen fand, wurde bei Wu et al. eine statistisch signifikante Reduzierung des Risikos gezeigt. Sowohl für eine hohe als auch für eine niedrige Einnahmefrequenz wurde bei Sun et al. eine Reduktion des Risikos für die Inzidenz von Pankreaskarzinomen errechnet, in der Meta-Analyse von Wu et al. hatte die Einnahmefrequenz keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Risiko. [2, 3]

Subgruppen-Analysen zum **Studiendesign** wurden in allen drei systematischen Reviews durchgeführt. Die Ergebnisse der Meta-Analysen sind widersprüchlich. Statistisch signifikante Reduktionen des Risikos für die Inzidenz von Pankreaskarzinomen wurden bei Wu et al. für Fall-Kontroll-Studien und bei Bosetti et al. für Kohortenstudien gefunden. Alle anderen Auswertungen erbrachten keinen statistisch signifikanten Unterschied. [1-3]

Bosetti et al. untersuchten zusätzlich die **geographischen Regionen und den Publikationszeitraum** der Primärstudien. Statistisch signifikante Risikoreduktionen für die Inzidenz von Pankreaskarzinomen wurden gefunden bei Studien aus den USA und aus anderen Regionen (nicht Europa) und für den Publikationszeitraum 2010-2018. Die Meta-Analysen von Studien aus Europa und mit einem Publikationszeitraum bis 2009 zeigten keine statistisch signifikante Veränderung. [1]

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Übereinstimmend keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben die Meta-Analysen aller systematischen Reviews für:

- Mortalität

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.1.1 Acetylsalicylsäure (ASS).

Antibiotika

Ein systematisches Review untersuchte den Zusammenhang zwischen der **Einnahme von Antibiotika und dem Risiko für Krebserkrankungen**. [4] Vergleichsintervention war die Niemals-Einnahme von Antibiotika.

Im **Gesamtergebnis** wurde für die **Inzidenz** von Pankreaskarzinomen eine statistisch signifikante Risikoerhöhung durch die Einnahme von Antibiotika gefunden (OR=1.28 (95% CI 1.04–1.57)). [4]

Unzureichende Daten

Zu den **Subgruppen-Analysen** nach Wirkstoffgruppen, Dauer und Häufigkeit der Einnahme und Studienqualität sind in der Publikation keine separaten Auswertungen zum Pankreaskarzinom vorhanden. Zu diesen Fragestellungen kann keine Aussage getroffen werden.

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.1.2 Antibiotika

Antihypertensiva

Ein systematisches Review untersuchte den Zusammenhang zwischen der **Einnahme von Antihypertensiva und dem Risiko für Krebserkrankungen**. [5]

Für das Pankreaskarzinom wurde eine Fall-Kontroll-Studie eingeschlossen und daher **keine Meta-Analyse** durchgeführt. Die Studie untersuchte postmenopausale Frauen mit und ohne Hypertension. Verglichen wurde die Anzahl von Pankreaskarzinomdiagnosen bei Frauen, die ACE-Hemmer einnahmen mit der Anzahl von Frauen, die keine ACE-Hemmer einnahmen. [5]

In der eingeschlossenen Studie wurde **keine statistisch signifikante Veränderung des Pankreaskarzinom-Risikos** durch die Einnahme von ACE-Hemmern festgestellt (RR=1.10 (95% CI 0.60–2.02)). [5]

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.1.3 Antihypertensiva

Bisphosphonate

Ein systematisches Review untersuchte den Zusammenhang zwischen der **Einnahme von Bisphosphonaten und dem Risiko für Krebserkrankungen**. Verglichen wurde die Exposition mit einer Niemals-Einnahme von Bisphosphonaten. [6]

In einer Primärstudie konnten die Autoren des systematischen Reviews keine Informationen zu den untersuchten Wirkstoffen extrahieren. Die drei übrigen Primärstudien untersuchten die Wirkstoffe Alendronat, Clodronat, Etidronat, Ibandronat und Risedronat. [6]

Im **Gesamtergebnis** wurde keine statistisch signifikante Veränderung des Risikos für Pankreaskarzinome durch die Einnahme von Bisphosphonaten gefunden (RR=1.01 (95% CI 0.66–1.55)). [6]

Es wurden **Subgruppen-Analysen** durchgeführt nach:

- Dauer der Einnahme
- Wirkstoffen (Stickstoffhaltige, Nicht-Stickstoffhaltige Bisphosphonate)

Auch die **Dauer der Einnahme** hatte keinen Einfluss auf das Risiko. [6]

Lediglich Patientinnen, die **Nicht-Stickstoffhaltige Bisphosphonate** (Etidronat, Clodronat) einnahmen hatten in einer Studie ein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome (RR=1.75 (95% CI 1.32–2.33)). [6]

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.1.4 Bisphosphonate

Diabetesmedikamente

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Wirkstoff (-gruppe)	Einzelwirkstoff(e)	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
Diabetesmedikamente	Inkretin-basierte Therapien: Gesamt	Chen et al., 2023 [7]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0.73 (0.47-1.11)
		Hidayat et al., 2023 [8]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.04 (0.87-1.24)
	Inkretin-basierte Therapien: GLP-1-Agonisten	Cao et al., 2019 [9]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1.05 (0.68-1.60)
		Hidayat et al., 2023 [8]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0.91 (0.76-1.09)
		Muhammed et al., 2023 [10]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1.06 (0.68-1.65)
		Zhang et al., 2022 [11]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.10 (0.31-4.10)
		Zhu et al., 2019 [12]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1.20 (0.76-1.89)
	Inkretin-basierte Therapien: DPP4-Inhibitoren	Hidayat et al., 2023 [8]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.04 (0.82-1.33)
		Muhammed et al., 2023 [10]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0.72 (0.49-1.08)
		Zhang et al., 2022 [11]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0.79 (0.26-2.40)
	Metformin	Chen et al., 2023 [7]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.08 (0.77-1.52)
		Hu et al., 2023 [13]	Statistisch signifikant reduziert	OR=0.82 (0.69-0.98)
		Najafi et al., 2023 [14]	Statistisch signifikant reduziert	RR=0.59 (0.50-0.69)
		Zhang et al., 2021 [15]	Statistisch signifikant reduziert	OR=0.62 (0.45-0.84)
	Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	Chen et al., 2023 [7]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.15 (0.99-1.34)
	Insulinsekretagoga	Chen et al., 2023 [7]	Statistisch signifikant erhöht	RR=1.26 (1.01-1.57)
	Thiazolidindione	Chen et al., 2023 [7]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0.73 (0.47-1.14)
	Insuline	Chen et al., 2023 [7]	Statistisch signifikant erhöht	RR=2.41 (1.08-5.36)
	PPAR-Agonisten	Muhammed et al., 2023 [10]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=2.93 (0.12-72.03)
	SGLT-2-Hemmer	Tang et al., 2020 [16]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1.34 (0.71-2.54)

Abkürzungen: CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko (Risk Ratio)

Tabelle 3: Übersicht der Ergebnisse zum Exogenen Risiko für Pankreaskarzinome: Einnahme von Diabetesmedikamenten

Neun systematische Reviews [7-13, 15, 16] und ein Umbrella-Review [14] untersuchten den Zusammenhang zwischen der **Einnahme von Antidiabetika und dem Risiko für Pankreaskarzinome**.

Es wurden Analysen für **die folgenden Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen** durchgeführt:

- Inkretin-basierte Therapien [7, 8]
 - GLP-1-Agonisten [8-12]
 - DPP4-Inhibitoren [8, 11]
- Metformin [7, 13-15]
- Alpha-Glucosidase-Inhibitoren [7]
- Insulinsekretagoga [7]
- Thiazolidindione [7]
- Insulin [7]
- PPAR-Agonisten [10]
- SGLT-2-Hemmern [16].

Inkretin-basierte Therapien (GLP-1-Agonisten, DPP-4-Inhibitoren)

Sechs systematische Reviews untersuchten den Zusammenhang zwischen der **Einnahme Inkretin-basierter Therapien insgesamt bzw. von GLP-1-Agonisten und/oder DPP-4-Inhibitoren und dem Risiko für Pankreaskarzinome**. [7-12] Vergleichsinterventionen waren keine Behandlung, Plazebo und andere Antidiabetika.

Es wurden **Subgruppen-Analysen** durchgeführt nach:

- Studienarten [7]
- Studienqualität [7]
- Geographischer Region [7]
- Verzerrung durch Zeitverzögerung (Time-Lag-Bias) [8]
- Vergleichsinterventionen [8, 10]
- Einschluss prävalenter Nutzer [8]
- Zeitlichem Abstand zur Exposition [8]
- Verzerrung durch Störfaktoren (Confounding-Bias) [8]
- Wirkstoffen [11]

Statistisch signifikante Senkung des Risikos

Eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Pankreaskarzinome wurde gefunden für **DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu Plazebo** (OR=0.57 (95% CI 0.37-0.89)) [10].

Statistisch signifikante Erhöhung des Risikos

Ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko zeigte sich in einer **Subgruppen-Analyse nach Studienqualität** bei einer **Studie mit moderatem Bias-Risiko** (RR=0.68 (95% CI 0.42-1.09)) [7].

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Übereinstimmend keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben die Meta-Analysen aller systematischen Reviews für:

- Gesamt-Analysen
 - Inkretin-basierte Therapien
 - GLP-1-Agonisten
 - DPP-4-Inhibitoren (gesamt)
- Subgruppen-Analysen
 - Studienart
 - Studienqualität (niedriges, hohes Bias-Risiko)

- Geographische Region
- Verzerrung durch Zeitverzögerung (Time-Lag-Bias)
- Zeitlichem Abstand zur Exposition
- Verzerrung durch Störfaktoren (Confounding-Bias)
- Vergleichsinterventionen (Nicht-spezifizierte Antidiabetika, Nicht-Insulin-Antidiabetika, Sulfonylharnstoffe, Metformin, Thiazolidindione, andere)
- Wirkstoffe

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.1.5 Diabetesmedikamente.

Metformin

Drei systematische Reviews [7, 13, 15] und ein Umbrella-Review [14] untersuchten den Zusammenhang zwischen der **Einnahme von Metformin und dem Risiko für Pankreaskarzinome**.² Mögliche Vergleichsinterventionen waren keine Behandlung, Plazebo oder die Behandlung mit anderen Antidiabetika.

Es wurden **Subgruppen-Analysen** durchgeführt nach:

- geographischer Region [7, 13]
- Studienarten [7, 13]
- Vergleichsinterventionen [13, 15]
- Studienqualität [7, 13]
- Dauer der Diabeteserkrankung [13]
- Quelle der Studienteilnehmer [13]

Statistisch signifikante Senkung des Risikos

Der **Vergleich** der Einnahme von Metformin **mit anderen Antidiabetika** ergab übereinstimmend ein statistisch signifikant reduziertes Risiko für Pankreaskarzinome. [13, 15]

Subgruppen-Analysen zur Dauer der Diabeteserkrankung wurden nur in einem Review durchgeführt und ergaben ein statistisch signifikant reduziertes Risiko bei **längerer Dauer der Erkrankung** (RR=0.76 (95% CI 0.63–0.92)). [13]

Gemischte Ergebnisse der statistischen Signifikanz

In die **Gesamt-Analyse** schloss das Umbrella-Review von Najafi et al. zwei Meta-Analysen in die Berechnung des Risikos ein. Im Ergebnis errechneten die Autoren ein statistisch signifikant reduziertes Risiko für Pankreaskarzinome durch die Einnahme von Metformin (RR=0.59 (95% CI 0.50–0.69)). [14] Hu et al. fanden im Gesamtergebnis ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos (OR=0.82 (95% CI 0.69–0.98)). [13] Im Gegensatz dazu fanden Chen et al. keinen statistisch signifikanten Unterschied im Risiko für Pankreaskarzinome durch die Einnahme von Metformin. [7]

Der **Vergleich** der Einnahme von Metformin **mit keiner Einnahme von Medikamenten** ergab bei Zhang et al. [15] eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos (OR=0.62 (95% CI 0.45–0.84)) bei Hu et al. [13] ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome. (OR=2.19 (95% CI 1.08–4.44)).

Die Analyse nach **Studienarten** ergab für **Kohortenstudien** bei Hu et al. [13] ein statistisch signifikant reduziertes Risiko für Kohortenstudien (OR=0.78 (95% CI 0.64–0.95)) bei Chen et al. [7] keinen statistisch signifikanten Unterschied. In der Meta-Analyse zu **Fall-Kontroll-Studien** wurde bei Chen et al.

² Die hier ausgewerteten systematischen Reviews sind nicht in die Meta-Analyse des Umbrella-Reviews eingeflossen.

[7] ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome gefunden (RR=1.25 (95% CI 1.03–1.50)), bei Hu et al. [13] kein statistisch signifikanter Unterschied.

Studien mit höherer Qualität ergaben in der Meta-Analyse von Hu et al. [13] ein statistisch signifikant reduziertes Risiko (RR=0.83 (95% CI 0.69–0.99)), in der Meta-Analyse zu Studien mit niedrigem Bias-Risiko wurde bei Chen et al. [7] hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden.

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Übereinstimmend keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben die Meta-Analysen aller systematischen Reviews für:

- geographische Regionen
- Quelle der Studienteilnehmer
- Studienqualität (moderates, hohes Bias-Risiko, geringere Qualität)
- Studienart RCT
- Neu diagnostizierte Diabetes-Erkrankung

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.1.5 Diabetesmedikamente.

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren

Ein systematisches Review [7] untersuchte den Zusammenhang zwischen der **Einnahme von Alpha-Glucosidase-Inhibitoren und dem Risiko für Pankreaskarzinome**. Mögliche Vergleichsinterventionen waren Placebo, keine Behandlung oder die Behandlung mit anderen Antidiabetika.

Es wurde eine Kohorten-Studie eingeschlossen und daher keine Meta-Analyse durchgeführt. In der Kohortenstudie wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden. [7]

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.1.5 Diabetesmedikamente.

Insulinsekretagoga

Ein systematisches Review [7] untersuchte den Zusammenhang zwischen der **Einnahme von Insulinsekretagoga und dem Risiko für Pankreaskarzinome**. Mögliche Vergleichsinterventionen waren Placebo, keine Behandlung oder die Behandlung mit anderen Antidiabetika.

Die **Gesamtanalyse** ergab ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome durch die Einnahme von Insulinsekretagoga (RR=1.26 (95% CI 1.01–1.57)). [7]

Es wurden **Subgruppen-Analysen** durchgeführt nach:

- Studienarten
- Studienqualität
- geographischen Regionen

Kein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei der Analyse von Studien mit moderatem Bias-Risiko gefunden. Alle anderen Subgruppen-Analysen erbrachten ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko. [7]

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.1.5 Diabetesmedikamente.

Thiazolidindione

Ein systematisches Review [7] untersuchte den Zusammenhang zwischen der Einnahme von **Thiazolidindione und dem Risiko für Pankreaskarzinome**. Mögliche Vergleichsinterventionen waren Plazebo, keine Behandlung oder die Behandlung mit anderen Antidiabetika.

Die **Gesamtanalyse** ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Risiko für Pankreaskarzinome durch die Einnahme von Thiazolidindione. [7]

Es wurden **Subgruppen-Analysen** durchgeführt nach:

- Studienarten
- Studienqualität
- geographischen Regionen

Ein **statistisch signifikant reduziertes Risiko** für Pankreaskarzinome wurde gefunden bei:

- der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) (RR=0.31 (95% CI 0.12–0.86))
- Kohortenstudien (RR=0.59 (95% CI 0.39–0.89))
- der Studie mit hohem Bias-Risiko (RR=0.31 (95% CI 0.12–0.85))

Alle anderen Subgruppen-Analysen erbrachten **keinen statistisch signifikanten Unterschied** für das Risiko für Pankreaskarzinome. [7]

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.1.5 Diabetesmedikamente.

Insuline

Ein systematisches Review [7] untersuchte den Zusammenhang zwischen der **Einnahme von Insulinen und dem Risiko für Pankreaskarzinome**. Mögliche Vergleichsinterventionen waren Plazebo, keine Behandlung oder die Behandlung mit anderen Antidiabetika.

Die **Gesamtanalyse** ergab ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome durch die Einnahme von Insulinen (RR=2.41 (95% CI 1.08–5.36)). [7]

Es wurden **Subgruppen-Analysen** durchgeführt nach:

- Studienarten
- Studienqualität
- Geographischen Regionen

Ein **statistisch signifikant erhöhtes Risiko** für Pankreaskarzinome wurde gefunden bei:

- Studien mit niedrigem Bias-Risiko (RR=2.06 (95% CI 1.55–2.73))
- Studien aus Asien (RR=2.16 (95% CI 1.52–3.09))

Alle anderen Subgruppen-Analysen erbrachten keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Risiko für Pankreaskarzinome. [7]

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.1.5 Diabetesmedikamente.

PPAR-Agonisten

Ein systematisches Review [10] untersuchte den Zusammenhang zwischen der **Einnahme von PPAR-Agonisten und dem Risiko für Pankreaskarzinome**. Vergleichsintervention waren andere Antidiabetika.

Es wurde ein RCT eingeschlossen und keine Meta-Analyse durchgeführt. In dem RCT wurde kein statistisch signifikanter Unterschied für das Risiko für Pankreaskarzinome gefunden. [10]

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.1.5 Diabetesmedikamente.

SGLT-2-Hemmer

Ein systematisches Review [16] untersuchte den Zusammenhang zwischen der **Einnahme von SGLT-2-Hemmern und dem Risiko für Pankreaskarzinome**. Mögliche Vergleichsinterventionen waren Plazebo oder die Behandlung mit anderen Antidiabetika.

Die **Gesamtanalyse** ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Risiko für Pankreaskarzinome durch die Einnahme von SGLT-2-Hemmern. [16]

Es wurden **Subgruppen-Analysen** durchgeführt nach:

- verschiedenen SGLT-2-Hemmern
- Vergleichsinterventionen
- Art der Therapie
- Durchschnittsalter
- Anteil Männer
- Hautfarbe
- Body Mass Index (BMI)
- Dauer der Diabetes-Erkrankung
- Dauer des Follow-ups

Es zeigte sich ein **statistisch signifikant erhöhtes Risiko** für Pankreaskarzinome bei [16]:

- Dapagliflozin vs. Plazebo/andere Antidiabetika (OR=5.66 (95% CI 1.04–30.77))
- SGLT-2-Hemmern im Vergleich anderen Antidiabetika (OR=7.49 (95% CI 1.05–53.25))
- Patienten mit einem Durchschnittsalter von <60 Jahren (OR=5.46 (95% CI 1.75–17.07))
- Dauer der Diabetes-Erkrankung von <10 Jahren (OR=5.90 (95% CI 1.65–21.08))

Alle anderen Subgruppen-Analysen erbrachten keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Risiko für Pankreaskarzinome. [16]

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.1.5 Diabetesmedikamente.

Hormontherapie in der Menopause

Ein systematisches Review untersuchte den Zusammenhang zwischen der **Einnahme einer Hormontherapie in der Menopause und dem Risiko für Pankreaskarzinome**. [17]
Vergleichsintervention war keine Einnahme von Hormontherapien.

Die **Gesamtanalyse** ergab keine statistisch signifikante Veränderung des Risikos für Pankreaskarzinome durch die Hormontherapie. [17]

Es wurden **Subgruppen-Analysen** durchgeführt nach:

- verschiedenen Therapien
- Dauer der Behandlung
- Zeitpunkt der Behandlung

Ein **statistisch signifikant reduziertes Risiko** für Pankreaskarzinome wurde gefunden für:

- alleinige Östrogen-Behandlung (RR=0.77 (95% CI 0.64–0.94))
- Kombinationsbehandlung aus Östrogen und Gestagen (RR=0.85 (95% CI 0.75–0.96))

Alle anderen Subgruppen-Analysen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. [17]

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.1.6 Hormontherapie in der Menopause.

Kontrazeptiva

Ein systematisches Review [18] untersuchte den Zusammenhang zwischen der **Einnahme von oralen Kontrazeptiva und dem Risiko für Pankreaskarzinome**. Vergleichsintervention war keine Einnahme von Kontrazeptiva.

Im **Gesamtergebnis** wurde eine statistische signifikante Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva gefunden (RR=0.85 (95% CI 0.73–0.98)). [18]

Es wurden **Subgruppen-Analysen** durchgeführt nach:

- Dauer der Einnahme
- Studiendesign
- Quelle der Kontrollgruppe in den Fall-Kontroll-Studien
- Anzahl von Pankreaskrebsfällen pro Studie
- Studienqualität
- geographischer Region
- Menopausen-Status der Frauen

Ein **statistisch signifikant reduziertes Risiko** wurde in den folgenden Analysen gefunden

- Studien mit hoher Qualität (RR=0.80 (95% CI 0.66–0.98))
- Europa als geographische Region (RR=0.67 (95% CI 0.51–0.88))
- Frauen nach der Menopause (RR=0.88 (95% CI 0.79–0.98))

Alle anderen Subgruppen-Analysen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. [18]

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.1.7 Kontrazeptiva.

Magensäurehemmer (Protonenpumpeninhibitoren (PPI), H2-Rezeptor-Antagonisten)

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Wirkstoff (-gruppe)	Einzelwirkstoff(e)	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
	PPI	Alkhushaym et al., 2023 [19]	Statistisch signifikant erhöht	OR=1.76 (1.26–2.46)

Wirkstoff (-gruppe)	Einzelwirkstoff(e)	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
Magen-säure-hemmer		Alkhushaym et al., 2020 [20]	Statistisch signifikant erhöht	OR=1.75 (1.12-2.72)
		Hong et al., 2020 [21]	Statistisch signifikant erhöht	OR=1.70 (1.20-2.40)
		Laoveeravat et al., 2020 [22]	Statistisch signifikant erhöht	RR=1.73 (1.16-2.57)
		Poly et al., 2022 [23]	Statistisch signifikant erhöht	RR=1.63 (1.19-2.22)
		Song et al., 2020 [24]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.56 (0.93-2.64)
		Tran et al., 2024 [25]	Statistisch signifikant erhöht	OR/RR/HR=1.80 (1.34-2.42)
		Zeng et al., 2021 [26]	Statistisch signifikant erhöht	RR=1.72 (1.05-2.82)
		Zhou et al., 2022 [27]	Statistisch signifikant erhöht	OR=1.61 (1.23-2.11)
	H2-Rezeptor-Antagonisten	Alkhushaym et al., 2023 [19]	Statistisch signifikant erhöht	OR=1.25 (1.04-1.49)
		Laoveeravat et al., 2020 [22]	Statistisch signifikant erhöht	RR=1.26 (1.02-1.57)
		Song et al., 2020 [24]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.22 (0.90-1.65)

Abkürzungen: CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR=Hazard Ratio; PPI=Protonenpumpeninhibitoren; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko (Risk Ratio)

Tabelle 4: Übersicht der Ergebnisse zum Exogenen Risiko für Pankreaskarzinome: Einnahme von Magensäurehemmern

Neun systematische Reviews [19-27] untersuchten den Zusammenhang zwischen der **Einnahme von Magensäurehemmern und dem Risiko für Pankreaskarzinome**. Alle systematischen Reviews betrachteten **Protonenpumpeninhibitoren (PPI)** und drei systematische Reviews zusätzlich **H2-Rezeptor-Antagonisten (H2RA)**. [19, 22, 24] Vergleichsintervention war keine Einnahme von Magensäurehemmern.

Es wurden **Subgruppen-Analysen** durchgeführt nach:

- Studiendesign [20, 21, 23, 26]
- Studienqualität [20, 21, 23, 24]
- geographischer Region [21-23, 26, 27]
- Dauer der Einnahme [20, 24]
- eingenommener Tagesdosis [20, 24]
- einzelnen Wirkstoffen [20, 21]
- Adjustierung für Störfaktoren (Confounder) [20, 23]
- Pankreaskarzinom als primärem Endpunkt [20]
- Größe der untersuchten Population [23]

Statistisch signifikante Erhöhung des Risikos

Alkushaym et al. [20] zeigten in einer Subgruppen-Analyse von Studien mit **Pankreaskarzinom als primärem Endpunkt** eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos.

Die Analyse zur **Größe der untersuchten Population** zeigte bei Poly et al. [23] für Studienpopulationen mit mehr als 10.000 Teilnehmern ebenfalls eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos.

Gemischte Ergebnisse der statistischen Signifikanz

In der **Gesamtanalyse** kamen acht von neun systematischen Reviews zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von **PPI** die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Pankreaskarzinomen statistisch signifikant erhöht. [19-23, 25-27] Eine Meta-Analyse fand keinen statistisch signifikanten Effekt. [24]

Für **H2RA** berechneten zwei von drei systematischen Reviews eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für Pankreaskarzinome. [19, 22] Hingegen zeigte sich in der Meta-Analyse von Song et al. kein statistisch signifikanter Effekt bezüglich des Risikos für Pankarzinome unter H2RA-Einnahme. [24]

Subgruppen-Analysen zum **Studiendesign** wurden in vier systematischen Reviews durchgeführt. [20, 21, 23, 26] In fast allen Meta-Analysen zu den verschiedenen Studienarten wurde eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos gefunden. Nur die Meta-Analyse zu Fall-Kontroll-Studien bei Zeng et al. zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. [26]

Vier systematische Reviews erstellten Subgruppen-Analysen nach der **Qualität der Studien** [20, 21, 23, 24]. Die Definition der Schwellenwerte für hohe Qualität ist in den systematischen Reviews unterschiedlich. Bis auf die Subgruppen-Analysen zu Studien mit einem NOS 7-9 bei Poly et al. wurden in allen Analysen statistisch signifikante Erhöhungen des Risikos für Pankreaskarzinome gefunden. [23]

Subgruppen-Analysen zu **geographischen Regionen** wurden in fünf systematischen Reviews erstellt. [21-23, 26, 27] Eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für Pankreaskarzinome wurde bei Zhou et al. für die Regionen Asien und Westliche Länder gefunden. Die Meta-Analysen der vier übrigen systematischen Reviews zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Zwei systematische Reviews untersuchten in Subgruppen einzelne **Wirkstoffe von PPI**. [20, 21] Untersucht wurden in beiden systematischen Reviews die Wirkstoffe Rabeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol und Omeprazol. Eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos wurde für Rabeprazol gefunden. Alle anderen Wirkstoffe zeigten in den Meta-Analysen keinen signifikanten Unterschied des Risikos.

Bezüglich der **Adjustierung für mögliche Störfaktoren (Confounder)** ergaben sich statistisch signifikante Erhöhungen des Risikos bei der Analyse von Studien mit der Adjustierung für Diabetes, Adipositas, Chronische Pankreatitis, Alter und die Infektion mit H. Pylori. Kein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei Studien, die für Rauchen oder Pankreatitis adjustiert wurden, gefunden. [20, 23] Allerdings zeigten bei Poly et al. die Subgruppen-Analysen zu den nicht-adjustierten Studien die gleichen Effekte. [23]

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Übereinstimmend keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben die Meta-Analysen in 2 Reviews [20, 24] für:

- Dauer der Einnahme
- definierte Tagesdosen

Unzureichende Daten

Geplante Subgruppen-Analysen zu **Dauer und Dosierung** wurden aufgrund der heterogenen Definition der Kategorien in den Primärstudien in fünf systematischen Reviews nicht durchgeführt. [21-23, 25, 26]

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.1.8 Magensäurehemmer (PPI, H2-Rezeptor-Antagonisten).

Statine

Vier systematische Reviews [28-31] untersuchten den Zusammenhang zwischen der **Einnahme von Statinen und dem Risiko für Pankreaskarzinome**. Vergleichsintervention waren die Einnahme von Placebo, keine Medikamenteneinnahme und eine Behandlung ohne Statine.

Es wurden **Subgruppen-Analysen** durchgeführt nach:

- Studiendesign [28-31]
- Studienqualität [28, 30]
- Dauer der Einnahme [29-31]
- geographischer Region [28, 30, 31]
- Geschlecht [28, 31]
- Wirkstoffen [28, 31]
- Adjustierung für Störfaktoren (Confounder) [30, 31]
- Nutzung individueller Patientendaten [31].

Statistisch signifikante Senkung des Risikos

In der **Gesamtanalyse** kommen alle systematischen Reviews zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von Statinen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Pankreaskarzinomen statistisch signifikant senkt. Die Reduktion beträgt in drei der vier systematischen Reviews 16 bzw. 17%. Archibugi et al. errechneten eine Senkung um 30%. ((OR=0.70 (95% CI 0.60–0.82) [28]; OR=0.83 (95% CI 0.72–0.96) [29]; RR=0.84 (95% CI 0.72–0.95) [30]; OR=0.84 (95% CI 0.72–0.98) [31]). Alle Gesamtanalysen weisen eine hohe Heterogenität der Primärstudien auf.

Zwei systematische Reviews erstellten Subgruppen-Analysen nach der **Qualität der Studien**. [28, 30] Beide fanden für Studien mit geringerer Qualität eine statistisch signifikante Senkung des Risikos.

Gemischte Ergebnisse der statistischen Signifikanz

Subgruppen-Analysen zum **Studiendesign** wurden in allen systematischen Reviews durchgeführt. Statistisch signifikante Reduktionen des Risikos für Pankreaskarzinome wurden für Fall-Kontroll-Studien gefunden. [28, 30, 31] Die Analyse der RCTs ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. [28-31] Die Auswertung der Kohortenstudien erbrachte in einem systematischen Review eine Senkung des Risikos [30] und in zwei systematischen Reviews keinen statistisch signifikanten Unterschied. [28, 31] Karbowska et al. werteten Fall-Kontroll- und Kohortenstudien nicht getrennt aus. [29]

Die **Dauer der Einnahme** wurde in drei systematischen Reviews untersucht und mit unterschiedlichen Zeiträumen klassifiziert. Karbowska et al. fanden im Vergleich zwischen einer Einnahme <48 Monate und ≥48 Monate keinen statistisch signifikanten Unterschied. [29] In den systematischen Reviews von Ponnala et al. und Song et al. wurde für eine Einnahme <5 Jahre bzw. die Kurzzeit-Einnahme eine statistisch signifikante Senkung des Risikos nach der Einnahme von Statinen gefunden. Die Ergebnisse der Analysen zur Einnahme von ≥5 Jahren bzw. einer Langzeit-Einnahme sind widersprüchlich. Ponnala et al. fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied. Song et al. errechneten in ihrer Analyse der Langzeit-Einnahme eine statistisch signifikante Senkung des Risikos. [30, 31]

Subgruppen-Analysen zu **geographischen Regionen** wurden in drei systematischen Reviews erstellt. [28, 30, 31] Die Regionen wurden dabei nicht einheitlich definiert. Für die in zwei systematischen Reviews [28, 30] ausgewerteten Studien aus Europa fanden die Autoren eine statistisch signifikante Senkung der Wahrscheinlichkeit für Pankreaskarzinome nach der Einnahme von Statinen.

Das **Geschlecht** wurde in zwei systematischen Reviews in Subgruppen analysiert. [28, 31] Song et al. untersuchten zum einen Frauen und Männer insgesamt und Frauen allein. In die Analyse zu Frauen allein wurde lediglich eine Studie eingeschlossen. [31] Archibugi et al. erstellten Subgruppen-Analysen für Frauen und Männer. Eine statistisch signifikante Senkung des Risikos wurde nur in der Analyse der Männer gefunden. [28]

Zwei systematische Reviews untersuchten in Subgruppen einzelne **Wirkstoffe** [28] bzw. die Wirkstoffgruppe der Lipophilen Statine. [31] Bis auf die Untersuchung zu Atorvastation ergab sich kein statistisch signifikanter Einfluss der Einnahme von Statinen. Für die Einnahme von Atorvastatin wurde eine statistisch signifikante Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Pankreaskarzinomen errechnet.

Bezüglich der **Adjustierung für mögliche Störfaktoren (Confounder)** ergaben sich statistisch signifikante Reduktionen des Risikos bei der Analyse von Studien mit der Adjustierung für ≤ 7 Confounder [30] und für Studien, die für Diabetes oder familiäres Pankreaskarzinom adjustiert wurden. [31]

Song et al. untersuchten in einer Subgruppen-Analyse die Auswertung **individueller Patientendaten** in den Primärstudien. Eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos wurde in der Analyse der Studien auf der Basis individueller Daten gefunden. [31]

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Übereinstimmend keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben die Meta-Analysen aller systematischen Reviews für:

- Studien mit hoher Qualität

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.1.9 Statine.

Ergebnisse: Berufsbedingte Risikofaktoren

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Wirkstoff (-gruppe)	Dauer Exposition	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
Chemische Stoffe (gesamt)	≤10 Jahre vs. >10 Jahre	Boohnat et al., 2023 [32]	Statistisch signifikant erhöht	RR=1.08 (1.05-1.10)
	<1 Jahr vs. kein Kontakt		Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0.95 (0.79-1.15)
	1-10 Jahre vs. kein Kontakt		Statistisch signifikant erhöht	RR=1.04 (1.02-1.06)
	11-20 Jahre vs. kein Kontakt		Statistisch signifikant erhöht	RR=1.11 (1.06-1.17)
	21-30 Jahre vs. kein Kontakt		Statistisch signifikant erhöht	RR=1.39 (1.13-1.72)
Lösungsmittel Aromatische Kohlenwasserstoffe	≤10 Jahre		Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.07 (0.85-1.35)
	>10 Jahre		Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.03 (0.88-1.20)
Bodenreinigungsmittel	≤10 Jahre		Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.04 (0.73-1.49)
	>10 Jahre		Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.25 (0.95-1.64)
Ethylenoxid	≤10 Jahre		Statistisch signifikant erhöht	RR=3.94 (1.06-14.60)
	>10 Jahre		Statistisch signifikant erhöht	RR=9.21 (2.93-28.98)
Metall	≤10 Jahre		Statistisch signifikant erhöht	RR=1.03 (1.01-1.04)
	>10 Jahre		Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.01 (1.00-1.03)
PAK	≤10 Jahre		Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.03 (0.59-1.80)
	>10 Jahre		Statistisch signifikant erhöht	RR=2.21 (1.12-4.37)
Pestizide	≤10 Jahre		Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.00 (0.81-1.24)
	>10 Jahre		Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.03 (0.63-1.68)
Chrom	≤10 Jahre		Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.49 (0.82-2.72)
Lösungsmittel Kohlenwasserstoffe	≤10 Jahre		Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.08 (0.47-2.47)
Blei	≤10 Jahre		Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0.97 (0.66-1.43)
Styrol	≤10 Jahre		Statistisch signifikant erhöht	RR=1.77 (1.06-2.94)
Gummistaub und -dämpfe	>10 Jahre		Statistisch signifikant erhöht	RR=1.86 (95% CI 1.57-2.18)
Textilstaub	≤10 Jahre		Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1.21 (0.72-2.04)

Wirkstoff (-gruppe)	Dauer Exposition	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
Dieselabgase		Sassano et al., 2024 [33]	Statistisch signifikant erhöht	RR=1.11 (1.01-1.22)
Silikate		Shao et al., 2024 [34]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	SIR=1.03 (0.86-1.22)
Abkürzungen: CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); PAK=Polzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe; RR=Relatives Risiko (Relative Risk); SIR=Standardisierte Inzidenzrate (Standardized Incidence Ratio, SIR)				

Tabelle 5: Übersicht der Ergebnisse zum exogenen Risiko für Pankreaskarzinome: Berufsbedingte Risikofaktoren

Zusammenfassung der Review-Charakteristika

In der Recherche zu exogenen Risikofaktoren für Pankreaskarzinome wurden drei systematische Reviews zu **berufsbedingten Risikofaktoren für Pankreaskarzinome** gefunden. [32-34]

Es wurden die folgenden Expositionen untersucht:

- Chemische Stoffe [32]
- Dieselabgase [33]
- Silikate [34]

Die berechneten Effekte für die **Endpunkte** der Meta-Analysen sind Relative Risiken (RR) [32, 33] und Standardisierte Mortalitäts- und Inzidenzraten [34].

Die **Bewertung des Verzerrungsrisikos (Risk of Bias)** mit dem ROBIS-Tool ergab für alle systematischen Reviews ein hohes Verzerrungspotential. Eine tabellarische Übersicht der Bewertung der einzelnen Domänen findet sich in Anhang D1.2: Berufsbedingte Risikofaktoren.

In 2 Meta-Analysen wurden ausschließlich Kohortenstudien eingeschlossen. [33, 34] In der Publikation von Boohnat et al. wurden zusätzlich Fall-Kontroll-Studien herangezogen. [32]

Chemische Stoffe

In der **Gesamtanalyse** kommen Boohnat et al. zu dem Ergebnis, dass sich das Pankreaskarzinomrisiko mit der Dauer der Exposition erhöht. Während ein Kontakt von weniger als einem Jahr keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Risiko erzeugt, steigt das Relative Risiko von 1.04 (RR=1.04 (95% CI 1.02-1.06)) nach 1 bis 10 Jahren Exposition auf 1.39 (RR=1.39 (95% CI 1.13-1.72)) nach 21 bis 30 Jahren. [32]

Es wurden **Subgruppen-Analysen** durchgeführt nach:

- Intensität der Exposition
- einzelnen Industriezweigen
- einzelnen chemischen Stoffen
- Geschlecht
- geographischer Region

CAVE! Die einzelnen Subgruppen wurden jeweils für eine Dauer ≤ 10 Jahre und > 10 Jahre untersucht, die Ergebnisse aber zum Teil nur für einen der Zeiträume dargestellt. Aus der Publikation ist nicht ersichtlich, welche Studien jeweils eingeschlossen wurden und wie hoch die Heterogenität zwischen den Studien ist.

Eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos wurde für eine hohe **Intensität der Exposition** über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren gefunden. Alle anderen Analysen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. [32]

Industriezweige, in denen eine **statistisch signifikante Erhöhung** des Risikos für Pankreaskarzinome festgestellt wurde, sind:

- Automobilindustrie mit Exposition ≤ 10 Jahre
- Chemie- und Petrolindustrie
- Metallindustrie
- Kunststoff und Gummi-Industrie mit Exposition > 10 Jahre
- Aluminiumindustrie mit Exposition > 10 Jahre [32]

Keine statistisch signifikanten Unterschiede fanden sich für die Industriezweige:

- Landwirtschaft
- Automobilindustrie mit Exposition > 10 Jahre
- Kunststoff und Gummi-Industrie mit Exposition ≤ 10 Jahre
- Textilindustrie
- Lederindustrie [32]

In der **Subgruppen-Analyse** für einzelne **chemische Stoffe** ergab sich eine **statistisch signifikante Steigerung** des Risikos für Pankreaskarzinome für:

- Ethylenoxid
- Metall mit Exposition ≤ 10 Jahre
- Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe mit Exposition > 10 Jahre
- Styrol mit Exposition ≤ 10 Jahre
- Gummistaub und -dämpfe mit Exposition > 10 Jahre [32]

Die Exposition gegenüber folgenden chemischen Stoffen war **nicht mit einem statistisch signifikanten Unterschied** für das Risiko für Pankreaskarzinome verbunden:

- Lösungsmittel für Aromatische Kohlenwasserstoffe
- Bodenreinigungsmittel
- Metall mit Exposition > 10 Jahre
- Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe mit Exposition ≤ 10 Jahre
- Pestizide
- Chrom
- Lösungsmittel Kohlenwasserstoffe
- Blei
- Textilstaub mit Exposition ≤ 10 Jahre [32]

Bei der Untersuchung der **Geschlechter** wurde lediglich für Männer mit einer Exposition länger als 10 Jahren eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für Pankreaskarzinome gefunden.

Die Auswertung der Primärstudien nach **geographischen Regionen** ergab eine statistisch signifikante Steigerung des Risikos für Pankreaskarzinome bei Studien aus Europa mit einer Exposition länger als 10 Jahre und bei Studien aus Nordamerika mit einer Exposition unter 10 Jahren. Alle anderen Analysen dieser Subgruppen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Risiko von Pankreaskarzinomen. [32]

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.2: Berufsbedingte Risikofaktoren.

Dieselabgase

In der **Gesamtanalyse** kamen Sassano et al. zu dem Ergebnis, dass sich das Risiko für die Inzidenz von Pankreaskarzinomen durch die Exposition mit Dieselabgasen statistisch signifikant erhöht. (RR=1.11 (95% CI 1.01-1.22)) [33]

Es wurden **Subgruppen-Analysen** durchgeführt nach:

- Geschlecht
- geographischer Region
- Studienqualität
- Publikationszeitraum

Bei der Untersuchung der **Geschlechter** wurde für Männer eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für die Inzidenz von Pankreaskarzinomen gefunden. Bei den in den Primärstudien untersuchten Frauen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Auswertung der Primärstudien nach **geographischen Regionen** ergab eine statistisch signifikante Steigerung des Risikos für die Inzidenz von Pankreaskarzinomen bei Studien aus Europa und aus Nordamerika. Studien aus Asien wurden nicht gefunden und daher nicht analysiert.

Eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für die Inzidenz von Pankreaskarzinomen wurde sowohl für Studien von höherer als auch von geringerer **Qualität** gefunden.

Weder für einen **Publikationszeitraum** vor dem Jahr 2000 noch für den Zeitraum ab 2000 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in dem gemessenen Risiko für die Inzidenz von Pankreaskarzinomen gefunden.

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.2: Berufsbedingte Risikofaktoren.

Silikate

In der **Gesamtanalyse** fanden Shao et al. im Vergleich zwischen der Exposition mit Silikaten und keiner Exposition weder für die Mortalität (SMR=0.98 (95% CI 0.87-1.10)) noch für die Inzidenz (SIR=1.03 (95% CI 0.86-1.22)) von Pankreaskarzinomen statistisch signifikante Unterschiede. [34]

Es wurden **Subgruppen-Analysen** durchgeführt nach:

- Publikationszeitraum
- Geschlecht
- geographischer Region
- einzelnen Industriezweigen

Keine der Subgruppen-Analysen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied für das Risiko für Pankreaskarzinome.

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A1.2: Berufsbedingte Risikofaktoren.

Diagnostik

Fragestellungen

Zur Beantwortung der folgenden Schlüsselfragen wurde eine systematische Leitlinien-Recherche und Synoptierung der Empfehlungen durchgeführt:

- Welche Symptome (Diabetes, Rückenschmerzen, Ikterus, akute Pankreatitis) sollten diagnostische Untersuchungen auslösen, die es erlauben ein Pankreaskarzinom zu diagnostizieren?
- Welche bildgebenden und blut-basierten Verfahren sollten zur Primärdiagnostik (neoadjuvant, palliativ) eines Pankreaskarzinoms angewandt werden?
- Gibt es genetische Untersuchungen, die bei der Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms durchgeführt werden sollen (somatisch/Keimbahn)?
- Zu welchem Zeitpunkt wird die Untersuchung des gBRCA 1/2 Mutationsstatus empfohlen?
- Gibt es Indikatoren für die Bestimmung des gBRCA-Mutationsstatus?

Methoden

Suche, Screening, Bewertung und Extraktion erfolgten entsprechend der oben dargestellten allgemeinen Methodik zur Evidenzaufbereitung von Leitlinien.

Über die Suche in den LeitlinienRecherche-quellen wurden 4 Leitlinien gefunden, die nicht in vorherigen Aktualisierungen der „S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom“ bearbeitet wurden.

In der Suche in Medline (über PubMed) wurden zusätzlich 335 Referenzen identifiziert. Nach dem Screening wurden 14 weitere Leitlinien eingeschlossen.

Die in beiden Recherchen gefundenen 18 Leitlinien wurden in einem ersten Schritt im 4-Augen-Prinzip methodisch gescreent.

Nach dem methodischen Screening wurden 17 Leitlinie ausgeschlossen. Eine Leitlinie [35] wurde eingeschlossen und im 4-Augen-Prinzip mit dem AGREE-II-Instrument vollständig bewertet.

Für die Leitlinien-Synopse wurden zusätzlich drei Leitlinien aus vorherigen Aktualisierungen genutzt. [36-38]

Eine tabellarische Darstellung der AGREE-II-Bewertungen für die vier eingeschlossenen Leitlinien findet sich in Anhang D unter D2: Diagnostik (Leitlinienbewertung).

Zusätzlich wurden drei Leitlinien nach der methodischen Bewertung für eine Adaptation ausgeschlossen, aber für den Hintergrundtext der „S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom“ extrahiert. [39-41]

Insgesamt wurden sieben Leitlinien extrahiert. [35-41]

Ergebnisse: Symptome

Alle Leitlinien, die Angaben zu Symptomen machen, sind qualitativ nicht ausreichend für eine Leitlinien-Adaptation. Sie können aber als Grundlage für konsensbasierte Empfehlungen und/oder Hintergrundtexte genutzt werden und wurden daher extrahiert.

Zu Symptomen gibt es Informationen in den Empfehlungen bzw. Hintergrundtexten in drei Leitlinien. [39-41]

Die folgenden Symptome wurden genannt:

- Ikterus [39, 40] (bei Patienten mit einem Alter ≥ 40 Jahre [41])
- Schmerz im Abdomen [39]
- Gewichtsverlust [39, 40] (bei Patienten mit einem Alter ≥ 60 Jahre und einem der folgenden Symptome: Diarrhoe, Rückenschmerzen, Schmerz im Abdomen, Übelkeit, Erbrechen, Konstipation, neu aufgetretener Diabetes [41])
- Steatorrhoe [39, 40]
- neu aufgetretener Diabetes [39] (bei Patienten mit einem Alter ≥ 50 Jahre [40])
- sich verschlechternde/ungewöhnliche Symptome bei bestehendem Diabetes [39, 40]
- Schmerzen [40]
- Dyspepsie [40]
- Übelkeit [40]
- Erbrechen [40]
- gelegentlich Pankreatitis [40]

Weitere Informationen finden sich in der Leitlinien-Extraktion im Anhang A2.1: Empfehlungen zu Symptomen.

Ergebnisse: Diagnostische Verfahren

Die Empfehlungen zur Organisation/Kommunikation in der Diagnostik sind in Anhang A2.2: Allgemeine Empfehlungen diagnostische Maßnahmen dargestellt.

Zusammengefasst werden empfohlen:

- Kommunikation mit Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und ihren Angehörigen über Behandlungsziele, Patientenpräferenzen und Unterstützungsmöglichkeiten [37]
- eine (spezialisierte) multidisziplinäre Zusammenarbeit bei verschiedenen Aspekten der Therapieplanung und -durchführung [36, 37, 39, 40]
- die Information aller Pankreaskarzinompatienten über die Teilnahme an klinische Studien [37]
- die genetische Beratung von Patienten mit Pankreaskarzinomen in der Familien-Anamnese und von Hochrisikopatienten [39]
- die Durchführung der Bildgebung innerhalb von 4 Wochen vor Behandlungsbeginn [39] und innerhalb von 4 Wochen nach Operation und nach neoadjuvanter Therapie [40]

Die Empfehlungen der Leitlinien zu konkreten diagnostischen Verfahren werden graphisch zusammengefasst.

Eine Ausnahme stellt die Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) aufgrund der wenigen Empfehlungen zur Diagnostik dar. Die Extraktion der Empfehlungen findet sich im Anhang A2.3.1: ASCO 2019/2020.

Korean clinical practice guideline for pancreatic cancer (2021)

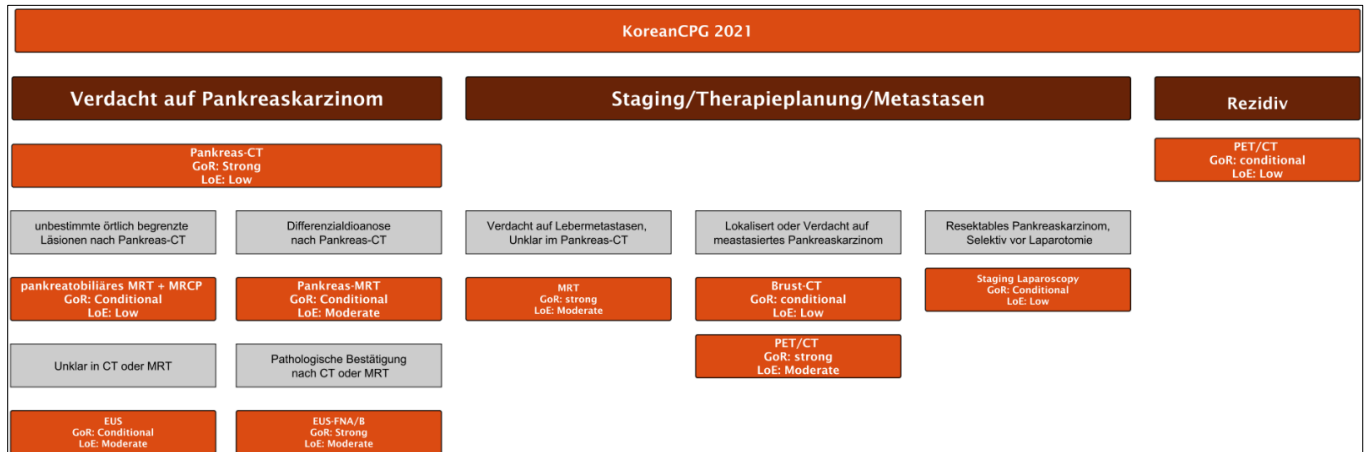


Abbildung 2: Empfehlungen zur Diagnostik der Korean clinical practice guideline for pancreatic cancer (graphische Darstellung)

Die vollständige Extraktion der Empfehlungen findet sich im Anhang A2.3.2: Korean clinical practice guideline for pancreatic cancer 2021

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2018)



Abbildung 3: Empfehlungen zur Diagnostik der NICE-Leitlinie (graphische Darstellung)

Die vollständige Extraktion der Empfehlungen findet sich im Anhang A2.3.3 NICE 2018.

European Society for Medical Oncology (ESMO) (2023)

ESMO 2023			
Verdacht auf Pankreaskarzinom	Molekularbiologie		Staging/Therapieplanung/Metastasen
kontrastverstärkte thorakal-abdominale und pelvine CT, einschließlich der späten arteriellen Phase und der portalvenösen Phase GoR: A LoE: III	KRAS und BRCA-Testung GoR: B LoE: IV	CA19-9 GoR: B LoE: III	lokalisierte Erkrankung, Verdacht auf Fernmetastasen, (unklare Bildgebung, hoher CA19-9)
CT nicht möglich, mit unklarem Befund oder Patienten mit Zysten	KRAS-wildtype und metastasiertes Pankreaskarzinom		PET-CT GoR: B LoE: III
MRT GoR: C LoE: IV	MSI, NTRK-Fusionen, Weitere seltene Fusionen GoR: B LoE: III		MRT der Leber (vor Operation, Ausschluss kleiner Lebermetastasen) GoR: B LoE: III
Brust-CT GoR: A LoE: III			EUS mit Gewebeentnahme (lokalisierte Erkrankung, vor Chemotherapie) GoR: A LoE: III
KEIN PET/CT GoR: D LoE: III			

Abbildung 4: Empfehlungen zur Diagnostik der ESMO-Leitlinie (graphische Darstellung)

Die vollständige Extraktion der Empfehlungen findet sich im Anhang A2.3.4: ESMO 2023.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2024)

NCCN 2024			
Verdacht auf Pankreaskarzinom oder Vorliegen Erweiterter Pankreas- und/oder Gallengang	Staging/Therapieplanung/Metastasen		Rezidiv
Pankreas-CT oder MRT (Abdomen) GoR: 2A	Nicht-Metastasiert	Metastasiert	Patientengeschichte und ysische Untersuchung auf Symptom GoR: 2A
	CT von Brust und Becken (kontrastmittelverstärkt, wenn möglich) GoR: 2A	Biopsie (vorzugsweise aus Metastasen) GoR: 2A	CA19-9 GoR: 2B
	EUS (Bestätigung Primärtumor, ev. mit Gewebeentnahme) GoR: 2A	Genetischer Test** GoR: 2A	Brust-CT und CT oder MRT von Abdomen und Becken (kontrastmittelverstärkt, wenn möglich) GoR: 2A
	MRT (Lebermetastasen) GoR: 2A	Molekulares Profiling*** GoR: 2A	
	PET-CT oder PET-MRT (nach CT, Verdacht auf Fernmetastasen) GoR: 2A	CT von Brust und Becken (kontrastmittelverstärkt, wenn möglich) GoR: 2A	
	ERCP mit Stent, wenn indiziert* GoR: 2A		
	Leber-Funktionstest und Baseline CA19-9 (nach Drainage) GoR: 2A		
	Genetischer Test** (alle Patienten nach Bestätigung der Diagnose) GoR: 2A		
* Indikationen: Symptome von Cholangitis, Fieber; Schwerer symptomatischer Ikterus; Verzögerung einer Operation, inkl. neoadjuvante Therapie			
** Genetic testing for inherited mutations is recommended for any patient with confirmed pancreatic cancer, using comprehensive gene panels for hereditary cancer syndromes. Genetic counselling is recommended for patients who test positive for a pathogenic mutation (ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PMS2, STK11, and TP53) or for patients with a positive family history of cancer, especially pancreatic cancer, regardless of mutation status.			
***Tumor/somatic molecular profiling is recommended for patients with locally advanced/metastatic disease who are candidates for anti-cancer therapy to identify uncommon mutations. Consider specifically testing for potentially actionable somatic findings including, but not limited to: fusions (ALK, NRG1, NTRK, ROS1, FGFR2, and RET), mutations (BRAF, BRCA1/2, KRAS, and PALB2), amplifications (HER2), microsatellite instability (MSI), mismatch repair deficiency (dMMR), or tumor mutational burden (TMB) via an FDA-approved and/or validated next-generation sequencing (NGS)-based assay. RNA sequencing assays are preferred for detecting RNA fusions because gene fusions are better detected by RNA-based NGS. Testing on tumor tissue is preferred; however, cell-free DNA testing can be considered if tumor tissue testing is not feasible			

Abbildung 5: Empfehlungen zur Diagnostik der NCCN-Leitlinie (graphische Darstellung)

Die vollständige Extraktion der Empfehlungen findet sich im Anhang A2.3.5: NCCN 2024.

Chirurgie

Fragestellungen

Zur Beantwortung der folgenden PICO-Fragen wurde eine systematische Evidenzaufbereitung durchgeführt:

Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Studiendesign / Recherchezeitraum / Sprache
Patienten mit resektablem Pankreas-karzinom und Whipple-Operation	A1) Pankreatico-Jejunostomie (PJ)	A2) Pankreato-Gastrostomie (PG)	Komplikationen (Morbidität)	Systematische Reviews mit/ohne Meta-Analysen 2015-2025 Sprachen: deutsch/englisch
	B1) keine Fußpunkt-anastomose	B2) Fußpunkt-anastomose	Mortalität	
	C1) Standard-Whipple-Operation	C2) Pylorus-erhaltende Whipple-Operation	Krankenhausliegedauer	
Patienten mit resektablem Pankreaskopf-karzinom	A) Sekretions-hemmung mit Somatostatin/Octreotid/Pasireotid	Vergleiche zur Nicht-Intervention	Lebensqualität	
	B) Perioperative Kortisongabe (Kortikosteroide)		Prognose	
Patienten mit resektablem Pankreaskopf-karzinom	Ligamentum teres-patch	Vergleich zur Nicht-Intervention		Systematische Reviews mit/ohne Meta-Analysen RCTs 2015-2025 Sprachen: deutsch/englisch

Tabelle 6: PICO-Fragen Chirurgie

Methoden

Suche, Screening, Bewertung und Extraktion erfolgten entsprechend der oben dargestellten allgemeinen Methodik zur Evidenzaufbereitung von Primärliteratur.

Die Literatur-Recherche für die PICO-Fragen wurde am 3. März 2025 durchgeführt.

Es wurden insgesamt 716 Publikationen gefunden, 489 Treffer gescreent und 45 Publikationen eingeschlossen (n=30 Rekonstruktionsverfahren, n=7 Ligamentum teres patch, n=9 Perioperative Medikation³).

³ Ein Review wurde in zwei Themen genutzt.

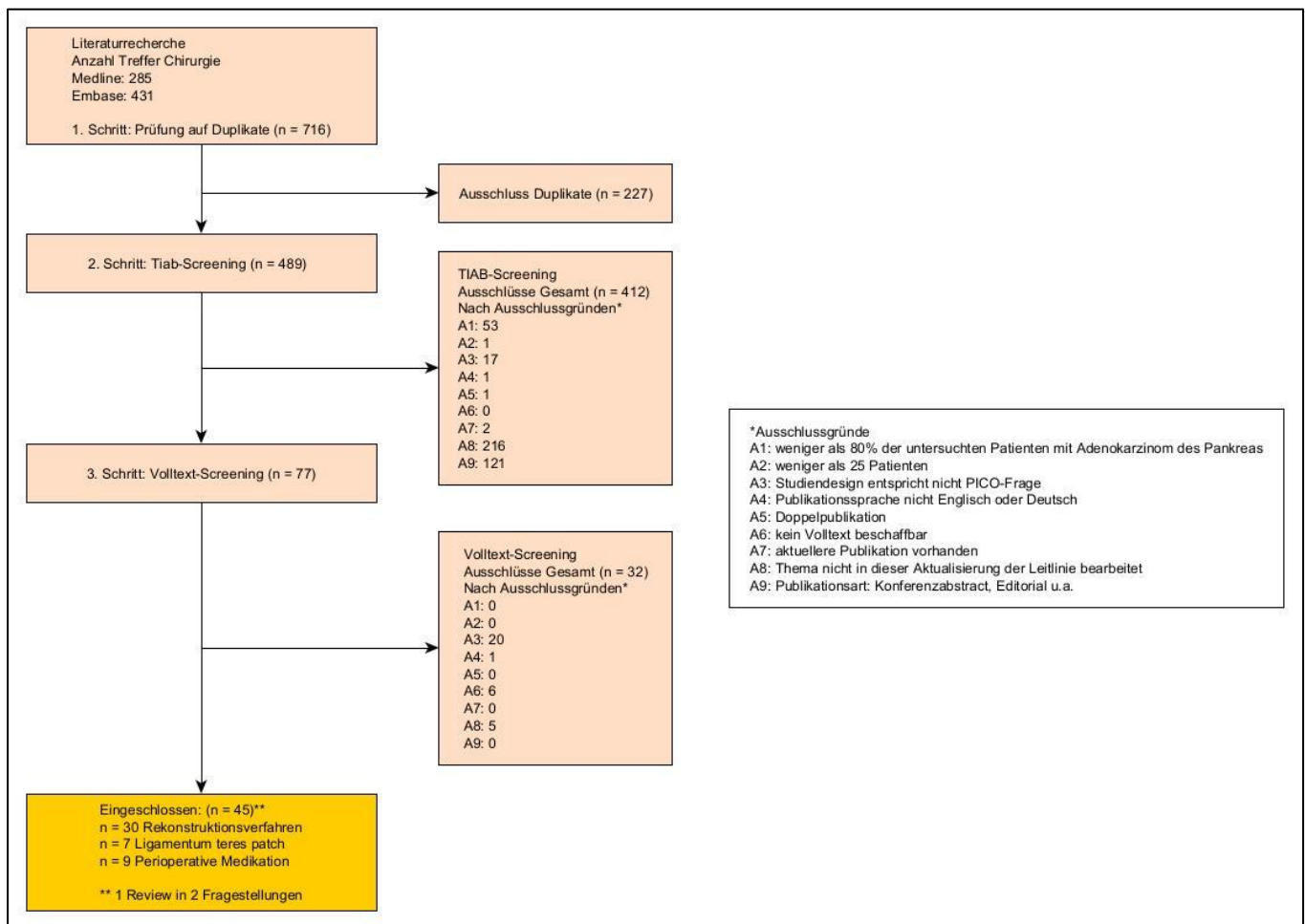


Abbildung 6: Flowchart Screening Chirurgie

Ergebnisse Rekonstruktionsverfahren

Zusammenfassung der Review-Charakteristika

Zur Beantwortung der PICO-Fragen zu verschiedenen Rekonstruktionsverfahren wurden 30 systematische Reviews [42-71] eingeschlossen.

Untersuchte Endpunkte

Die folgenden **Endpunkte** wurden in den Reviews untersucht:

- Komplikationen (Morbidität)
 - Morbidität (gesamt) [42, 43, 45, 47, 49-51, 53-55, 57-63, 65, 69]
 - Postoperative Pankreasfistel (Postoperative Pancreatic Fistula, POPF) [42-46, 48-51, 53, 55, 57-67, 69-71]
 - Klinische relevante Pankreasfistel (Clinically Relevant Postoperative Pancreatic Fistula, CR-POPF) [42, 43, 45-49, 53-60, 62, 68]
 - Gallefistel [45, 49-51, 53-55, 57, 59, 60]
 - Verzögerte Magenentleerung (Delayed Gastric Emptying, DGE) [45, 47-55, 57-71]
 - DGE Grad B/C [61-64, 71]
 - Intraabdominale/Intraperitoneale Flüssigkeit/Abszess [42, 45, 49, 53, 55, 58-61, 63, 64, 66, 68, 70, 71]
 - Intraabdominale Sepsis [43]
 - Postoperative Blutungen [42, 43, 45, 47-50, 53, 55, 57-60, 62-64][65-71],
 - Galleleckage [47, 61-65, 67-71],
 - Wundinfektion [53, 55, 58-60, 62, 64-71]
 - Exokrine Funktion [58]
 - Wundkomplikationen [63]
 - Pulmonale Infektion [62, 67, 68, 70]
 - Pneumonie [64]
 - Harnwegsinfektionen [64]
 - Dauer der nasogastralen Intubation [63, 66]
 - Wiedereinsetzen der nasogastralen Sonde [63, 64, 66]
 - Dauer bis zum Beginn flüssiger Nahrung [63, 66]
 - Dauer bis zum Beginn fester Nahrung [66]
 - Postoperatives Erbrechen [63, 64]
 - Aszites [65, 69]
 - Leck in der Darmwand [70]
- Mortalität [42, 43, 45, 47, 49-51, 53-55, 57-64, 66-71]
- Dauer der Operation [43, 47, 53, 62-64, 66-70]
- Intraoperativer Blutverlust [47, 57, 61-64, 66-70]
- Intraoperative Bluttransfusion [53, 64, 67]
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes [42, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 60-64, 66-71]
- Krankenhaus-Wiederaufnahme [58]
- Erneute Operation [42, 43, 45, 49, 50, 53, 55, 57, 58, 60, 63, 67-71]
- Lebensqualität [42, 67, 68]
- Kosten [42]
- Einnahme von Prokinetika oder Antiemetika [64]
- R0-Resektionsrate [67]
- Überleben [67, 69]

Die Ergebnisse werden in tabellarischen Übersichten zusammengefasst. Detaillierte Angaben sind in den Evidenztabelle im Anhang A3.1 Rekonstruktionsverfahren aufgeführt.

Verzerrungsrisiko (Risk of Bias)

Die **Bewertung des Risk of Bias** mit dem ROBIS-Tool ergab für 28 systematische Reviews ein hohes Verzerrungspotential [43-66, 68-71]. Zwei systematische Reviews wurde mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet [42, 67].

Insgesamt sind die Ergebnisse, durch weitere Limitationen möglicherweise verzerrt. Besonders hervorzuheben ist hier die **hohe Heterogenität der Primärstudien** bezüglich:

- der konkreten Operationstechniken und der Erfahrung der Chirurgen
- der Definition der Endpunkte (insbesondere bei POPF und DGE)
- der betrachteten Patientenkollektive (Einschluss von Patienten mit malignen und benignen Erkrankungen)
- des perioperativen Managements (z.B. Gabe von Medikamenten, Einsatz von Stents) und
- der Verteilung der Risikofaktoren für die Endpunkte (z.B. Risikofaktoren für POPF).

Eine tabellarische Übersicht der Bewertung der einzelnen Domänen findet sich in Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren.

In Meta-Analysen enthaltene Studien

Eingeschlossene Studienarten in die Meta-Analysen der systematischen Reviews sind:

- RCTs [42-56, 58-60, 65, 67, 69]
- Beobachtungsstudien und RCTs [57, 61-64, 66, 68, 70, 71].

In Anhang E1.1 Rekonstruktionsverfahren wird verdeutlicht, dass es sehr große Überschneidungen zwischen den eingeschlossenen Studien und damit den untersuchten Patientenkollektiven gibt. Die Auswahl der analysierten Endpunkte unterscheidet sich jedoch und auch bei sich überschneidenden Endpunkten sind die berechneten Ergebnisse nicht identisch. Daher wurden alle Ergebnisse extrahiert und in den Evidenztabelle dargestellt.

Pankreatikojejunostomie (PJ) vs. Pankreatikogastrostomie (PG)

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Endpunkt	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
Morbidität (gesamt)	Salman et al., 2024 [57]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,05 (0,793-1,272)
	Wang et al., 2021 [58]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,97 (0,73-1,28)
	Cheng et al., 2017 [42]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,03 (0,9-1,18)
	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,97 (0,77-1,23)
	Crippa et al., 2016 [43]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,97 (0,73-1,28)
	Guerrini et al., 2016 [45]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,94 (0,73-1,19)
	Lyu et al., 2016 [50]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,00 (0,57-1,75)
	Qin et al., 2016 [54]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,97 (0,77-1,23)
	Hallet et al., 2015 [47]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,78 (0,40-1,53)
	Liu et al., 2015 [49]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,90 (0,70-1,16)
	Menahem et al., 2015 [51]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,97 (0,77-1,24)
	Que et al., 2015 [55]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,96 (0,86-1,09)
	Zhang et al., 2015 [59]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,86 (0,63-1,16)
	Zhou et al., 2015 [60]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,29 (0,67-2,48)
POPF	Salman et al., 2024 [57]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,78 (0,612-0,994)
	Wang et al., 2021 [58]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,73 (0,55-0,96)
	Jin et al., 2019 [48]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,67 (0,53-0,86)
	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,71 (0,55-0,91)
	Guerrini et al., 2016 [45]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,64 (0,47-0,86)
	Liu et al., 2015 [49]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,52 (0,37-0,74)
	Menahem et al., 2015 [51]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,53 (0,38-0,75)
	Que et al., 2015 [55]	Statistisch signifikant seltener nach PG	RR=0,69 (0,54-0,88)
	Zhang et al., 2015 [59]	Statistisch signifikant seltener nach PG	RR=0,65 (0,43-0,97),
	Zhou et al., 2015 [60]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,58 (0,42-0,81)
	Halle-Smith et al., 2022 [46]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,71 (0,45-1,11)
	Daamen et al., 2018 [44]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,59 (0,35-1,01)
	Cheng et al., 2017 [42]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,19 (0,88-1,62)
	Crippa et al., 2016 [43]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,83 (0,54-1,25)
	Lyu et al., 2016 [50]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,61 (0,34-1,09)
CR-POPF	Salman et al., 2024 [57]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,75 (0,567-0,991)
	Ricci et al., 2017 [56]	Statistisch signifikant seltener nach PG	RD=(-0,07) ((-0,11)-(-0,03))
	Guerrini et al., 2016 [45]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,46 (0,22-0,94)
	Qin et al., 2016 [54]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,72 (0,56-0,92)
	Hallet et al., 2015 [47]	Statistisch signifikant seltener nach PG	RR=0,41 (0,27-0,62)
	Liu et al., 2015 [49]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,37 (0,23-0,59)
	Que et al., 2015 [55]	Statistisch signifikant seltener nach PG	RR=0,47 (0,32-0,69)
	Zhang et al., 2015 [59]	Statistisch signifikant seltener nach PG	RR=0,45 (0,24-0,82)
	Zhou et al., 2015 [60]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,29 (0,17-0,49)
	Halle-Smith et al., 2022 [46]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,69 (0,36-1,33)
	Wang et al., 2021 [58]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,61 (0,34-1,09)
	Jin et al., 2019 [48]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,61 (0,34-1,09)
	Cheng et al., 2017 [42]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,51 (0,92-2,47)
	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,70 (0,46-1,06)
	Crippa et al., 2016 [43]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,71 (0,46-1,09)
	Liu et al., 2015 [49]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,42 (0,18-0,93)
	Menahem et al., 2015 [51]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,42 (0,18-0,93)
	Zhou et al., 2015 [60]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,28 (0,11-0,74)
Gallenfistel	Salman et al., 2024 [57]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,736 (0,495-1,095)
	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,58 (0,31-1,06)
	Guerrini et al., 2016 [45]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,59 (0,30-1,15)
	Lyu et al., 2016 [50]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,85 (0,34-2,11)
	Qin et al., 2016 [54]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,58 (0,31-1,06)

Endpunkt	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
	Que et al., 2015 [55]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,61 (0,32-1,15)
	Zhang et al., 2015 [59]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,52 (0,10-2,60)
DGE	Salman et al., 2024 [57]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,17 (0,953-1,445)
	Wang et al., 2021 [58]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,06 (0,67-1,69)
	Jin et al., 2019 [48]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,09 (0,83-1,41)
	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,08 (0,68-1,70)
	Guerrini et al., 2016 [45]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,10 (0,62-1,95)
	Lyu et al., 2016 [50]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,10 (0,82-1,48)
	Qin et al., 2016 [54]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,08 (0,68-1,70)
	Hallet et al., 2015 [47]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,23 (0,70-2,16)
	Liu et al., 2015 [49]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,02 (0,62-1,68)
	Menahem et al., 2015 [51]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,98 (0,53-1,82)
	Que et al., 2015 [55]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,15 (0,87-1,53)
	Zhang et al., 2015 [59]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,92 (0,47-1,80)
	Zhou et al., 2015 [60]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,84 (95% CI: 0,40-1,78)
DGE Grad B/C	Montorsi et al., 2025 [52]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,13 (0,74-1,70)
	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,98 (0,59-1,63)
Intraabdominale/ Intraperitoneale Flüssigkeit	Wang et al., 2021 [58]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,59 (0,37-0,96)
	Liu et al., 2015 [49]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,50 (0,34-0,74)
	Que et al., 2015 [55]	Statistisch signifikant seltener nach PG	RR=0,59 (0,42-0,82)
	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,64 (0,40-1,02)
	Zhang et al., 2015 [59]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,60 (0,35-1,04)
Intraabdominaler Abszess	Cheng et al., 2017 [42]	Statistisch signifikant häufiger nach PJ	RR=1,77 (1,11-2,81)
	Guerrini et al., 2016 [45]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,53 (0,33-0,85)
	Zhou et al., 2015 [60]	Statistisch signifikant seltener nach PG	OR=0,43 (0,28-0,65)
Intraabdominale Sepsis	Crippa et al., 2016 [43]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,02 (0,22-4,69)
Postoperative Blutungen	Salman et al., 2024 [57]	Statistisch signifikant häufiger nach PG	OR=1,322 (1,048-1,668)
	Wang et al., 2021 [58]	Statistisch signifikant häufiger nach PG	OR=1,52 (1,08-2,14)
	Jin et al., 2019 [48]	Statistisch signifikant häufiger nach PG	OR=1,47 (1,05-2,06)
	Cheng et al., 2017 [42]	Statistisch signifikant seltener bei PJ	RR=0,69 (0,51-0,93)
	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Statistisch signifikant häufiger nach PG	OR=1,52 (1,08-2,14)
	Lyu et al., 2016 [50]	Statistisch signifikant häufiger nach PG	OR=1,65 (1,13-2,42)
	Guerrini et al., 2016 [45]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,33 (0,88-1,99)
	Hallet et al., 2015 [47]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,39 (0,89-2,17)
	Liu et al., 2015 [49]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,82 (0,54-1,24)
	Que et al., 2015 [55]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,28 (0,89-1,84)
	Zhang et al., 2015 [59]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,18 (0,78-1,79)
	Zhou et al., 2015 [60]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,27 (0,81-1,79)
Intraluminale Blutungen	Crippa et al., 2016 [43]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,39 (0,57-3,39)
Intraperitoneale Blutungen	Crippa et al., 2016 [43]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,29 (0,69-2,44)
Klinisch relevante Blutungen (Grad B/C)	Salman et al., 2024 [57]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,55 (0,692-3,473)
	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,35 (0,95-1,93)
Galleleckage	Hallet et al., 2015 [47]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,18 (0,03-1,07)
Wundinfektion	Wang et al., 2021 [58]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,94 (0,61-1,45)
	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,08 (0,66-1,76)
	Que et al., 2015 [55]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,18 (0,64-2,19)
	Zhang et al., 2015 [59]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,97 (0,58-1,61)
	Zhou et al., 2015 [60]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,36 (0,62-2,98)
Exokrine Funktion	Wang et al., 2021 [58]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,29 (0,27-6,28)
Mortalität	Salman et al., 2024 [57]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,132 (0,888-1,455)
	Wang et al., 2021 [58]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,99 (0,60-1,64)
	Cheng et al., 2017 [42]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,84 (0,53-1,34)
	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,98 (0,60-1,61)
	Crippa et al., 2016 [43]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,98 (0,59-1,63)
	Guerrini et al., 2016 [45]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,9 (0,5-1,61)

Endpunkt	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
	Lyu et al., 2016 [50]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,94 (0,53-1,68)
	Qin et al., 2016 [54]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,98 (0,60-1,61)
	Hallet et al., 2015 [47]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,66 (0,27-1,6)
	Liu et al., 2015 [49]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,82 (0,43-1,58)
	Menahem et al., 2015 [51]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,87 (0,45-1,69)
	Que et al., 2015 [55]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,90 (0,51-1,57)
	Zhang et al., 2015 [59]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,85 (0,43-1,68)
	Zhou et al., 2015 [60]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,81 (0,41-1,60)
Dauer der Operation	Crippa et al., 2016 [43]	Effekt unklar wegen fehlender Werte	MD=nicht angegeben
	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=(-5,73) ((-19,30)-7,85)
	Hallet et al., 2015 [47]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	SMD=0,01 Minuten ((-0,22)-0,25)
Intraoperativer Blutverlust	Salman et al., 2024 [57]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=-8,88 cc ((-64,15)-46,39)
	Hallet et al., 2015 [47]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	SMD=0,20 ml ((-0,12)-0,53)
Intraoperative Bluttransfusion	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,03 (0,72-1,47)
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	Guerrini et al., 2016 [45]	Statistisch signifikant kürzer nach PG	MD=(-1,62) Tage ((-2,63)-(-0,61))
	Liu et al., 2015 [49]	Statistisch signifikant kürzer nach PG	WMD=(-1,85) ((-3,23)-(-0,47))
	Menahem et al., 2015 [51]	Statistisch signifikant kürzer nach PG	MD=(-1,62) Tage ((-2,63)-(-0,61))
	Salman et al., 2024 [57]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=0,955 Tage ((-0,60)-2,51)
	Cheng et al., 2017 [42]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=1,04 Tage ((-1,18)-3,27)
	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=(-0,74) ((-2,24)-0,76)
	Hallet et al., 2015 [47]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	SMD=(-0,31) Tage ((-1,03)-0,42)
	Que et al., 2015 [55]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=(-1,14) Tage ((-2,75)-0,47)
	Zhou et al., 2015 [60]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	WMD=(-1,46) Tage ((-3,43)-0,52)
Krankenhaus-Wiederaufnahme	Wang et al., 2021 [58]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,58 (0,08-4,19)
Erneute Operation	Salman et al., 2024 [57]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,207 (0,924-1,577)
	Wang et al., 2021 [58]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,01 (0,69-1,49)
	Cheng et al., 2017 [42]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,18 (0,86-1,61)
	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,84 (0,59-1,20)
	Crippa et al., 2016 [43]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,83 (0,58-1,19)
	Guerrini et al., 2016 [45]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,33 (0,62-1,50)
	Lyu et al., 2016 [50]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,81 (0,53-1,24)
	Liu et al., 2015 [49]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,93 (0,60-1,43)
	Que et al., 2015 [55]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,99 (0,67-1,45)
	Zhou et al., 2015 [60]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,87 (0,53-1,42)

Abkürzungen: CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); **CR-POPF** klinisch relevante POPF (Clinically Relevant POPF); **DGE**=Verzögerte Magenentleerung (Delayed Gastric Emptying); **MD**=Mittelwertdifferenz (Mean Difference); **OR**=Odds Ratio; **POPF**=Postoperative Pankreasfistel (Postoperative Pancreatic Fistula); **RD**=Risikodifferenz (Risk Difference); **RR**=Relatives Risiko (Relative Risk); **SMD**=Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardized Mean Difference); **WMD**=Gewichtete Mittelwertdifferenz (Weighted Mean Difference)

Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse zu Pankreatikojejunostomie vs. Pankreatikogastrostomie

Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus der Recherche wurden 19 systematische Reviews [42-60] zum Vergleich von Pankreatikojejunostomie (PJ) und Pankreatikogastrostomie (PG) eingeschlossen.

Die **Anzahl der eingeschlossenen Studien** in den Reviews ist bei Salman et al., 2024 [57] mit 35 Primärstudien am höchsten. Alle anderen systematischen Reviews haben zwischen vier und elf RCTs eingeschlossen.

Die **Anzahl der untersuchten Patienten** reichte von 890 (444 PG vs. 446 PJ) bei Zhang et al. [59] bis 14.666 (4.547 PG vs. 10.119 PJ) bei Salman et al. [57]. Detaillierte Fallzahlen der einzelnen Reviews sind in der Evidenztabelle dargestellt.

Die untersuchte Population wurde nur von Daamen, et al. [44] anhand der zugrundeliegenden Erkrankung (maligne und prä-maligne Erkrankungen) definiert, während alle anderen systematischen Reviews die Population durch die Art des operativen Vorgehens/Intervention (ohne Einschränkung der zugrundeliegenden Erkrankung) und die untersuchten Endpunkte definierten. Aufgrund unzureichender Daten in den Primärstudien wurden in keinem der systematischen Reviews Subgruppen-Analysen nach zugrundeliegender Erkrankung vorgenommen. Damit ist die **Aussagekraft für Patienten mit Pankreaskarzinom unklar**.

Statistisch signifikant seltener auftretende Endpunkte

Intraabdominale Abszesse wurden in drei systematischen Reviews als Endpunkt betrachtet [42, 45, 60]. Die Meta-Analysen ergaben übereinstimmend ein statistisch signifikant selteneres Auftreten nach PG bzw. häufigeres Auftreten nach PJ.

Gemischte Ergebnisse der statistischen Signifikanz der auftretenden Endpunkte

Der Endpunkt **POPF** wurde in 15 systematischen Reviews berechnet. Dabei wurde in fünf systematischen Reviews kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden [42-44, 46, 50]. Die Meta-Analysen der übrigen zehn systematischen Reviews ergaben ein statistisch signifikant selteneres Auftreten von POPF nach PG [45, 48, 49, 51, 53, 55, 57-60]. Auch das Auftreten von **CR-POPF** führt zu ähnlich gemischten Ergebnissen. Sechs systematische Reviews [42, 43, 46, 48, 53, 58] fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied, während neun systematische Reviews [45, 47, 49, 54-57, 59, 60] ein statistisch signifikant selteneres Auftreten von CR-POPF nach PG feststellten.

Das Auftreten von **Gallefisteln** wurde in zehn systematischen Reviews als Endpunkt analysiert. Drei systematische Reviews aus dem Jahr 2015 berechneten in der Meta-Analyse ein statistisch signifikant selteneres Auftreten nach PG [49, 51, 60]. Die übrigen sieben, zum Großteil neueren, systematischen Reviews errechneten keinen statistisch signifikanten Unterschied [45, 50, 53-55, 57, 59].

Das Auftreten von **Intraabdominaler/Intraperitonealer Flüssigkeit** wurde in fünf systematischen Reviews untersucht. Zwei fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied [53, 59], 3 errechneten ein statistisch signifikant selteneres Auftreten nach PG [49, 55, 58].

Meta-Analysen zum Endpunkt **Postoperative Blutungen** gab es in 13 systematischen Reviews. Davon wurde in sieben systematischen Reviews kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt [43, 45, 47, 49, 55, 59, 60]. In sechs, zum Großteil neueren, systematischen Reviews ergaben die Meta-Analysen ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten nach PG bzw. selteneres Auftreten nach PJ [42, 48, 50, 53, 57, 58].

Die **Dauer der Operation** wurde in drei systematischen Reviews als Endpunkt untersucht. Davon fand einer eine statistisch signifikant längere Operationsdauer nach PJ [43]. Zwei systematische Reviews fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied [47, 53].

Die **Dauer des Krankenhausaufenthaltes** wurde in neun systematischen Reviews als Endpunkt analysiert. In drei systematischen Reviews [45, 49, 51] war diese statistisch signifikant kürzer nach PG. Die übrigen sechs systematischen Reviews mit diesem Endpunkt fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied [42, 47, 53, 55, 57, 60].

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Übereinstimmend keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben die Meta-Analysen aller systematischen Reviews für:

- Morbidität (gesamt)
- Intraabdominale Sepsis
- DGE
- Galleleckage

- Wundinfektionen
- Mortalität
- Intraoperativen Blutverlust
- Intraoperative Bluttransfusion
- Krankenhaus-Wiederaufnahme
- Erneute Operationen

Narrativ berichtete Endpunkte

Narrativ berichtet wurden:

- Lebensqualität
- Postoperative endokrine und exokrine Pankreasfunktionen.

Ein systematisches Review von Cheng et al. erfasste die **Lebensqualität** der Patienten. Aufgrund nicht verfügbarer Daten wurden die Ergebnisse narrativ zusammengefasst. [42] Während eines 12-monatigen Follow-ups wurde die Lebensqualität der Teilnehmenden anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer–Quality of Life Questionnaire–C30 (EORTC-QLQ-C30) und des European Organization for Research and Treatment of Cancer–Pancreatic Cancer Module 26 (EORTC-PAN26) erfasst. Die Werte der emotionalen und sozialen Funktionsfähigkeit waren **nach PG höher als nach PJ** (niedrige Qualität der Evidenz aufgrund eines hohen Bias-Risikos).

Daamen et al. [44] erfassten in drei Studien Daten zur **postoperativen endokrinen und exokrinen Pankreasfunktion**. Sie berichten über Orale Enzym Supplementation, Albumin Werte, Gewichtsverlust, Stuhl-Elastase und schwere Steatorrhö. Anhand der teils widersprüchlichen Ergebnisse der endokrinen und exokrinen Pankreasfunktion konnte **kein klarer Vorteil** von PG gegenüber PJ erfasst werden.

Unzureichende Daten

Sieben systematische Reviews berichten von unzureichenden Daten [42-45, 49-51] was sowohl die **Durchführung von Subgruppen-Analysen** als auch die Bewertung des **Bias-Risikos** der Primärstudien erschwerte.

Im Review von Cheng et al. [42] war eine **Kostenanalyse** geplant. Diese konnte jedoch nicht durchgeführt werden, da die Primärstudien keine entsprechenden Endpunkte berichten.

Keine Informationen wurden in den systematischen Reviews gefunden zur **Prognose**.

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A3.1.1 Pankreatikojejunostomie (PJ) vs. Pankreatikogastrostomie (PG).

Braun'sche Fußpunktanastomose

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Endpunkt	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
Morbidität (gesamt)	Schorn et al., 2019 [62]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	RR=0,80 (0,66-0,97)
	Huang et al., 2015 [61]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	OR=0,61 (0,47-0,80)
	Xu et al., 2015 [63]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	OR=0,66 (0,49-0,91)
POPF	Halle-Smith et al., 2022 [46]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,51 (0,16-1,65)
	Schorn et al., 2019 [62]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,88 (0,74-1,05)
	Zhou et al., 2018 [64]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,62 (0,38-1,02)
	Huang et al., 2015 [61]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,70 (0,35-1,40)
	Xu et al., 2015 [63]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,67 (0,35-1,67)
CR-POPF	Halle-Smith et al., 2022 [46]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=2,07 (0,18-24,2)
	Schorn et al., 2019 [62]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	RR=0,50 (0,31-0,81)
DGE	Schorn et al., 2019 [62]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,72 (0,46-1,14)
	Zhou et al., 2018 [64]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	OR=0,32 (0,24-0,43)
	Huang et al., 2015 [61]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	OR=0,30 (0,15-0,60)
	Xu et al., 2015 [63]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,922 (0,350-2,424)
DGE Grad B	Huang et al., 2015 [61]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	OR=0,24 (0,07-0,80)
DGE Grad C	Huang et al., 2015 [61]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	OR=0,28 (0,16-0,48)
DGE Grad B/C	Schorn et al., 2019 [62]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	RR=0,40 (0,22-0,75)
	Zhou et al., 2018 [64]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	OR=0,27 (0,15-0,51)
	Xu et al., 2015 [63]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	OR=0,375 (0,164-0,858)
Intraabdominaler Abszess	Zhou et al., 2018 [64]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,80 (0,46-1,41)
	Huang et al., 2015 [61]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,92 (0,58-1,45)
	Xu et al., 2015 [63]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,793 (0,444-1,419)
Postoperative Blutungen	Schorn et al., 2019 [62]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,17 (0,69-1,97)
	Zhou et al., 2018 [64]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,14 (0,63-2,08)
	Xu et al., 2015 [63]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,17 (0,578-2,385)
Galleleckage	Schorn et al., 2019 [62]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	RR=0,52 (0,31-0,88)
	Zhou et al., 2018 [64]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	OR=0,50 (0,29-0,86)
	Huang et al., 2015 [61]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,61 (0,34-1,08)
	Xu et al., 2015 [63]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,537 (0,287-1,004)
Wundinfektion	Schorn et al., 2019 [62]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,97 (0,67-1,42)
	Zhou et al., 2018 [64]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,99 (0,64-1,15)
Wundkomplikationen	Xu et al., 2015 [63]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,806 (0,490-1,325)
Pulmonale Infektion	Schorn et al., 2019 [62]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,00 (0,45-2,23)
Pneumonie	Zhou et al., 2018 [64]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,91 (0,53-1,58)
Harnwegsinfektion	Zhou et al., 2018 [64]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,48 (0,18-1,24)
Zeit bis zur Entfernung der nasogastralen Sonde	Xu et al., 2015 [63]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	SMD=(-0,013) ((-0,231)-0,204)
Wiedereinsetzen der nasogastralen Sonde	Zhou et al., 2018 [64]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	OR=0,43 (0,23-0,81)
	Xu et al., 2015 [63]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	OR=0,436 (0,232-0,818)
Tage bis zum Beginn flüssiger Nahrung	Xu et al., 2015 [63]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	SMD=(-0,089) ((-0,324)-0,147)
Postoperatives Erbrechen	Zhou et al., 2018 [64]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	OR=0,42 (0,27-0,65)
	Xu et al., 2015 [63]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	OR=0,444 (0,262-0,755)
Mortalität	Schorn et al., 2019 [62]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,72 (0,32-1,61)
	Zhou et al., 2018 [64]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,75 (0,34-1,68)
	Huang et al., 2015 [61]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,03 (0,36-2,91)
	Xu et al., 2015 [63]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,65 (0,26-1,60)
Dauer der Operation	Schorn et al., 2019 [62]	Effekt unklar wegen fehlerhafter Werte	MD=17,72 (8,27-3,66) ⁴

⁴ Die angegebenen Werte sind fehlerhaft: der Wert für MD liegt nicht innerhalb des angegebenen Konfidenzintervalls. Der Effekt ist unklar.

Endpunkt	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
	Zhou et al., 2018 [64]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	WMD=21,8 ((-3,37)-45,72)
	Xu et al., 2015 [63]	Statistisch signifikant länger bei Braun	SMD=0,39 (0,02-0,78)
Intraoperativer Blutverlust	Zhou et al., 2018 [64]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	WMD=(-55,15) ((-151,46)-41,15)
	Huang et al., 2015 [61]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	WMD=(-64,71) ((-239,94)-110,52)
	Xu et al., 2015 [63]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	SMD=(-0,035) ((-0,253)-0,183)
Perioperativer Blutverlust	Schorn et al., 2019 [62]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=0,29 (95% CI: (-0,02)-0,61)
Intraoperative Bluttransfusion	Zhou et al., 2018 [64]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,73 (95% CI: 0,49-1,09)
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	Schorn et al., 2019 [62]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=(-1,37) (95% CI: (-2,77)-0,03)
	Zhou et al., 2018 [64]	Statistisch signifikant kürzer nach Braun	WMD=(-1,66) (95% CI: (-2,95)-(-0,37))
	Huang et al., 2015 [61]	Statistisch signifikant kürzer nach Braun	WMD=(-1,80) (95% CI: (-3,4)-(-0,18))
	Xu et al., 2015 [63]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	SMD=(-0,098) (95% CI: (-0,23)-0,033)
Erneute Operation	Xu et al., 2015 [63]	Statistisch signifikant seltener nach Braun	OR=0,380 (95% CI: 0,149-0,968)
Prokinetika oder Antiemetika	Zhou et al., 2018 [64]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,58 (95% CI: 0,34-1,00)
Abkürzungen: CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); CR-POPF klinisch relevante POPF (Clinically Relevant POPF); DGE=Verzögerte Magenentleerung (Delayed Gastric Emptying); MD=Mittelwertdifferenz (Mean Difference); OR=Odds Ratio; POPF=Postoperative Pankreasfistel (Postoperative Pancreatic Fistula); RR=Relatives Risiko (Relative Risk); SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardized Mean Difference); WMD=Gewichtete Mittelwertdifferenz (Weighted Mean Difference).			

Tabelle 8: Übersicht der Ergebnisse zu Braun'scher Fußpunktanastomose vs. keine Braun'sche Fußpunktanastomose

Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus der Recherche wurden fünf systematische Reviews [46, 61-64] zum Vergleich von Braun'scher Fußpunktanastomose vs. keine Braun'sche Fußpunktanastomose eingeschlossen.

Die **Anzahl der eingeschlossenen Studien** war bei Halle-Smith et al. [46] mit zwei Primärstudien am geringsten. Alle anderen systematischen Reviews haben zwischen sieben und 13 Studien, relevant für die hier beschriebenen PICO-Frage, eingeschlossen.

Die **Anzahl der untersuchten Patienten** variierte zwischen 90 bei Halle-Smith et al. [46] und 2.407 bei Schorn et al. [62]. Detaillierte Fallzahlen der einzelnen systematischen Reviews sind in der Evidenztabelle dargestellt.

Die untersuchte Population wird in allen systematischen Reviews über die Art des operativen Vorgehens/die Intervention definiert, die zugrundeliegenden Erkrankungen sind kein Ein-/Ausschlusskriterium und es wurden keine Subgruppen-Analysen nach zugrundeliegenden Erkrankungen vorgenommen. Damit ist die **Aussagekraft für Patienten mit Pankreaskarzinom unklar**.

Statistisch signifikant seltener auftretende Endpunkte

Übereinstimmend statistisch seltener nach Braun'scher Fußpunktanastomose sind laut der Meta-Analysen:

- Morbidität (gesamt)
- DGE Grad B/C
- Wiedereinsetzen der nasogastralen Sonde

- Postoperatives Erbrechen
- Erneute Operation

Gemischte Ergebnisse der statistischen Signifikanz der auftretenden Endpunkte

Zwei systematische Reviews untersuchten das Auftreten von **CR-POPF**. Halle-Smith et al. [46] fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied, während Schorn et al. [62] ein statistisch signifikant selteneres Auftreten nach Braun'scher Fußpunktanastomose berechneten. Im Gegensatz zu Halle-Smith et al. haben Schorn. et. al. auch prospektive Studien in die Meta-Analyse einbezogen.

Das Auftreten von **DGE über alle Grade** wurde in vier systematischen Reviews als Endpunkt analysiert. Zwei systematische Reviews berechneten in der Meta-Analyse ein statistisch signifikant selteneres Auftreten nach Braun'scher Fußpunktanastomose [61, 64], zwei weitere systematische Reviews errechneten keinen statistisch signifikanten Unterschied [62, 63].

Galleleckage war ein Endpunkt in vier systematischen Reviews. Zwei fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied [61, 63], zwei weitere fanden ein statistisch signifikant selteneres Auftreten nach Braun'scher Fußpunktanastomose [62, 64].

Die **Dauer der Operation** war in einem systematischen Review [63] statistisch signifikant länger nach Braun'scher Fußpunktanastomose. Ein anderes systematisches Review fand keinen statistisch signifikanten Unterschied [64]. Die angegebenen Werte bei Schorn et al. [62] sind fehlerhaft, da der angegebene Wert für die Differenz nicht innerhalb des angegebenen Konfidenzintervalls liegt. Der Effekt ist unklar.

Die **Dauer des Krankenhausaufenthaltes** war in zwei systematischen Reviews statistisch signifikant kürzer nach Braun'scher Fußpunktanastomose [61, 64]. Zwei weitere systematische Reviews mit diesem Endpunkt fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied [62, 63].

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Übereinstimmend keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben die Meta-Analysen aller Reviews für:

- POPF
- Intraabdominalen Abszess
- Postoperative Blutungen
- Wundinfektionen
- Wundkomplikationen
- Pulmonale Infektion
- Pneumonie
- Harnwegsinfektionen
- Dauer bis zur Entfernung der nasogastralen Sonde
- Dauer bis zum Beginn Flüssiger Nahrung
- Mortalität
- Intraoperativen/Perioperativen Blutverlust
- Intraoperative Bluttransfusion
- Prokinetika oder Antiemetika

Unzureichende Daten

Aufgrund unzureichender Daten in den Primärstudien wurden in keinem der systematischen Reviews **Subgruppen-Analysen nach zugrundeliegender Erkrankung** durchgeführt.

Keine Informationen wurden in den systematischen Reviews gefunden zu **Lebensqualität** und **Prognose**.

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A3.1.2 Braun'sche Fußpunktanastomose.

Konsultationssfassung

Pylorusresezierende (prPD) vs. Pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie (ppPD)

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Endpunkt	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
Morbidität (gesamt)	Li et al., 2019 [69]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,94 (0,75-1,19)
	Chen et al., 2015 [65]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,94 (0,75-1,19)
POPF	Rebelo et al., 2024 [70]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	logOR=(-0,26) ((-0,58)-0,09)
	Li et al., 2019 [69]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,13 (0,86-1,49)
	Hüttner et al., 2016 [67]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,95 (0,49-1,84)
	Chen et al., 2015 [65]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,97 (0,69-1,37)
	Huang et al., 2015 [66]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,91 (0,56-1,49)
	Zhou et al., 2015 [71]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,87 (0,60-1,26)
	Klaiber et al., 2018 [68]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,19 (0,74-1,89)
CR-POPF	Klaiber et al., 2018 [68]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,19 (0,74-1,89)
DGE	Rebelo et al., 2024 [70]	Statistisch signifikant seltener bei prPD	logOR=(-0,95) ((-1,57)-(-0,34))
	Li et al., 2019 [69]	Statistisch signifikant häufiger bei ppPD	RR=1,73 (1,03-2,92)
	Klaiber et al., 2018 [68]	Statistisch signifikant häufiger bei ppPD	OR=2,71 (1,48-4,96)
	Hüttner et al., 2016 [67]	Statistisch signifikant häufiger bei ppPD	OR=3,03 (1,05-8,7)
	Chen et al., 2015 [65]	Statistisch signifikant häufiger bei ppPD	RR=2,15 (1,09-4,23)
	Huang et al., 2015 [66]	Statistisch signifikant häufiger bei ppPD	OR=2,75 (1,75-4,30)
	Zhou et al., 2015 [71]	Statistisch signifikant seltener bei prPD	OR=0,33 (0,17-0,63)
	Zhou et al., 2015 [71]	Statistisch signifikant seltener bei prPD	OR=0,13 (0,05-0,40)
Intraabdominale Flüssigkeit/Abszess	Rebelo et al., 2024 [70]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	logOR=(-0,238) ((-0,600)-0,124)
	Klaiber et al., 2018 [68]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,23 (0,78-1,92)
	Huang et al., 2015 [66]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,05 (0,54-2,05)
	Zhou et al., 2015 [71]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,87 (0,48-1,60)
Aszites	Li et al., 2019 [69]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,95 (0,53-1,69)
	Chen et al., 2015 [65]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,95 (0,53-1,69)
Postoperative Blutungen	Rebelo et al., 2024 [70]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	logOR=0,11 ((-0,47)-0,70)
	Li et al., 2019 [69]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,82 (0,47-1,43)
	Klaiber et al., 2018 [68]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,86 (0,41-1,78)
	Hüttner et al., 2016 [67]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,74 (0,32-1,74)
	Chen et al., 2015 [65]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,74 (0,35-1,57)
	Huang et al., 2015 [66]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,51 (0,15-1,74)
	Zhou et al., 2015 [71]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,46 (0,51-4,18)
Galleleckage	Rebelo et al., 2024 [70]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	logOR=1,005 ((-0,272)-2,282)
	Li et al., 2019 [69]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,69 (0,27-1,79)
	Klaiber et al., 2018 [68]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,60 (0,03-13,16)
	Hüttner et al., 2016 [67]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,96 (0,15-6,17)
	Chen et al., 2015 [65]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,98 (0,32-3,02)
	Zhou et al., 2015 [71]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,17 (0,02-1,49)
Leck in der Darmwand	Rebelo et al., 2024 [70]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	logOR=0,184 ((-0,545)-0,913)
Wundinfektion	Rebelo et al., 2024 [70]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	logOR=0,043 ((-0,633)-0,719)
	Li et al., 2019 [69]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,06 (0,61-1,84)
	Klaiber et al., 2018 [68]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,98 (0,52-1,84)
	Hüttner et al., 2016 [67]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,85 (0,35-2,05)
	Chen et al., 2015 [65]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,97 (0,52-1,81)
	Huang et al., 2015 [66]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,88 (0,39-1,97)
	Zhou et al., 2015 [71]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,01 (0,46-2,24)
Pulmonale Komplikationen	Rebelo et al., 2024 [70]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	logOR=0,478 ((-0,335)-1,292)
	Klaiber et al., 2018 [68]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,64 (0,29-1,43)

Endpunkt	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
	Hüttner et al., 2016 [67]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,67 (0,29-1,58)
Dauer der nasogastralen Intubation	Huang et al., 2015 [66]	Statistisch signifikant länger bei ppPD	WMD=2,68 (0,77-4,58)
Wiedereinsetzen der nasogastralen Sonde	Huang et al., 2015 [66]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,90 (0,91-3,97)
Zeit bis zum Beginn flüssiger Nahrung	Huang et al., 2015 [66]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	WMD=2,97 ((-0,43)-6,38)
Zeit bis zum Beginn fester Nahrung	Huang et al., 2015 [66]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	WMD=3,69 ((-0,46)-7,83)
Mortalität	Rebello et al., 2024 [70]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	logOR=(-0,057) ((-0,956)-0,843)
	Li et al., 2019 [69]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,73 (0,37-1,43)
	Klaiber et al., 2018 [68]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,74 (0,23-2,41)
	Hüttner et al., 2016 [67]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,64 (0,26-1,54)
	Huang et al., 2015 [66]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,31 (0,05-2,01)
	Zhou et al., 2015 [71]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=2,25 (0,48-10,65)
Dauer der Operation	Rebello et al., 2024 [70]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	logOR=0,040 ((-0,136)-0,216)
	Li et al., 2019 [69]	Statistisch signifikant kürzer bei ppPD	MD=(-33,99) ((-59,25)-(-8,73))
	Klaiber et al., 2018 [68]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=3,11 ((-15,30)-21,52)
	Hüttner et al., 2016 [67]	Statistisch signifikant kürzer bei ppPD	MD=(-45,22) ((-74,67)-(-15,78))
	Huang et al., 2015 [66]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	WMD=(-5,30) ((-43,33)-32,84)
Intraoperativer Blutverlust	Rebello et al., 2024 [70]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	logOR=0,058 ((-0,173)-0,290)
	Li et al., 2019 [69]	Statistisch signifikant geringer bei ppPD	MD=(-0,24) ((-0,46)-(-0,02))
	Hüttner et al., 2016 [67]	Statistisch signifikant geringer bei ppPD	MD=(-0,32) ((-0,62)-(-0,03))
	Huang et al., 2015 [66]	Statistisch signifikant geringer bei ppPD	WMD=(-217,70) ((-429,77)-(-5,63))
Perioperativer Blutverlust	Klaiber et al., 2018 [68]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=(-92,01) ((-198,56)-14,55)
Intraoperative Bluttransfusion	Hüttner et al., 2016 [67]	Statistisch signifikant geringer bei ppPD	MD=(-0,47) ((-0,86)-(-0,07))
R0-Resektionsrate	Hüttner et al., 2016 [67]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,92 (0,39-2,15)
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	Rebello et al., 2024 [70]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	logOR=(-0,196) ((-0,418)-0,026)
	Li et al., 2019 [69]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=0,78 ((-0,77)-2,32)
	Klaiber et al., 2018 [68]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=(-3,26) ((-1,04)-5,48)
	Hüttner et al., 2016 [67]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=0,26 ((-2,04)-2,56)
	Huang et al., 2015 [66]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	WMD=3,92 ((-0,37)-8,22)
	Zhou et al., 2015 [71]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	WMD=(-3,53) ((-7,18)-0,05)
Erneute Operation	Rebello et al., 2024 [70]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	logOR=0,085 ((-0,708)-0,878)
	Li et al., 2019 [69]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,99 (0,61-1,59)
	Klaiber et al., 2018 [68]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,06 (0,51-2,17)
	Hüttner et al., 2016 [67]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,8 (0,33-1,64)
	Zhou et al., 2015 [71]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=2,56 (0,73-8,99)
Überleben	Li et al., 2019 [69]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	HR=0,82 (0,63-1,06)
	Hüttner et al., 2016 [67]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	HR=0,84 (0,61-1,16)

Abkürzungen: CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); CR-POPF klinisch relevante POPF (Clinically Relevant POPF); DGE=Verzögerte Magenentleerung (Delayed Gastric Emptying); logOR=Logarithmierte Odds Ratio; MD=Mittelwertdifferenz (Mean Difference); OR=Odds Ratio; POPF=Postoperative Pankreasfistel (Postoperative Pancreatic Fistula); ppPD=pyloruserhaltende (pylorus preserving) Pankreatoduodenektomie; prPD=pylorusresezierende (pylorus resecting) Pankreatoduodenektomie; RR=Relatives Risiko (Relative Risk); WMD=Gewichtete Mittelwertdifferenz (Weighted Mean Difference)

Tabelle 9: Übersicht der Ergebnisse zu Pylorusresezierende (prPD) vs. Pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie (ppPD)

Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus der Recherche wurden sieben systematische Reviews [65-71] zum Vergleich Pylorusresezierende (pylorus resecting, prPD) vs. Pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie (pylorus preserving, ppPD) eingeschlossen.

Die **Anzahl der eingeschlossenen Primärstudien** zu der hier beschriebenen PICO-Frage liegt zwischen acht und 16.

Die **Anzahl der untersuchten Patienten** variiert zwischen 512 bei Hüttner et al. [67] und 2.286 bei Rebelo et al. [70]. Detaillierte Fallzahlen der einzelnen Reviews sind in der Evidenztabelle dargestellt.

Die untersuchte Population wurde nur von Chen et al. [65] anhand der zugrundeliegenden Erkrankung (Pankreas- oder periampuläres Karzinom) definiert, während alle anderen systematischen Reviews die Population durch die Art des operativen Vorgehens/Intervention (ohne Einschränkung der zugrundeliegenden Erkrankung) und die untersuchten Endpunkte definierten.

In der Analyse der Primärstudien von Hüttner et al. zeigte sich, dass hier nur Patienten mit Pankreas- und periampullären Karzinomen untersucht wurden [67]. Dies ist zudem das einzige systematische Review, welches eine Subgruppen-Analyse zum Pankreaskopfkarzinom für den Endpunkt Überleben durchgeführt hat, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden wurde.

In allen anderen systematischen Reviews und für alle anderen Endpunkte wurden keine Subgruppen-Analysen nach Erkrankungen vorgenommen. Damit ist die **Aussagekraft für Patienten mit Pankreaskarzinom unklar**.

Statistisch signifikanter Unterschied

Statistisch signifikant **häufiger/länger nach ppPD bzw. seltener nach prPD**:

- DGE
- DGE Grad B/C
- Dauer der nasogastralen Intubation

Statistisch signifikant **seltener/geringer nach ppPD**:

- Intraoperative Bluttransfusion

Gemischte Ergebnisse der statistischen Signifikanz der auftretenden Endpunkte

Die **Dauer der Operation** wurde in fünf systematischen Reviews als Endpunkt analysiert. zwei systematische Reviews berechneten in der Meta-Analyse eine statistisch signifikant kürzere Dauer nach ppPD [67, 69]. Drei systematische Reviews errechneten keinen statistisch signifikanten Unterschied [66, 68, 70].

Von den vier Reviews, die den **intraoperativen Blutverlust** untersucht haben, fanden Rebelo et al. [70] keinen statistisch signifikanten Unterschied. Alle anderen Reviews berechneten in der Meta-Analyse einen statistisch signifikant geringeren Blutverlust bei ppPD [66, 67, 69].

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Übereinstimmend keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben die Meta-Analysen aller Systematischen Reviews für:

- Morbidität (gesamt)
- POPF
- CR-POPF
- Intraabdominale Flüssigkeit/Abszess
- Aszites
- Postoperative Blutungen

- Galleleckage
- Leck in der Darmwand
- Wundinfektionen
- Pulmonale Komplikationen
- Wiedereinsetzen der nasogastralen Sonde
- Dauer bis zum Beginn flüssiger/fester Nahrung
- Mortalität
- Perioperativen Blutverlust
- R0-Resektionsrate
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes
- Erneute Operation
- Überleben

Narrativ berichtete Endpunkte

Lebensqualität wurde in zwei Systematische Reviews als Endpunkt untersucht [67, 68]. Da die eingeschlossenen Studien unterschiedliche Erhebungsinstrumente nutzten wurden die Ergebnisse narrativ zusammengefasst. Keine der Primärstudien zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied in der Lebensqualität der Patienten nach ppPD im Vergleich zur prPD.

Unzureichende Daten

Die Endpunkte **Leckage der Anastomose** und **Lymphatische Fistel** wurden nur in einem Review untersucht und jeweils nur in einer Primärstudie berichtet. Aufgrund der unzureichenden Daten konnten hier keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A3.1.3 Pylorus-resezierende (prPD) vs. Pylorus-erhaltende Pankreatoduodenektomie (ppPD).

Ergebnisse Ligamentum teres patch

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Endpunkt	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
Morbidität (gesamt)	Hang et al., 2024 [72]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,03 (0,82-1,31)
	Welsch et al., 2022 (RCT) [73]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1.05 (0.69-1.62)
POPF	Andreasi et al., 2020 [74]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,70 (0,44-1,13)
	Hassenpflug et al., 2016 (RCT) [75]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	DP-W: 47.4% (n=36/76) DP-nW: 51.3% (n=39/76)
	Jayaratham et al., 2024 (RCT) [76]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	PD-W: n=8/29 PD-nW: n=8/29
CR-POPF	Hang et al., 2024 [72]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,93 (0,73-1,19)
	Andreasi et al., 2020 [74]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,42 (0,09-2,05)
	Welsch et al., 2022 (RCT) [73]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1.05 (0.65-1.71)
	Hassenpflug et al., 2016 (RCT) [75]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	DP-W: 22.4% (n=17/76) DP-nW: 32.9% (n=25/76)
DGE	Hang et al., 2024 [72]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,90 (0,69-1,18)
	Hassenpflug et al., 2016 (RCT) [75]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	DP-W: 7.9% (n=6/76) DP-nW: 13.2% (n=10/76)
	Jayaratham et al., 2024 (RCT) [76]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Grad A nach ISGPF PD-W: n=2/29 PD-nW: n=3/29 Grad B nach ISGPF PD-W: n=10/29 PD-nW: n=6/29 Grad C nach ISGPF PD-W: n=2/29 PD-nW: n=2/29
Intraabdominale Flüssigkeit	Hassenpflug et al., 2016 (RCT) [75]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	DP-W: 53.3% DP-nW: 56.1%
Postoperative Blutungen	Hang et al., 2024 [72]	Statistisch signifikant geringer nach PD-W	OR=0,65 (0,46-0,93)
	Müssle et al., 2017 [77]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,36 (0,05-2,57)
	Hassenpflug et al., 2016 (RCT) [75]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	DP-W: 6.6% (n=5/76) DP-nW: 10.5% (n=8/76)
Postoperative Blutungen Leberarterie (LA)/Stumpf der Arteria gastroduodenalis (AG)	Hang et al., 2024 [72]	Statistisch signifikant geringer nach PD-W	OR=0,41 (0,22-0,75)
	Welsch et al., 2022 (RCT) [73]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0.39 (0.15-1.02)
Postoperative Blutungen Umhüllung peripankreatische Gefäße	Andreasi et al., 2020 [74]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,72 (0,49-1,05)
Postoperative Blutungen Umhüllung Pankreasanastomose	Andreasi et al., 2020[74]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,97 (0,71-1,33)
Postoperative Blutungen Extraluminal	Nour et al., 2022 [78]	Statistisch signifikant seltener nach PD-W	OR=0,51 (0,31-0,85)
Postoperative Blutungen Extraluminal: Umhüllung peripankreatische Gefäße	Andreasi et al., 2020 [74]	Statistisch signifikant seltener nach PD-W	RR=0,58 (0,37-0,92)
Postoperative Blutungen Extraluminal: Umhüllung Pankreasanastomose	Andreasi et al., 2020 [74]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,77 (0,28-2,14)
Postoperative Blutungen Grad B/C (gesamt)	Welsch et al., 2022 (RCT) [73]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0.62 (0.34-1.12)
Postoperative Blutungen Grad B/C (pro Person)	Welsch et al., 2022 (RCT) [73]	Statistisch signifikant häufiger bei PD-W	OR=1.69 (1.02-2.80)

Endpunkt	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
Wundinfektion	Hassenpflug et al., 2016 (RCT) [75]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	DP-W: 7.9% (n=6/76) DP-nW: 11.8% (n=9/76)
	Jayaratnam et al., 2024 (RCT)[76]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	PD-W: n=7/29 PD-nW: n=8/29
Leberversagen	Welsch et al., 2022 (RCT) [73]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1.02 (0.46-2.25)
Abdominalruptur	Hassenpflug et al., 2016 (RCT) [75]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	DP-W: 0% (n=0/76) DP-nW: 1.3% (n=1/76)
Komplikationen durch Umhüllung	Andreasi et al., 2020 [74]	Keine Komplikationen berichtet	
Mortalität	Hang et al., 2024 [72]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,40 (0,84-2,33)
	Welsch et al., 2022 (RCT) [73]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1.83 (0.85-3.94)
	Hassenpflug et al., 2016 (RCT) [75]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	DP-W: 0% (n=0/76) DP-nW: 1.3% (n=1/76)
Intraoperativer Blutverlust	Jayaratnam et al., 2024 (RCT) [76]	Statistisch signifikant höher bei PD-W	PD-W: 233.33 ml ± 9.57 PD-nW: 343.33 ml ± 177.14
Amylase-Konzentration der Drainageflüssigkeit	Jayaratnam et al., 2024 (RCT) [76]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	1. Tag post-OP PD-W: 1,280.0 IU/L ± 1,812.6 PD-nW: 1,299.7 IU/L ± 1,626.9
			3. Tag post-OP PD-W: 372.9 IU/L ± 503.6 PD-nW: 392.7 IU/L ± 649.4
Postoperative CT-Intervention	Welsch et al., 2022 (RCT) [73]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0.56 (0.23-1.37)
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	Hassenpflug et al., 2016 (RCT) [75]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	DP-W: 11.5 Tage (7-128) DP-nW: 12 Tage (6-88)
	Jayaratnam et al., 2024 (RCT) [76]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	PD-W: 14.9 Tage ± 5.7 PD-nW: 14.6 Tage ± 4.9
Revision: Erneute Operation	Hang et al., 2024 [72]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,15 (0,72-1,85)
	Welsch et al., 2022 (RCT) [73]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0.88 (0.47-1.63)
	Hassenpflug et al., 2016 (RCT) [75]	Statistisch signifikant häufiger bei DP-nW	DP-W: 1.3% (n=1/76) DP-nW: 13.2% (n=10/76)
Revision: Angiographie	Welsch et al., 2022 (RCT) [73]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	
	Hassenpflug et al. 2016 (RCT) [75]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	DP-W: 3.9% (n=3/76) DP-nW: 5.3% (n=4/76)
Revision: Endoskopie mit Stentimplantation	Hassenpflug et al., 2016 (RCT) [75]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	DP-W: 3.9% (n=3/76) DP-nW: 11.8% (n=9/76)
Revision: Interventionelle Drainage	Hassenpflug et al., 2016 (RCT) [75]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	DP-W: 15.8% (n=12/76) DP-nW: 27.6% (n=21/76)
Krankenhaus-Wiederaufnahme	Hassenpflug et al., 2016 (RCT) [75]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	DP-W: 13.2% (n=10/76) DP-nW: 31.6% (n=24/76)
Abkürzungen: CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); CR-POPF klinisch relevante POPF (Clinically Relevant POPF); DGE=Verzögerte Magenentleerung (Delayed Gastric Emptying); DP-nW=distale Pankreatektomie (DP) ohne Umhüllung (no Wrapping); DP-W=distale Pankreatektomie (DP) mit Umhüllung (Wrapping); n=Anzahl der Fälle in der Stichprobe; OR=Odds Ratio; PD-nW=Pankreatoduodenektomie (PD) ohne Umhüllung (no Wrapping); PD-W=Pankreatoduodenektomie (PD) mit Umhüllung (Wrapping); POPF=Postoperative Pankreasfistel (Postoperative Pancreatic Fistula); RCT=randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR=Relatives Risiko (Relative Risk); ISGPF=International Study Group of Pancreatic Fistula; IU/L=Internationale Einheiten pro Liter (International Units per Liter)			

Tabelle 10: Übersicht der Ergebnisse zu Umhüllung mit Ligamentum teres patch (DP-W oder PD-W) vs. keine Umhüllung (DP-nW oder PD-nW)

Zusammenfassung der Review- und Studien-Charakteristika

Aus der Recherche wurden vier systematische Reviews [72, 74, 77, 78] und drei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) [73, 75, 76] zum Vergleich distale Pankreatektomie (DP) oder

Pankreatoduodenektomie (PD) mit Umhüllung (Wrap) durch das Ligamentum teres patch (DP-W oder PD-W) vs. keine Umhüllung (no Wrap) (DP-W oder PD-nW) eingeschlossen.

Untersuchte Endpunkte

Die folgenden **Endpunkte** wurden untersucht:

- Morbidität (gesamt) (Systematisches Review [72], RCT [73])
- POPF (Systematisches Review [74], RCTs [75, 76])
- CR-POPF (Systematisches Reviews [72, 74], RCTs [73, 75])
- DGE (Systematisches Review [72], RCTs [75, 76])
- Komplikationen durch OP-Technik (Systematisches Review [74])
- Postoperative Blutungen (Systematische Reviews [72, 74, 77, 78], RCTs [73, 75])
- Intraabdominale/Intraperitoneale Flüssigkeit (RCT [75])
- Wundinfektion (RCTs [75, 76])
- Leberversagen (RCT [73])
- Abdominalruptur (RCT [75])
- Komplikationen durch Umhüllung (Systematisches Review [74])
- Mortalität (Systematisches Review [72], RCT [73, 75])
- Intraoperativer Blutverlust (RCT [76])
- Amylase Konzentration der Drainageflüssigkeit (RCT [76])
- Postoperative CT-Intervention (RCT [73])
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes (RCTs [75, 76])
- Erneute Operation (Systematisches Review [72], RCTs [73, 75])
- Angiographie (RCTs [73, 75])
- Endoskopie mit Stentimplantation (RCT [75])
- Interventionelle Drainage (RCT [75])
- Krankenhaus-Wiederaufnahme (RCT [75])

Die Ergebnisse werden in tabellarischen Übersichten zusammengefasst. Detaillierte Angaben sind in den Evidenztabelle im Anhang A3.2 Ligamentum teres patch aufgeführt.

Verzerrungspotential (Risk of Bias)

Die **Bewertung des Bias-Risikos** mit dem ROBIS-Tool ergab für alle systematischen Reviews [72, 74, 77, 78] ein hohes Verzerrungspotential. Insgesamt sind die Ergebnisse durch weitere Limitationen möglicherweise verzerrt. Besonders hervorzuheben ist hier die **hohe Heterogenität der Primärstudien** bezüglich:

- Definition der Endpunkte (insbesondere bei postoperativen Blutungen)
- perioperativen Managements (z.B. Gabe von Medikamenten, Einsatz von Stents)

Alle systematischen Reviews schlossen neben wenigen RCTs vorwiegend retrospektive Primärstudien ein, wodurch sich das Verzerrungsrisiko erhöht.

Die **Bewertung mit der CEBM-Checkliste** ergab für den RCT von Jayaratnam et al. [76] unter anderem aufgrund des Randomisierungsprozesses, ein erhöhtes Verzerrungsrisiko. Die beiden anderen RCTs [73, 75] zeigten kein erhöhtes Verzerrungsrisiko.

Eine tabellarische Übersicht der Bewertung der einzelnen Domänen findet sich in Anhang D3.2 Ligamentum teres patch.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus der Recherche wurden vier systematische Reviews [72, 74, 77, 78] und drei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) [73, 75, 76] zum Vergleich distale Pankreatektomie (DP) oder Pankreatoduodenektomie (PD) mit Umhüllung (Wrap) durch das Ligamentum teres patch (DP-W oder PD-W) vs. keine Umhüllung (no Wrap) (DP-nW oder PD-nW) eingeschlossen.

Die **Anzahl der eingeschlossenen Studien** war bei Müssle et al. [77] mit zwei in die Meta-Analyse eingeschlossenen Primärstudien, am geringsten, es wurde kein RCT eingeschlossen. Die anderen systematischen Reviews [72, 74, 78] haben bis zu neun Primärstudien und maximal zwei RCTs, eingeschlossen. Im Anhang E1.2 Ligamentum Teres Patch wird verdeutlicht, dass es Überschneidungen zwischen den eingeschlossenen Studien und damit den untersuchten Patientenkollektiven gibt. Die Auswahl der analysierten Endpunkte unterscheidet sich jedoch und auch bei sich überschneidenden Endpunkten sind die berechneten Ergebnisse nicht identisch. Daher wurden alle Ergebnisse extrahiert und in den Evidenztabelle dargestellt.

Die **Anzahl der untersuchten Patienten in den systematischen Reviews** variierte zwischen 533 bei Müssle et al. [77] und 4.384 bei Andreasi et al. [74]. Detaillierte Fallzahlen der einzelnen systematischen Reviews sind in der Evidenztabelle dargestellt.

Die **Anzahl der untersuchten Teilnehmer der RCTs** reichte von 68 bei Jayaratnam et al. [76] zu 417 bei Welsch et al. [73].

Die untersuchte Population wurde in allen systematischen Reviews und RCTs über die Art des operativen Vorgehens/Intervention (Pankreatoduodenektomie (PD)), ohne Einschränkung der zugrundeliegenden Erkrankungen, definiert. Nur im Review von Andreasi et al. [74] wurden Subgruppen-Analysen, nach OP-Technik und Umhüllungs-Technik durchgeführt. Ein RCT [76] schloss Teilnehmer aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankungen (metastatische Erkrankungen) aus. **Damit ist die Aussagekraft für Patienten mit Pankreaskarzinom unklar.**

Statistisch signifikant häufiger auftretende Endpunkte nach PD-W

Ein RCT zeigte einen statistisch signifikant höheren **intraoperativen Blutverlust** bei PD-W [76].

Gemischte Ergebnisse der statistischen Signifikanz der auftretenden Endpunkte

Vier systematische Reviews [72, 74, 77, 78] und zwei RCTs [73, 75] untersuchten **Postoperative Blutungen**. Hang et al. [72] fanden ein statistisch signifikant selteneres auftreten nach PD-W, während ein weiteres systematisches Review [77] und ein RCT [75] keinen statistisch signifikanten Unterschied finden konnten.

Auch für Postoperativen Blutungen der Leberarterie oder des Stumpfs der Arteria gastroduodenalis fanden Hang et al. ein statistisch signifikant geringeres Auftreten nach PD-W [72], wohingegen ein RCT keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen konnte [73].

Der RCT von Welsch et al. [73] fand in dem Auftreten Postoperativen Blutungen Grad B/C (gesamt) keinen statistisch signifikanten Unterschied, für Postoperative Blutungen Grad B/C (pro Person) stellten sie ein signifikant häufigeres Auftreten bei PD-W fest.

Das systematische Review von Nour et al. [78] stellte ein statistisch signifikant selteneres Auftreten von extraluminaler Postoperativer Blutung fest. Andreasi et al. fanden in ihrem systematischen Review ein statistisch signifikant selteneres Auftreten extraluminaler Postoperativer Blutungen bei Umhüllung peripankreatischer Gefäße, für eine Umhüllung der Pankreasanastomose stellten sie keinen statistisch signifikanten Unterschied fest. Für das Auftreten Postoperativer Blutungen allgemein fanden sie weder

für eine Umhüllung der peripankreatischen Gefäße noch der Pankreasanastomose einen statistisch signifikanten Unterschied [74].

Ein systematisches Review und zwei RCTs untersuchten **operative oder interventionelle Revisionen**. In ihrem RCT fanden Hassenpflug et al. einen statistisch signifikanten Unterschied für erneute Operationen [75], der andere RCT und das systematische Review fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied [72, 73]. Zu Angiographie [73, 75], Endoskopie mit Stentimplantation [75] oder interventioneller Drainage [75] wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden.

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Übereinstimmend keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben die systematischen Reviews [72, 74, 77, 78] und RCTs [73, 75, 76] für:

- Morbidität (gesamt)
- POPF
- CR-POPF
- DGE
- Intraabdominale Flüssigkeit
- Wundinfektion
- Leberversagen
- Abdominalruptur
- Mortalität
- Amylase-Konzentration der Drainageflüssigkeit
- Postoperative CT-Intervention
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes
- Krankenhaus-Wiederaufnahme

Unzureichende Daten

Jayaratham et al. [76] konnte aufgrund unzureichender Daten keine **Subgruppen-Analyse nach POPF-Risiko** durchführen.

Keine Informationen wurden in den systematischen Reviews gefunden zu **Lebensqualität** und **Prognose**.

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A3.2 Ligamentum teres patch.

Ergebnisse Perioperative Medikation

Zusammenfassung der Review-Charakteristika

Zur Beantwortung der PICO-Fragen zur perioperativen Medikation wurden neun systematische Reviews [46, 79-86] eingeschlossen.

Untersuchte Endpunkte

Die folgenden **Endpunkte** wurden in den systematischen Reviews untersucht:

- Morbidität (gesamt) [82-86]
- POPF [46, 79-86]
- CR-POPF [46, 79-82, 84, 85]
- DGE [79, 81-83, 85]
- Intraabdominale Flüssigkeit/Abszess [79, 83-85]
- Abdominale Infektion [82]
- Postoperative Blutungen [82, 83, 85, 86]
- Galleleckage [83, 86]
- Leckage der Anastomose [85]
- Pulmonale Komplikationen [82]
- Pulmonale Insuffizienz [85]
- Nieren-Insuffizienz [85]
- Schock [85]
- Sepsis [85]
- Postoperative Pankreatitis [85]
- Wundinfektion [85]
- Nebenwirkungen von Octreotid [85]
- Infektionen [86]
- Mortalität [79-86]
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes [79-83]
- Krankenhaus-Wiederaufnahme [80]
- Erneute Operation [79, 82, 86]

Die Ergebnisse werden in tabellarischen Übersichten zusammengefasst. Detaillierte Angaben sind in den Evidenztabelle im Anhang A3.3 Perioperative Medikation aufgeführt.

Verzerrungspotential (Risk of Bias)

Die **Bewertung des Risk of Bias** mit dem ROBIS-Tool ergab für acht systematische Reviews [46, 79-82, 84-86] ein hohes Verzerrungspotential. Ein systematisches Review [83] wurde mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Eine tabellarische Übersicht der Bewertung der einzelnen Domänen findet sich in Anhang D3.3 Perioperative Medikation.

In Meta-Analysen enthaltene Studien

Eingeschlossene Studienarten in die Meta-Analysen der systematischen Reviews sind:

- randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCTs) [46, 79, 81-83, 85]
- RCTs und nicht-randomisierte prospektive Studien [80, 86].

In Anhang E1.3 Perioperative Medikation wird verdeutlicht, dass es sehr große Überschneidungen zwischen den eingeschlossenen Studien und damit den untersuchten Patientenkollektiven gibt. Die Auswahl der analysierten Endpunkte unterscheidet sich jedoch und auch bei sich überschneidenden Endpunkten sind die berechneten Ergebnisse nicht identisch. Daher wurden alle Ergebnisse extrahiert und in den Evidenztabelle dargestellt.

Konsultationsfassung

Somatostatin und Somatostatin-Analoga

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Endpunkt	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
Somatostatin und SSA (gesamt)			
Morbidität (gesamt)	Rompen et al., 2023 [83]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,76 (0,56-1,02)
	Schorn et al., 2020 [84]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,87 (0,72-1,05)
	Jin et al., 2015 [82]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,89 (0,71-1,11)
POPF	Rompen et al., 2023 [83]	Statistisch signifikant seltener nach SSA	OR=0,67 (0,51-0,88) ⁵
	Schorn et al., 2020 [84]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,87 (0,71-1,07)
	Adiamah et al., 2019 [79]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,73 (0,51-1,05)
	Jin et al., 2015 [82]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,87 (0,69-1,11)
CR-POPF	Rompen et al., 2023 [83]	Statistisch signifikant seltener nach SSA	OR=0,48 (0,31-0,73)
	Adiamah et al., 2019 [79]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,48 (0,22-1,06)
	Jin et al., 2015 [82]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,70 (0,47-1,05)
DGE	Rompen et al., 2023 [83]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,03 (0,73-1,45)
	Adiamah et al., 2019 [79]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,98 (0,57-1,69)
	Jin et al., 2015 [82]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,84 (0,55-1,29)
Galleleckage	Rompen et al., 2023 [83]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,85 (0,47-1,55)
Intraabdominale Flüssigkeit/Abszess	Rompen et al., 2023 [83]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,00 (0,72-1,40)
	Schorn et al., 2020 [84]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,92 (0,73-1,16)
	Adiamah et al., 2019 [79]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,80 (0,44-1,43)
Abdominale Infektion	Jin et al., 2015 [82]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,78 (0,44-1,37)
Postoperative Blutungen	Rompen et al., 2023 [83]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,02 (0,70-1,49)
	Jin et al., 2015 [82]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,45 (0,20-1,01)
Pulmonale Komplikationen	Jin et al., 2015 [82]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,90 (0,31-2,57)
Mortalität	Rompen et al., 2023 [83]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,09 (0,71-1,69)
	Schorn et al., 2020 [84]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,07 (0,67-1,71)
	Adiamah et al., 2019 [79]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,78 (0,94-3,39)
	Jin et al., 2015 [82]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,42 (0,76-2,65)
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	Rompen et al., 2023 [83]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=(-2,14) ((-4,40)-0,12)
	Adiamah et al., 2019 [79]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=(-0,23) ((-1,59)-1,13)
	Jin et al., 2015 [82]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=(-1,32) ((-4,22)-1,58)
Erneute Operation	Adiamah et al., 2019 [79]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,24 (0,73-2,13)
	Jin et al., 2015 [82]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,93 (0,42-2,05)
Somatostatin-Infusion			
POPF	Halle-Smith et al., 2022 [46]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,32 (0,09-1,13)
Somatostatin			
Morbidität (gesamt)	Schorn et al., 2020 [84]	Statistisch signifikant seltener nach Somatostatin	RR=0,54 (0,33-0,87)
POPF	Schorn et al. 2020 [84]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,49 (0,21-1,14)
	Jin et al., 2015 [82]	Statistisch signifikant seltener nach Somatostatin	RR=0,42 (95% CI: 0,21-0,85)
CR-POPF	Jin et al., 2015 [82]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,24 (0,06-1,07)
Intraabdominale Flüssigkeit/Abszess	Schorn et al., 2020 [84]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,49 (0,21-1,14)
Mortalität	Schorn et al., 2020 [84]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,46 (0,04-4,80)

⁵ Subgruppe: Pankreatoduodenektomie

Endpunkt	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
Octreotid			
Morbidität (gesamt)	Schorn et al., 2020 [84]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,96 (0,78-1,18)
	Wang et al., 2017 [85]	Statistisch signifikant seltener nach Octreotid	RR=0,61 (0,45-0,81) ⁶
POPF	Halle-Smith et al., 2022 [46]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,80 (0,49-1,62)
	Schorn et al., 2020 [84]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,01 (0,81-1,26)
	Garg et al., 2018 [81]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,03 (0,73-1,45)
	Wang et al., 2017 [85]	Statistisch signifikant seltener nach Octreotid	RR=0,75 (0,57-0,98)
	Jin et al., 2015 [82]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,99 (0,76-1,27)
CR-POPF	Halle-Smith et al., 2022 [46]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,47 (0,20-1,11)
	Schorn et al., 2020 [84]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,69 (0,34-1,39)
	Garg et al., 2018 [81]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,76 (0,35-1,65)
	Wang et al., 2017 [85]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,91 (0,55-1,49)
	Jin et al., 2015 [82]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,17 (0,66-2,09)
DGE	Garg et al., 2018 [81]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,76 (0,41-1,40)
	Wang et al., 2017 [85]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,80 (0,46-1,38)
Intraabdominale Flüssigkeit/Abszess	Schorn et al., 2020 [84]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,99 (0,77-1,26)
Flüssigkeitsansammlung	Wang et al., 2017 [85]	Statistisch signifikant seltener nach Octreotid	RR=0,61 (0,42-0,89)
Abszess	Wang et al., 2017 [85]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,84 (0,61-1,15)
Leckage der Anastomose	Wang et al., 2017 [85]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,94 (0,56-1,60)
Schock	Wang et al., 2017 [85]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,90 (0,40-2,01)
Sepsis	Wang et al., 2017 [85]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,48 (0,17-1,32)
Pulmonale Insuffizienz	Wang et al., 2017 [85]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,94 (0,62-1,43)
Nieren-Insuffizienz	Wang et al., 2017 [85]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,66 (0,21-2,10)
Postoperative Blutungen	Wang et al., 2017 [85]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,08 (0,66-1,77)
Postoperative Pankreatitis	Wang et al., 2017 [85]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,45 (0,18-1,09)
Wundinfektion	Wang et al., 2017 [85]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,86 (0,52-1,41)
Mortalität	Schorn et al., 2020 [84]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,20 (0,73-1,97)
	Garg et al., 2018 [81]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=2,04 (0,87-4,78)
	Wang et al., 2017 [85]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=1,24 (0,77-2,02)
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	Garg et al., 2018 [81]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=1,19 ((-1,84)-4,23)
Nebenwirkungen	Wang et al., 2017 [85]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,99 (0,66-1,48)
Pasireotid			
POPF	Dalton et al., 2020 [80]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,76 (0,52-1,12)
	Schorn et al., 2020 [84]	Statistisch signifikant seltener nach Pasireotid	RR=0,47 (0,24-0,92)
CR-POPF	Dalton et al., 2020 [80]	Statistisch signifikant seltener nach Pasireotid	OR=0,60 (0,42-0,86) ⁷
	Jin et al., 2015 [82]	Statistisch signifikant seltener nach Pasireotid	RR=0,47 (0,24-0,92)
Mortalität	Dalton et al., 2020 [80]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,91 (0,34-2,48)
	Schorn et al., 2020 [84]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,97 (0,06-15,42)
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	Dalton et al., 2020 [80]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Pasireotid: 8,0 Tage Kontrolle: 8,3 Tage p=0,77
Krankenhaus-Wiederaufnahme	Dalton et al., 2020 [80]	Statistisch signifikant seltener nach Pasireotid	OR=0,61 (0,44-0,85)
Ulinastatin			

⁶ Subgruppe: Hochrisikopatienten (Patienten mit Tumoren, wie Pankreaskarzinom, periampullärem Karzinom, endokrinem Tumor)

⁷ Subgruppe: Pankreatoduodenektomie

Endpunkt	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
POPF	Halle-Smith et al., 2022 [46]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,58 (0,26-1,26)
CR-POPF	Halle-Smith et al., 2022 [46]	Statistisch signifikant seltener bei Ulinastatin	OR=0,24 (0,06-0,93)
Vapreotid			
Mortalität	Schorn et al., 2020 [84]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	RR=0,21 (0,01-4,28)
Abkürzungen: CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); CR-POPF klinisch relevante POPF (Clinically Relevant POPF); DGE=Verzögerte Magenentleerung (Delayed Gastric Emptying); MD=Mittelwertdifferenz (Mean Difference); OR=Odd Ratio; POPF=Postoperative Pankreasfistel (Postoperative Pancreatic Fistula); RR=Relatives Risiko (Relative Risk); SSA=Somatostatin-Analoga; MD=Mittelwertdifferenz (Mean Difference).			

Tabelle 11: Übersicht der Ergebnisse zu Somatostatin und Somatostatin-Analoga

Zusammenfassung der Ergebnisse

Somatostatin und Somatostatin-Analoga (SSA) wurden in acht systematischen Reviews untersucht [46, 79-85]. Davon wurden in vier systematischen Reviews Meta-Analysen für SSA insgesamt berechnet [79, 82-84]. Die folgenden Einzelwirkstoffe wurden, zum Teil in Subgruppen-Analysen, betrachtet:

- Somatostatin [46, 82, 84]
- Octreotid [46, 81, 82, 84, 85]
- Pasireotid [80, 82, 84]
- Ulinastatin [46]
- Vapreotid [84]

Die **Anzahl der eingeschlossenen Studien** war bei Rompen et al. [83] mit 33 Primärstudien am höchsten. Die anderen systematischen Reviews haben zwischen fünf und 15 Primärstudien eingeschlossen.

Die **Anzahl der untersuchten Patienten** reichte von 959 bei Garg et al. [81] bis zu 3.742 bei Rompen et al. [83].

Die untersuchte Population wurde nur von Wang et al. [85] anhand der zugrundeliegenden Erkrankung (Patienten mit klinisch und histologisch diagnostizierter chronischer Pankreatitis, Pankreas-Adenokarzinomen oder benignen Pankreastumoren) definiert und Subgruppenergebnisse für Patienten mit Tumoren berechnet. Die anderen systematischen Reviews definierten den Einschluss über die Art des operativen Vorgehens (ohne Einschränkung der zugrundeliegenden Erkrankung). Aufgrund unzureichender Daten in den Primärstudien wurden in diesen systematischen Reviews keine Subgruppen-Analysen nach zugrundeliegenden Erkrankungen vorgenommen. Damit ist die **Aussagekraft für Patienten mit Pankreaskarzinom unklar**.

Statistisch signifikant seltener auftretende Endpunkte

Somatostatin

Die **Gesamt-Morbidität** war in einem systematischen Review statistisch signifikant seltener nach der Gabe von Somatostatin [84].

Octreotid

Das Auftreten von **Flüssigkeitsansammlungen** wurde in dem systematischen Review von Wang et al. untersucht [85]. Es wurde ein statistisch signifikant selteneres Auftreten nach Octreotid berechnet.

Pasireotid

Zwei systematische Reviews fanden übereinstimmend ein statistisch selteneres Auftreten von **CR-POPF** nach Pasireotid [80, 82].

Auch die **Krankenhaus-Wiederaufnahme** erfolgte statistisch signifikant seltener in einem systematischen Review [80].

Ulinastatin

Die Gabe von Ulinastatin führte in einem systematischen Review zu einem statistisch signifikant selteneren Auftreten von **CR-POPF** [46].

Gemischte Ergebnisse der statistischen Signifikanz der auftretenden Endpunkte

Somatostatin und SSA (gesamt)

Der Endpunkt **POPF** wurde in vier systematischen Reviews berechnet. Dabei wurde in drei systematischen Reviews kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden [79, 82, 84]. Die Meta-Analyse von Rompen et al. [83] ergab ein statistisch signifikant selteneres Auftreten von POPF nach der Gabe von SSA. Die Subgruppen-Analyse zu **CR-POPF** bei Rompen et al. [83] ergab ebenfalls ein statistisch signifikant selteneres Auftreten nach der Gabe von SSA. Zwei weitere systematische Reviews fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied [79, 82, 84].

Somatostatin

POPF wurde in zwei systematischen Reviews als Endpunkt betrachtet. In einem systematischen Review wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden [84]. Die Meta-Analyse des zweiten systematischen Reviews ergab ein statistisch signifikant selteneres Auftreten von POPF nach der Gabe von Somatostatin [82].

Octreotid

Der Endpunkt **Gesamt-Morbidität** wurde in zwei systematischen Reviews berechnet. Dabei wurde in einem systematischen Review kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden [84]. Die Meta-Analyse des zweiten systematischen Reviews ergab ein statistisch signifikant selteneres Auftreten nach der Gabe von Octreotid in der Subgruppen-Analyse für Patienten mit Tumoren (Pankreaskarzinom, periampulläres Karzinom, endokrine Tumore) [85].

POPF wurde in fünf systematischen Reviews als Endpunkt betrachtet. Es wurde in vier systematischen Reviews kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden [46, 81, 82, 84]. Die Meta-Analyse von Wang et al. fand für diesen Endpunkt ein statistisch signifikant selteneres Auftreten nach der Gabe von Octreotid [85].

Pasireotid

Der Endpunkt **POPF** wurde in zwei systematischen Reviews berechnet. Dabei wurde in einem systematischen Review kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden [80]. Die Meta-Analyse des zweiten systematischen Reviews ergab ein statistisch signifikant selteneres Auftreten nach der Gabe von Pasireotid [84].

Kein statistisch signifikanter UnterschiedSomatostatin und SSA (gesamt)

Übereinstimmend keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben die Meta-Analysen aller systematischen Reviews für:

- Morbidität (gesamt)
- DGE
- Galleleckage
- Intraabdominale Flüssigkeit/Abszess
- Abdominale Infektion
- Postoperative Blutungen
- Pulmonale Komplikationen
- Mortalität
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes
- Erneute Operationen

Somatostatin-Infusion

Übereinstimmend keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben die Meta-Analysen aller systematischen Reviews für:

- POPF

Somatostatin

Übereinstimmend keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben die Meta-Analysen aller systematischen Reviews für:

- CR-POPF
- Intraabdominale Flüssigkeit/Abszess
- Mortalität

Octreotid

Übereinstimmend keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben die Meta-Analysen aller systematischen Reviews für:

- CR-POPF
- DGE
- Intraabdominale Flüssigkeit/Abszess
- Abszess
- Leckage der Anastomose
- Schock
- Sepsis
- Pulmonale Insuffizienz
- Nieren-Insuffizienz
- Postoperative Blutungen
- Postoperative Pankreatitis
- Wundinfektion
- Mortalität
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes

- Nebenwirkungen

Pasireotid

Übereinstimmend keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben die Meta-Analysen aller systematischen Reviews für:

- Mortalität
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Ulinastatin

Übereinstimmend keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben die Meta-Analysen aller systematischen Reviews für:

- POPF

Vapreotid

Übereinstimmend keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben die Meta-Analysen aller systematischen Reviews für:

- Mortalität

Unzureichende Daten

In den systematischen Reviews wurden keine Informationen zu **Lebensqualität** und **Prognose** gefunden.

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A3.3 Perioperative Medikation.

Kortikosteroide

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Endpunkt	Eingeschlossene Evidenz	Richtung und Signifikanz des Effekts	Relative Effekte (95% CI)
Morbidität (gesamt)	Liu et al., 2025 [86]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,88 (0,65-1,20)
POPF	Liu et al., 2025 [86]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,74 (0,51-1,09)
	Rompen et al., 2023 [83]	Statistisch signifikant seltener nach Kortikosteroiden	OR=0,22 (0,07-0,77)
DGE	Liu et al., 2025 [86]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,95 (0,63-1,43)
	Rompen et al., 2023 [83]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,54 (0,2-1,45)
Intraabdominale Flüssigkeit/Abszess	Rompen et al., 2023 [83]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,47 (0,15-1,52)
Infektionen	Liu et al., 2025 [86]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,73 (0,48-1,12)
Postoperative Blutungen	Liu et al., 2025 [86]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,78 (0,44-1,41)
Galleleckage	Liu et al., 2025 [86]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=1,17 (0,55-2,51)
Mortalität	Liu et al., 2025 [86]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,99 (0,33-2,98)
	Rompen et al., 2023 [83]	Kein Inzident	
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	Rompen et al., 2023 [83]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	MD=(-0,63) ((-3,93)-2,67)
Erneute Operation	Liu et al., 2025 [86]	Kein statistisch signifikanter Unterschied	OR=0,50 (0,15-1,66)

Abkürzungen: CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); DGE=Verzögerte Magenentleerung (Delayed Gastric Emptying); MD=Mittelwertdifferenz (Mean Difference); OR=Odds Ratio; POPF=Postoperative Pankreasfistel (Postoperative Pancreatic Fistula); RR=Relative Risiko (Relative Risk)

Tabelle 12: Übersicht der Ergebnisse zu Kortikosteroiden

Zusammenfassung der Ergebnisse

Kortikosteroide wurden in zwei systematischen Reviews untersucht [83, 86]. Es erfolgten keine Analysen für einzelne Wirkstoffe.

Von Rompen et al. [83] untersuchten drei Primärstudien mit 93 Patienten. Bei Liu et al. wurden fünf Studien mit 1.449 Patienten eingeschlossen [86].

Es wurden keine diagnosespezifische Ein- oder Ausschlusskriterien definiert und auch keine Subgruppen-Analysen nach Erkrankungen vorgenommen. Damit ist die **Aussagekraft für Patienten mit Pankreaskarzinom unklar**.

Gemischte Ergebnisse der statistischen Signifikanz der auftretenden Endpunkte

POPF wurde in zwei systematischen Reviews als Endpunkt betrachtet. Es wurde in einem systematischen Review kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden [86]. Die Meta-Analyse des zweiten systematischen Reviews ergab ein statistisch signifikant selteneres Auftreten von POPF nach der Gabe von Kortikosteroiden [83].

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Alle anderen untersuchten Endpunkte und Subgruppen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Unzureichende Daten

In den systematischen Reviews wurden keine Informationen zu **Lebensqualität** und **Prognose** gefunden.

Weitere Informationen finden sich in Anhang A unter A3.3 Perioperative Medikation.

Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie

Fragestellungen

Zur Beantwortung der folgenden PICO-Fragen wurden von den Experten aufgrund der klinischen Relevanz zwei randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) (PREOPANC1, PREOPANC2) [87, 88] eingebracht:

Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte
Patienten mit resektablem oder borderline resektablem Pankreaskarzinom	Neoadjuvant Gemcitabin + Strahlentherapie	Keine Neoadjuvante Therapie	Überleben
	Neoadjuvant FOLFIRINOX	Neoadjuvant Gemcitabin + Strahlentherapie	Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität

Tabelle 13: PICO-Frage zur neoadjuvanten Therapie

Methoden

Es wurde keine systematische Recherche durchgeführt.

Bewertung und Extraktion erfolgten entsprechend der oben dargestellten allgemeinen Methodik zur Evidenzaufbereitung von Primärliteratur.

In der **Risk of Bias-Bewertung mit der CEBM-Checkliste** zeigten beide RCTs kein erhöhtes Verzerrungsrisiko und wurden daher nicht heruntergestuft. Eine tabellarische Übersicht der Bewertung der einzelnen Domänen findet sich in Anhang D4 Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie.

Es wurde keine Zusammenfassung der Evidenz erstellt. Die detaillierten Informationen finden sich in der Evidenztabelle im Anhang A4 Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie.

Palliative Therapie

Fragestellungen

BRCA-Mutation

Für die Arbeitsgruppe 5 (AG5): Palliative Therapie (und die Arbeitsgruppe 2 (AG2): Diagnostik) wurden die folgenden Schlüsselfragen zur **genetischen Diagnostik von BRCA1/2-Mutationen** bearbeitet:

1. Gibt es genetische Untersuchungen, die bei der Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms durchgeführt werden sollen (somatisch/Keimbahn)?
2. Zu welchem Zeitpunkt wird die Untersuchung des gBRCA 1/2 Mutationsstatus empfohlen?
3. Gibt es Indikatoren für die Bestimmung des gBRCA-Mutationsstatus?
4. Welchen Einfluss hat die BRCA-Mutation (bzw. die Möglichkeit einer BRCA-Mutation) auf den Behandlungsalgorithmus?

Nach dem Titel/Abstract-Screening zeigte sich, dass die **Fragestellungen 1-3 nicht anhand der gefundenen systematischen Reviews** beantworten werden können, da die breiten Definitionen der Schlüsselfragen zu einer hohen Heterogenität der untersuchten Vergleiche und Endpunkte in den Primärstudien führt. Es wurde beschlossen, diese drei Fragen auf der Basis von Empfehlungen internationaler Leitlinien zur Diagnostik des Pankreaskarzinoms zu beantworten. Die Ergebnisse finden sich im Kapitel Ergebnisse: Diagnostische Verfahren.

Die Evidenzaufbereitung wurde für **Schlüsselfrage 4** mit dem folgenden PICO-Schema erstellt:

Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Studiendesign / Recherchezeitraum / Sprache
Patienten mit Pankreaskarzinom	BRCA1/2-Mutation	Keine BRCA1/2-Mutation	Prävalenz Prognose	Systematische Reviews mit/ohne Meta-Analysen, RCTs 2019-2024 Sprachen: deutsch/englisch
Patienten mit Pankreaskarzinom und BRCA1/2-Mutation	Medikamentöse Behandlungen: Platinbasierte Chemotherapie PARP-Inhibitoren	Placebo Andere aktive Therapie	Überleben Therapieansprechen Nebenwirkungen Lebensqualität Kosten	

Tabelle 14: PICO-Fragen BRCA1/2-Mutation

Tumor Treating Fields (TTF)

Zur Beantwortung der folgenden PICO-Frage wurde von den Experten der S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom aufgrund der klinischen Relevanz eine Studie [89] eingebracht:

Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte
Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom	Tumor Treating Fields (TTF) + Chemotherapie	Chemotherapie	Überleben Lebensqualität

Tabelle 15: PICO-Frage Tumor Treating Fields (TTF)

Chemotherapie

Im Rahmen der Aktualisierung wurden von den Experten der AG 5 (Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms) drei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) [90-92] und drei [93-95] retrospektive Kohortenstudien für die folgenden PICO-Fragen eingebracht:

Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte
Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom	Gemcitabin und Nab-Paclitaxel (GnP) gefolgt von mFOLFOX (Sequenzielle Therapie)	GnP	Überleben Therapieansprechen
Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom nach Versagen der Erstlinientherapie	(Gemcitabin-basierte) Kombinations-Chemotherapie	(Gemcitabin-)Monotherapie	Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität Resektionsraten
	Chemotherapie (Mono- oder Kombinationstherapie)	Best Supportive Care (BSC)	
Patienten mit Pankreaskarzinom und Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder (hochgradige Mikrosatelliten-instabilität) MSI-H	Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI)	Chemotherapie	
Patienten mit nicht-resektablem Pankreaskarzinom (ohne Fernmetastasen)	Chemotherapie	Chemoradiotherapie	

Tabelle 16: PICO-Fragen zur palliativen Chemotherapie

Methoden

BRCA-Mutation

Suche, Screening, Bewertung und Extraktion erfolgten entsprechend der oben dargestellten allgemeinen Methodik zur Evidenzaufbereitung von Primärliteratur.

Die Literatur-Recherche für die PICO-Fragen erfolgte am 04. Juli 2024.

Es wurden insgesamt 1.183 Publikationen gefunden, 916 Treffer gescreent und 7 Publikationen eingeschlossen.

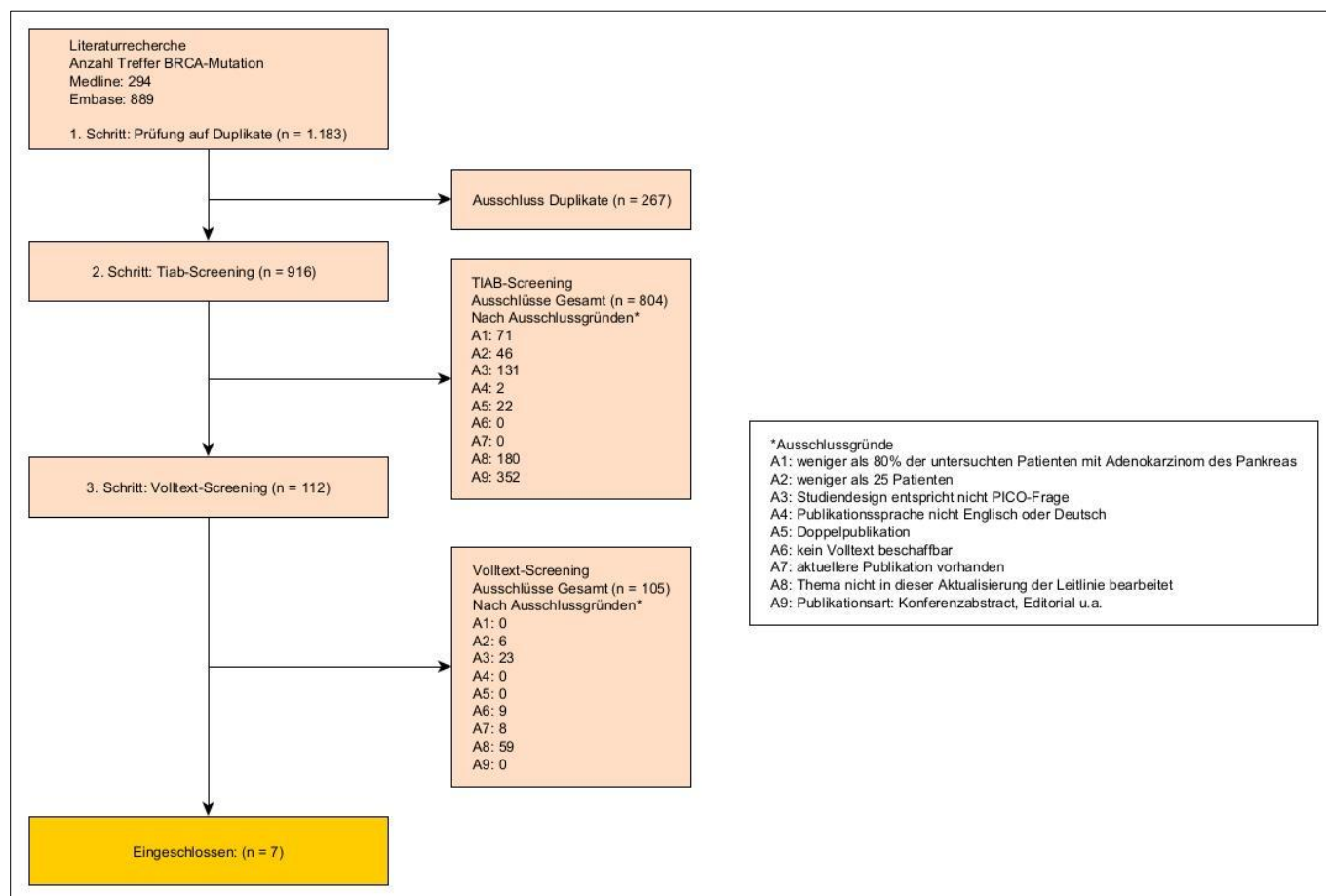


Abbildung 7: Flowchart Screening Palliative Therapie, BRCA-Mutation

Tumor Treating Fields (TTF)

Es wurde keine systematische Recherche durchgeführt.

Bewertung und Extraktion erfolgten entsprechend der oben dargestellten allgemeinen Methodik zur Evidenzaufbereitung von Primärliteratur.

In der **Risk of Bias-Bewertung mit der CEBM-Checkliste** zeigte der RCT ein erhöhtes Verzerrungsrisiko und wurden heruntergestuft. Eine tabellarische Übersicht der Bewertung der einzelnen Domänen findet sich in Anhang D5.2 Tumor Treating Fields (TTF).

Es wurde keine Zusammenfassung der Evidenz erstellt. Die detaillierten Informationen finden sich in der Evidenztabelle im Anhang A5.2 Tumor Treating Fields (TTF).

Chemotherapie

Es wurde keine systematische Recherche durchgeführt.

Bewertung und Extraktion erfolgten entsprechend der oben dargestellten allgemeinen Methodik zur Evidenzaufbereitung von Primärliteratur.

In der **Risk of Bias-Bewertung mit der CEBM-Checkliste** wurde kein erhöhtes Verzerrungsrisiko für die RCTs gezeigt. Die **Bewertung mit der Newcastle-Ottawa Scale (NOS)** führte zur Abwertung einer Kohortenstudie [93]. Eine tabellarische Übersicht der Bewertung der einzelnen Domänen findet sich in Anhang D5.3 Chemotherapie.

Es wurde keine Zusammenfassung der Evidenz erstellt. Die detaillierten Informationen finden sich in der Evidenztafel im Anhang A5.3 Chemotherapie.

Konsultationsfassung

Ergebnisse BRCA-Mutation

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse zu Prävalenz und Prognose von BRCA-Mutationen

Endpunkt	Mutation	Patientengruppe	Ergebnisse	Eingeschlossene Evidenz
Prävalenz	BRCA1	PDAC (gesamt)	0,99%	Astiazaran-Symonds et al., 2021 [96]
			0,9%	Casolino et al., 2021 [97]
		PDAC (gesamt) (Keimbahn)	0,9%	Casolino et al., 2021 [97]
			1,1%	Shao et al., 2022 [98]
		PDAC (gesamt) (Somatisch)	1,2%	Shao et al., 2022 [98]
		FPC	1,06%	Astiazaran-Symonds et al., 2021 [96]
		FPC (Keimbahn)	1%	Casolino et al., 2021 [97]
		SPC	0,33%	Astiazaran-Symonds et al., 2021 [96]
		SPC (Keimbahn)	0,9%	Casolino et al., 2021 [97]
	BRCA2	PDAC (gesamt)	2,90%	Astiazaran-Symonds et al., 2021 [96]
			3,5%	Casolino et al., 2021 [97]
		PDAC (gesamt) (Keimbahn)	3,8%	Casolino et al., 2021 [97]
			4,1%	Shao et al., 2022 [98]
		PDAC (gesamt) (Somatisch)	1,2%	Shao et al., 2022 [98]
		FPC	2,61%	Astiazaran-Symonds et al., 2021 [96]
		FPC (Keimbahn)	3,7%	Casolino et al., 2021 [97]
		SPC	1,39%	Astiazaran-Symonds et al., 2021 [96]
		SPC (Keimbahn)	3,6%	Casolino et al., 2021 [97]
Prognose (narrative Zusammenfassungen)	BRCA1/2	Nach Operation	Gemischte Ergebnisse: Kein Unterschied (n=2 Studien) Schlechtere Prognose bei BRCA1/2-Mutation (n=1 Studie)	Hu et al., 2023 [99]
		FPC	Gesamtüberleben besser bei BRCA1/2-Mutation	Limijadi et al., 2024 [100]

Abkürzungen: FPC=Familiäres Pankreaskarzinom; PDAC=Duktales Pankreas-Adenokarzinom (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma); SPC=Sporadisches Pankreaskarzinom

Tabelle 17: Übersicht der Ergebnisse Prävalenz/Prognose BRCA-Mutationen

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse zur Therapie bei BRCA1/2-Mutation

Endpunkt	Mutation	Patientengruppe	Intervention vs. Vergleich	Ergebnisse	Eingeschlossene Evidenz
Kosten	BRCA1/2		Erhaltungstherapie Olaparib vs. Placebo	\$28.255-\$200.000 / QUALY	Ding et al., 2022 [101]
Gesamtüberleben	BRCA1/2	Fortgeschrittenes PDAC	Platinbasierte Chemotherapie	Überlebensvorteil mit BRCA-Mutation (narrative Zusammenfassung, n=2 Studien)	Hu et al., 2023 [99]
		Nach Operation	Platinbasierte Chemotherapie	Überlebensvorteil mit BRCA-Mutation (narrative Zusammenfassung, n=2 Studien)	Hu et al., 2023 [99]
		Mindestens eine Erstlinien-Chemotherapie vor Studieneintritt	Erhaltungstherapie Olaparib vs. Placebo	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kindler et al., 2022 (RCT) (POLO Studie) [102]
		Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes PDAC	Veliparib + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin	Kein statistisch signifikanter Unterschied	O'Reilly et al., 2020 (RCT) [103]

Endpunkt	Mutation	Patientengruppe	Intervention vs. Vergleich	Ergebnisse	Eingeschlossene Evidenz
Progressionsfreies Überleben	BRCA1/2	Mindestens eine Erstlinien-Chemotherapie vor Studieneintritt	Erhaltungstherapie Olaparib vs. Placebo	Statistisch signifikant selteneres Fortschreiten der Erkrankung oder Tod nach Olaparib HR=0,53 (95% CI 0,35-0,82)	Golan et al., 2019 (RCT) (POLO Studie) [104]
		Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes PDAC	Veliparib + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin	Kein statistisch signifikanter Unterschied	O'Reilly et al., 2020 (RCT) [103]
Ansprechrate	BRCA1/2	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes PDAC	Veliparib + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin	Kein statistisch signifikanter Unterschied	O'Reilly et al., 2020 (RCT) [103]
Krankheitskontroll-Rate	BRCA1/2	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes PDAC	Veliparib + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin	Statistisch signifikant höher bei Veliparib Veliparib: 100% (27/27) Kontrolle: 78,3% (18/23) p=0,02	O'Reilly et al., 2020 (RCT) [103]
Lebensqualität	BRCA1/2	Mindestens eine Erstlinien-Chemotherapie vor Studieneintritt	Erhaltungstherapie Olaparib vs. Placebo	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Golan et al., 2019 (RCT) (POLO Studie) [104]

Abkürzungen: CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR=Hazard Ratio; PDAC=Duktales Pankreas-Adenokarzinom (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma); QUALY=Qualitätskorrigierte Lebensjahre (Quality-adjusted Life Years); RCT=ranodmisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Tabelle 18: Übersicht der Ergebnisse Therapie von Patienten mit BRCA-Mutationen

Zusammenfassung der Evidenz

In die Evidenzaufbereitung wurden insgesamt sieben systematische Reviews [96-101, 105] und zwei RCTs eingeschlossen: O'Reilly et al., 2020 [103] und die POLO-Studie [102, 104, 106].

Verzerrungspotential (Risk of Bias)

Die **Bewertung des Risk of Bias der systematischen Reviews** mit dem **ROBIS-Tool** ergab für sechs Reviews ein hohes Verzerrungspotential [96-100, 105]. Ein systematisches Review wurde mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet [101]. Insgesamt sind die Ergebnisse durch weitere Limitationen möglicherweise verzerrt. Besonders hervorzuheben ist hier ein hohes Verzerrungsrisiko durch den Einschluss von Primärstudien mit hohem Bias-Risiko, wie z.B. retrospektive Studien. Zusätzlich wurden unterschiedliche Methoden zur Gen-Sequenzierung angewandt, die Charakteristika der Patientenpopulationen in den Primärstudien unzureichend beschrieben oder heterogene Patientengruppen eingeschlossen. In den einzelnen Primärstudien wurden zum Teil nur wenige Patienten untersucht.

Die **Bewertung des Verzerrungspotentials der RCTs mit der CEBM-Checkliste** ergab für die POLO-Studie ein niedriges Verzerrungspotential [102, 104, 106]. Der zweite RCT wurde wegen eines hohen Verzerrungspotentials abgewertet [103].

Eine tabellarische Übersicht der Bewertung der einzelnen Domänen findet sich in Anhang D5.1 BRCA-Mutation.

In Meta-Analysen der Systematischen Reviews enthaltene Studien

Der Studiendesign der eingeschlossenen Primärstudien wurde in zwei systematischen Reviews nicht beschrieben. [96, 98] In den übrigen systematischen Reviews **eingeschlossene** Studienarten sind:

- RCTs [101]
- Prospektive Studien [97, 105]
- Retrospektive Studien [97, 99, 105]
- Registerstudien [97, 105]
- Fall-Kontroll-Studien [97, 99, 100, 105]
- Mixed Methods-Studien [105]
- Fallserien [105]
- Kohortenstudien [100]

Die **Anzahl der eingeschlossenen Studien in den systematischen Reviews** zu Patienten mit PDAC und BRCA1/2 Mutation liegt zwischen drei Primärstudien bei Hu et al., 2023 [99] und Ding et al., 2022 [101] und 54 bei Casolino et al., 2021 [97]. Anhang E2: Palliative Therapie verdeutlicht, dass es Überschneidungen zwischen den eingeschlossenen Studien und damit den untersuchten Patientenkollektiven gibt. Die Auswahl der analysierten Endpunkte unterscheidet sich jedoch und auch bei sich überschneidenden Endpunkten sind die berechneten Ergebnisse nicht identisch. Daher wurden alle Ergebnisse extrahiert und in den Evidenztabelle dargestellt.

Die **Anzahl der untersuchten Patienten** in den systematischen Reviews reichte von 2.044 bei Limijadi et al., 2024 [100] bis 21.842 bei Casolino et al., 2021 [97]. Detaillierte Fallzahlen der einzelnen systematischen Reviews sind in der Evidenztabelle dargestellt.

Untersuchte Endpunkte

Die folgenden **Endpunkte** wurden in den Reviews untersucht:

- Prävalenz [96-98, 105]
- Prognose [99, 100]
- Kosten [101]
- Gesamtüberleben [99]

Keine Informationen wurden in den systematischen Reviews gefunden zur **Lebensqualität**.

Die detaillierten Informationen zu Reviews und RCTs finden sich in der Evidenztabelle im Anhang A5.1 BRCA-Mutationen

Supportive Therapie

Fragestellungen

Im Themenbereich supportive Therapie wurde zur Beantwortung der folgenden PICO-Frage eine systematische Evidenzaufbereitung durchgeführt:

Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Studiendesign / Recherche-zeitraum / Sprache
Erwachsene Patienten mit Pankreas-karzinom und einem Alter ≥ 65 Jahre	Geriatrisches Assessment (Geriatric Assessment, GA) Umfassendes Geriatrisches Assessment (Comprehensive GA, CGA)	Standard-Behandlung Andere Interventionen für ältere Patienten	Überleben Therapieentscheidung/Therapiewechsel Therapieverzögerung Therapieadhärenz Therapieabbruch Nebenwirkungen der Therapie Hospitalisierung Physische Leistung Kognitive Leistung Lebensqualität Kosten / Machbarkeit	Systematische Reviews mit/ohne Meta-Analysen 2020 - 2025 Sprachen: deutsch/englisch

Tabelle 19: PICO-Frage Geriatrisches Assessment

Methoden

Suche, Screening, Bewertung und Extraktion erfolgten entsprechend der oben dargestellten allgemeinen Methodik zur Evidenzaufbereitung von Primärliteratur.

Die **Literatur-Recherche** für die PICO-Frage erfolgte am 26. Februar 2025.

Es wurden 825 Publikationen gefunden, 685 Treffer gescreent und 12 Publikationen eingeschlossen.

Zur Vermeidung von Inkonsistenzen bzw. für die Möglichkeit von Verweisen werden zusätzlich die allgemeinen und onkologiespezifischen Empfehlungen der „S3-Leitlinie Umfassendes Geriatrisches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment CGA) bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten“ dargestellt. Die Leitlinie ist nicht Bestandteil der systematischen Evidenzaufbereitung. Für zusätzliche Informationen zu den Empfehlungen findet sich der Volltext der Leitlinie auf der Webseite der AWMF unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/084-003>.

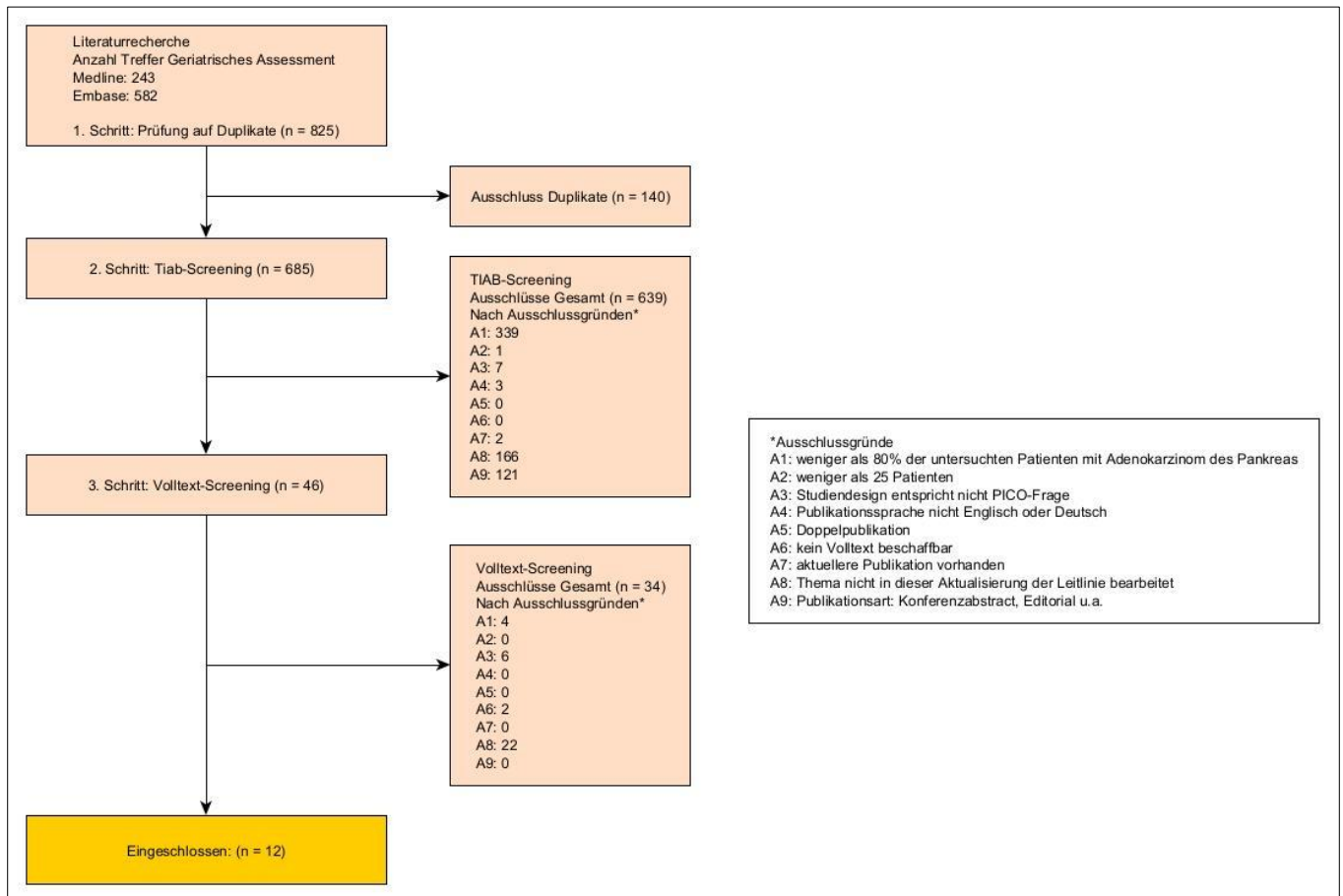


Abbildung 8: Flowchart Screening Supportive Therapie, Geriatrisches Assessment

Ergebnisse Geriatriisches Assessment

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Endpunkt	Population	Intervention	Richtung und Signifikanz des Effekts	Eingeschlossene Evidenz
Behandlungsplanung/-durchführung				
Modifikationen der Behandlung	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	Hamaker et al, 2022 [107]
	Patienten mit Krebserkrankung und systemischer Behandlung	GA/CGA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	Disalvo et al., 2023 [108]
Initiale Dosisreduktion	Patienten mit Krebserkrankungen	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Anwar et al., 2023 [109]
	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-operativer Behandlung	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Chuang et al., 2022 [110]
	Patienten mit Krebserkrankung und systemischer Behandlung	GA/CGA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	Disalvo et al., 2023 [108]
Dosisreduktion während der Behandlung	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-operativer Behandlung	CGA	Statistisch signifikant seltener nach CGA	Chuang et al., 2022 [110]
Relative Dosis-Intensität	Patienten mit Krebserkrankung und systemischer Behandlung	GA/CGA	Statistisch signifikant geringer nach GA/CGA	Disalvo et al., 2023 [108]
Vollständige Chemotherapie	Patienten mit Krebserkrankungen	CGA	Statistisch signifikant häufiger nach CGA	Anwar et al., 2023 [109]
Abbruch der Behandlung	Patienten mit Krebserkrankungen	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Anwar et al., 2023 [109]
	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-operativer Behandlung	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Chuang et al., 2022 [110]
	Patienten mit Krebserkrankung und systemischer Behandlung	GA/CGA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	Disalvo et al., 2023 [108]
Verzögerung der Behandlung	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-operativer Behandlung	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Chuang et al., 2022 [110]
Nutzung des Gesundheitssystems				
Nutzung des Gesundheitssystems allgemein	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Hamaker et al, 2022 [107]
Hospitalisierung	Patienten mit Krebserkrankungen	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Anwar et al., 2023 [109]
	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	He et al., 2024 [111]
	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-operativer Behandlung	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Chuang et al., 2022 [110]
Länge des Krankenhausaufenthaltes	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	He et al., 2024 [111]
	Patienten mit Krebserkrankungen und Operation	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Chen et al., 2024 [112]
	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-orthopädischer Operation	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Thillainadesan et al., 2020 [113]
	Patienten mit Gastrointestinalen oder Intraabdominalen Krebserkrankungen und kurativer Operation	CGA + Optimierung	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	Daniels et al., 2020 [114]
	Patienten mit Gastrointestinalen Krebserkrankungen (inkl. Pankreas) und Operation	GA/CGA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	Disalvo et al., 2025 [115]
	Patienten mit Krebserkrankungen	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Anwar et al., 2023 [109]

Endpunkt	Population	Intervention	Richtung und Signifikanz des Effekts	Eingeschlossene Evidenz
Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	He et al., 2024 [111]
	Patienten mit Krebserkrankung und Operation	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Chen et al., 2024 [112]
	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-orthopädischer Operation	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Thillainadesan et al., 2020 [113]
	Patienten mit Gastrointestinalen Krebserkrankungen (inkl. Pankreas) und Operation	GA/CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Disalvo et al., 2025 [115]
Wiederaufnahme innerhalb von 90 Tagen	Patienten mit Gastrointestinalen Krebserkrankungen (inkl. Pankreas) und Operation	GA/CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Disalvo et al., 2025 [115]
Erneute Operation innerhalb von 30 Tagen	Patienten mit Krebserkrankung und Operation	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Chen et al., 2024 [112]
Erneute Operation	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-orthopädischer Operation	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Thillainadesan et al., 2020 [113]
Aufenthalt auf der Intensivstation	Patienten mit Gastrointestinalen Krebserkrankungen (inkl. Pankreas) und Operation	GA/CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Disalvo et al., 2025 [115]
Besuche in der Notaufnahme innerhalb von 30 Tagen	Patienten mit Gastrointestinalen Krebserkrankungen (inkl. Pankreas) und Operation	GA/CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Disalvo et al., 2025 [115]
Besuche in der Notaufnahme	Patienten mit Krebserkrankung und systemischer Behandlung	GA/CGA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	Disalvo et al., 2023 [108]
Ungeplante Krankenhaus-aufnahme	Patienten mit Krebserkrankung und systemischer Behandlung	GA/CGA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	Disalvo et al., 2023 [108]
Folgen der Behandlung/Überleben				
Mortalität	Patienten mit Krebserkrankungen	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Anwar et al., 2023 [109]
	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	He et al., 2024 [111]
	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Hamaker et al., 2022 [107]
	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-orthopädischer Operation	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Thillainadesan et al., 2020 [113]
	Patienten mit Hepatobiliärem- oder Pankreaskrebs und Operation	GA	Statistisch signifikant häufiger bei reduziertem funktionalem Status	Rostoft et al., 2021 [116]
	Patienten mit Gastrointestinalen Krebserkrankungen (inkl. Pankreas) und Operation	GA/CGA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	Disalvo et al., 2025 [115]
Toxizität der Behandlung (Grad 3-5 Nebenwirkungen)	Patienten mit Krebserkrankung	CGA	Statistisch signifikant seltener nach CGA	Anwar et al., 2023 [109]
	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-operativer Behandlung	CGA	Statistisch signifikant seltener nach CGA	Chuang et al., 2022 [110]
	Patienten mit Krebserkrankung und systemischer Behandlung	GA/CGA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	Disalvo et al., 2023 [108]
Postoperative Komplikationen	Patienten mit Krebserkrankung	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Anwar et al., 2023 [109]
	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-orthopädischer Operation	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Thillainadesan et al., 2020 [113]
	Patienten mit Gastrointestinalen Krebserkrankungen (inkl. Pankreas) und Operation	GA/CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Disalvo et al., 2025 [115]

Endpunkt	Population	Intervention	Richtung und Signifikanz des Effekts	Eingeschlossene Evidenz
	Patienten mit Gastrointestinalen oder Intraabdominalen Krebserkrankungen und kurativer Operation	CGA + Optimierung	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	Daniels et al., 2020 [114]
	Patienten mit Krebserkrankungen und Operation	G8-Score	Statistisch signifikant häufiger bei G8 ≥ 15	Horiuchi et al., 2024 [117]
Schwere Komplikationen	Patienten mit Hepatobiliärem- oder Pankreaskrebs und Operation	GA	Statistisch signifikant häufiger bei reduziertem funktionalem Status	Rostoft et al., 2021 [116]
Behandlungsbedingte Komplikationen	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärreviews	He et al., 2024 [111]
Delirium	Patienten mit Krebserkrankung und Operation	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Chen et al., 2024 [112]
	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-orthopädischer Operation	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Thillainadesan et al., 2020 [113]
	Patienten mit Gastrointestinalen oder Intraabdominalen Krebserkrankungen und kurativer Operation	CGA + Optimierung	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	Daniels et al., 2020 [114]
Gesamtüberleben	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	He et al., 2024 [111]
	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-operativer Behandlung	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Chuang et al., 2022 [110]
	Patienten mit Krebserkrankung und systemischer Behandlung	GA/CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Disalvo et al., 2023 [108]
Überleben nach 30 Tagen	Patienten mit Krebserkrankung und Operation	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Chen et al., 2024 [112]
Überleben nach 3 Monaten	Patienten mit Krebserkrankung und Operation	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Chen et al., 2024 [112]
PFS	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-operativer Behandlung	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Chuang et al., 2022 [110]
	Patienten mit Krebserkrankung und systemischer Behandlung	GA/CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Disalvo et al., 2023 [108]
Geriatric-spezifische Ergebnisse				
Funktionaler Status	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärreviews	He et al., 2024 [111]
	Patienten mit Krebserkrankungen	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Anwar et al., 2023 [109]
	Patienten mit Krebserkrankung und systemischer Behandlung	GA/CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Disalvo et al., 2023 [108]
	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-orthopädischer Operation	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Thillainadesan et al., 2020 [113]
Kognitive Funktion	Patienten mit Gastrointestinalen Krebserkrankungen (inkl. Pankreas) und Operation	GA/CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Disalvo et al., 2025 [115]
	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-orthopädischer Operation	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Thillainadesan et al., 2020 [113]
Stürze	Patienten mit Krebserkrankung und systemischer Behandlung	GA/CGA	Statistisch signifikant seltener nach GA/CGA	Disalvo et al., 2023 [108]
Störung der sozialen Funktion	Patienten mit Krebserkrankung und systemischer Behandlung	GA/CGA	Statistisch signifikant geringer nach GA/CGA	Disalvo et al., 2023 [108]
Depression	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärreviews	He et al., 2024 [111]
	Patienten mit Krebserkrankung und systemischer Behandlung	GA/CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Disalvo et al., 2023 [108]
Ernährungsstatus	Patienten mit Krebserkrankung und systemischer Behandlung	GA/CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Disalvo et al., 2023 [108]
	Patienten mit Krebserkrankung und Operation	CGA	Statistisch signifikant häufiger nach CGA	Chen et al., 2024 [112]

Endpunkt	Population	Intervention	Richtung und Signifikanz des Effekts	Eingeschlossene Evidenz
Rückkehr zur präoperativen Lebensweise	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-orthopädischer Operation	CGA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	Thillainadesan et al., 2020 [113]
	Patienten mit Gastrointestinalen Krebserkrankungen (inkl. Pankreas) und Operation	GA/CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Disalvo et al., 2025 [115]
Unabhängigkeit bei der Entlassung aus dem Krankenhaus	Patienten mit Gastrointestinalen oder Intraabdominalen Krebserkrankungen und kurativer Operation	CGA + Optimierung	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	Daniels et al., 2020 [114]
Pflegebedürftigkeit bei Entlassung	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-orthopädischer Operation	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Thillainadesan et al., 2020 [113]
	Patienten mit Gastrointestinalen Krebserkrankungen (inkl. Pankreas) und Operation	GA/CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Disalvo et al., 2025 [115]
Lebensqualität/Patientenzufriedenheit/Arzt-Patienten-Kommunikation				
Lebensqualität	Patienten mit Krebserkrankungen	CGA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	Anwar et al., 2023 [109]
	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	He et al., 2024 [111]
	Patienten mit Krebserkrankungen	CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Ng et al., 2024 [118]
	Patienten mit Gastrointestinalen Krebserkrankungen (inkl. Pankreas) und Operation	GA/CGA	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Disalvo et al., 2025 [115]
	Patienten mit Krebserkrankung und systemischer Behandlung	GA/CGA	Statistisch signifikant höher nach GA/CGA	Disalvo et al., 2023 [108]
Körperschmerz (SF-36)	Patienten mit Gastrointestinalen oder Intraabdominalen Krebserkrankungen und kurativer Operation	CGA + Optimierung	Statistisch signifikant geringer nach CGA	Daniels et al., 2020 [114]
	Patienten mit Krebserkrankung und nicht-orthopädischer Operation	CGA	Statistisch signifikant geringer nach CGA	Thillainadesan et al., 2020 [113]
Patientenzufriedenheit	Patienten mit Krebserkrankungen	CGA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	Anwar et al., 2023 [109]
	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Unklar, gemischte Ergebnisse in Primärstudien	He et al., 2024 [111]
Ausgefüllte Patientenverfügung	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Statistisch signifikant häufiger nach GA	Hamaker et al., 2022 [107]
Diskussion der Wünsche am Lebensende	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Statistisch signifikant häufiger nach GA	Hamaker et al., 2022 [107]
Kommunikation über altersbedingte Themen	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Statistisch signifikant häufiger nach GA	Hamaker et al., 2022 [107]
Patienten zufriedener mit Kommunikation	Patienten mit Krebserkrankungen	GA	Statistisch signifikant häufiger nach GA	Hamaker et al., 2022 [107]
Abkürzungen: CGA=Umfassendes Geriatriches Assessment; GA=Geriatriches Assessment (Geriatric Assessment); (Comprehensive GA); PFS=Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); SF-36=Gesundheitsfragebogen zu Lebensqualität (Short Form 36).				

Tabelle 20: Übersicht der Ergebnisse zum Geriatrichen Assessment

Zusammenfassung der Ergebnisse

In die Evidenzauflbereitung wurden insgesamt elf systematische Reviews [107-110, 112-118] und ein Umbrella-Review [111] eingeschlossen.

Die Basis des Umbrella-Reviews sind systematische Reviews mit oder ohne Meta-Analyse. Die Zusammenfassung erfolgt narrativ. [111]

Verzerrungspotential (Risk of Bias)

Die Bewertung des **Risk of Bias** mit dem **ROBIS-Tool** ergab für alle systematischen Reviews ein hohes Verzerrungspotential. Mögliche Verzerrungen der Ergebnisse entstehen insbesondere durch eine hohe **Heterogenität in den Primärstudien**. Heterogen sind die Interventionen im Rahmen des Geriatrischen Assessment, die Grenzwerte für das Alter der eingeschlossenen Patienten, die Definition der Endpunkte und die in den Studien untersuchten Patientenkollektive. Geplante Meta-Analysen waren aufgrund der Heterogenität zum Teil nicht möglich. Weiterhin wurden die geringe Anzahl von Studien und der regionale Fokus der Primärstudien auf Nordamerika und die westeuropäischen Länder diskutiert.

Auch die hier betrachteten **systematischen Reviews sind heterogen**. Die eingeschlossenen Patientenkollektive, die untersuchten Interventionen, die Definition des CGA und die Endpunkte sind unterschiedlich.

In Meta-Analysen enthaltene Studien

In die Reviews eingeschlossene Studienarten sind:

- RCTs [109, 110, 112, 118]
- RCTs und Kohortenstudien [108, 115]
- RCTs, Fall-Kontroll- und Kohortenstudien [107, 114]
- RCTs und prospektive Vorher-Nachher-Studien [113]
- Kohortenstudien [116, 117]

Die genutzten Publikationen überschneiden sich zum Teil zwischen den systematischen Reviews. Es wurden dennoch keine systematischen Reviews ausgeschlossen, da aus den sich überschneidenden Studien unterschiedliche Endpunkte für verschiedene Zielgruppen betrachtet werden. Eine Übersicht der Primärstudien findet sich in Anhang E3: Supportive Therapie.

Die Ergebnisse der systematischen Reviews zum Geriatrischen Assessment (Geriatric Assessment, GA)/Umfassenden Geriatrischen Assessment (Comprehensive GA, CGA) basieren auf Meta-Analysen [109, 110, 112, 113, 117, 118] oder werden narrativ zusammengefasst [107, 108, 114-116].

Untersuchte Patienten

Es wurde kein systematisches Review ausschließlich zu Patienten mit Pankreaskarzinom gefunden. Untersuchte **Patientenkollektive** waren in zwei systematischen Reviews ältere Patienten mit verschiedenen Erkrankungen (einschließlich Krebserkrankungen) [112, 113]. Soweit möglich wurden die Ergebnisse für Krebspatienten getrennt extrahiert. In sieben systematischen Reviews und dem Umbrella-Review wurden Patienten mit allen Krebserkrankungen eingeschlossen, unabhängig von Lokalisation oder Art. [107-111, 115, 117, 118] Da auch in den Primärstudien häufig Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen betrachtet wurden, war hier in der Regel keine separate Auswertung, z.B. nach Lokalisation, möglich. Zwei systematische Reviews analysieren Patienten mit Gastrointestinalen Krebserkrankungen [114, 116].

Die in die systematischen Reviews eingeschlossenen Patientengruppen unterscheiden sich ebenfalls nach ihrer **Behandlung**. Unabhängig von der Art der Behandlung wurden Krebspatienten in vier Reviews und dem Umbrella-Review eingeschlossen. [107, 109, 111, 112, 118] Perioperatives GA/CGA wurde in fünf systematischen Reviews betrachtet [113-117]. Die Untersuchung von Krebspatienten mit systemischer bzw. nicht-operativer Behandlung erfolgte in zwei systematischen Reviews [108, 110].

Wurde das **mediane Alter** der Patienten der Primärstudien in den systematischen Reviews angegeben liegen die Werte zwischen 55 und 85 Jahren [107, 109, 112-114, 117, 118].

Untersuchte Interventionen

Die untersuchten **Interventionen** waren Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) mit Empfehlungen/Optimierungen des Zustands der Patienten (nicht als reines Screening-/Risiko-Tool) [108-110, 112, 115, 118], Geriatrisches Assessment (GA) [107, 108, 111, 115, 116], G8-Score [117], Geriatrische Interventionen insgesamt (mit eigener Auswertung für CGA) [113] und Prerehabilitation (mit eigener Auswertung für CGA) [114]. Die konkreten Anforderungen an die Inhalte und die organisatorische Ausgestaltung (z.B. Durchführenden) für die Intervention GA/CGA unterschieden sich zwischen den systematischen Reviews. Wurden verschiedene Interventionen betrachtet, sind in die Extraktion nur die Daten zu GA/CGA eingeflossen.

Untersuchte Endpunkte

Insgesamt wurden in den Reviews 44 **Endpunkte** untersucht. Diese können den folgenden Bereichen zugeordnet werden:

- Behandlungsplanung/-durchführung
- Nutzung des Gesundheitssystems
- Folgen der Behandlung/Überleben
- Geriatrie-spezifische Ergebnisse
- Lebensqualität/Patientenzufriedenheit/Arzt-Patienten-Kommunikation

Zur **Kosteneffektivität** wurden in einem systematischen Review keine Studien gefunden [109].

Detaillierte Informationen können den Evidenztabelle in Anhang A6 Supportive Therapie entnommen werden.

Anhang A Evidenztabellen/Leitlinien-Synopsen

A1: Risikofaktoren, Risikogruppen, Screening

A1.1: Medikamente als exogene Risikofaktoren

A1.1.1 Acetylsalicylsäure (ASS)

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Bosetti et al., 2020 [1] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Genestete Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Recherchezeitraum 01.01.2011 bis 18.03.2019 Recherchequellen Pubmed, Embase, the Cochrane Library Referenzlisten ausgewählter	Regelmäßige Einnahme von Aspirin vs. Keine Einnahme	Risiko für Pankreaskarzinome⁸ Subgruppen-Analysen <i>Studienarten (Fall-Kontroll-Studien, Genestete Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien)</i> <i>Endpunkte (Inzidenz, Mortalität)</i> <i>Quelle Kontrollgruppe</i>	Studienanzahl n=113 (Gesamt) n=15 (Pankreaskarzinom) Population n=keine Angabe für alle Studien n=keine Angabe / 12.193 (gesamt / Pankreaskarzinomfälle) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinom statistisch signifikant reduziertes Risiko RR=0.78 (95% CI 0.68–0.89) Heterogenität: I ² =84% (hoch)	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Primärstudien Beobachtungsstudien Anfälligkeit für Bias Hohe Heterogenität, die von den Autoren nicht erklärt werden kann Nicht ausreichend Daten in den Primärstudien zu	<i>Literaturbelege aus Supplement, da nicht in Publikation</i> Fall-Kontroll-Studien 90. Menezes RJ et al. BMC Public Health. 2002 91. Bonifazi M et al. Eur J Cancer Prev. 2010 92. Tan XL et al. Cancer Prev Res (Phila). 2011 93. Streicher SA et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014

⁸ Risiko für weitere Krebsarten betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Studien und Reviews Einschlusskriterien Beobachtungs-Studien Studienpopulation: Allgemeinbevölkerung Exposition: Aspirin Risiko für mindestens 1 der untersuchten Krebsarten (u.a. Pankreaskrebs) Effektschätzer: OR, RR, HR, Relative Mortalität, mit 95% CI oder ausreichende Daten zur Berechnung Publiziert als Originalartikel Sprache: Englisch Ausschlusskriterien Patienten mit spezifischen Erkrankungen		(Allgemeinbevölkerung, Krankenhaus) Publikationsjahr (2000-2009, 2010-2018) Geographische Region (Europa, USA, Andere) Dauer der Einnahme (5 Jahre, 10 Jahre)	Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant reduziertes Risiko) - Fall-Kontroll-Studien - Kohortenstudien - Kontrollgruppe (alle Subgruppen) - Publikationsjahr 2010-2018 - Geographische Region USA - Andere geographische Region - Dauer der Einnahme (alle Subgruppen) Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Genestete Fall-Kontroll-Studien - Endpunkt (alle Subgruppen) - Publikationsjahr 2000-2009 - Geographische Region Europa	anderen eingenommenen Medikamenten, z.B. Statinen Finanzierung Bayer AG Magenkrebs: Italian Association for Research on Cancer (AIRC) Kein Einfluss auf den Erstellungsprozess des Reviews Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	94. Kho PF et al. Cancer Causes Control. 2016 95. Archibugi L et al. Sci Rep. 2017 96. Risch HA et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017 Genestete Fall-Kontroll-Studien 89. Bradley MC et al. Br J Cancer. 2010 Kohortenstudien 4. Ratnasinghe LD et al. Anticancer Res. 2004 16. Brasky TM et al. Int J Cancer. 2014 65. Tsoi KKF et al. Int J Cancer. 2018. 85. Anderson KE et al. J Natl Cancer Inst. 2002 86. Jacobs EJ et al. J Natl Cancer Inst. 2004

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Endpunkte Krebs-Überleben oder Wiederauftreten Intervention: anderen entzündungshemmende Medikamente oder Aspirin in Kombination					87. Lad AA et al. Pancreas. 2017 88. Khalaf N et al. Gastroenterology. 2018
Sun et al., 2019 [2] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Bevölkerungsbasierte Studien Recherchezeitraum bis 01.03.2017 Recherchequellen Pubmed, Embase, Wangfang, ClinicalTrials.gov Referenzlisten gefundener Artikel Einschlusskriterien	Einnahme von Aspirin vs. Keine Einnahme	Mortalität Pankreaskarzinome Inzidenz Pankreaskarzinome <i>Subgruppen-Analysen (Inzidenz)</i> <i>Studienarten (Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien)</i> <i>Dosis (Hochdosis, Niedrigdosis)⁹</i>	Studienanzahl n=12 Population n=mehr als 252.025 / 4.748 (Kontrolle / Pankreaskarzinomfälle) Untersuchte Endpunkte Mortalität (n=2 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=0.94 (95% CI 0.73–1.22) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Inzidenz (n=10 Studien) statistisch signifikant reduziertes Risiko RR=0.82 (95% CI 0.68–0.98) Heterogenität: I ² =75.6% (hoch)	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Verschiedene Fragebögen/Skalen zur Erfassung der Aspirin-Einnahme genutzt, möglicherweise falsche Klassifikationen der Exposition als Folge Hohe Heterogenität, die von den Autoren nicht erklärt werden kann Möglicher Publikations-Bias	Fall-Kontroll-Studien [47] Menezes RJ et al. BMC Public Health. 2002 [51] Bradley MC et al. Br J Cancer. 2010 [52] Bonifazi M et al. Eur J Cancer Prev. 2010 [53] Tan XL et al. Cancer Prev Res (Phila). 2011 [55] Streicher SA et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 [56] Kho PF et al. Cancer Causes Control. 2016

⁹ Keine Angabe der Autoren, welche Werte für Hochdosiert/niedrigdosiert aus den Studien übernommen wurden

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Beobachtungs-Studien oder RCTs Exposition: Aspirin Inzidenz oder Mortalität für Pankreaskrebs Effektschätzer: Adjustierte OR, RR, mit 95% CI		<i>Einnahmefrequenz (Hoch, Niedrig)¹⁰</i> <i>Dauer der Einnahme (<5 Jahre, >5 Jahre)</i>	Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse Inzidenz (statistisch signifikant reduziertes Risiko) - Einnahmefrequenz (alle Subgruppen) - Dauer der Einnahme >5 Jahre Inkonsistent mit Gesamtanalyse Inzidenz (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Studienart (alle Subgruppen) - Dosis (alle Subgruppen) - Dauer der Einnahme <5 Jahre	Finanzierung Kein Funding erhalten Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	Kohortenstudien [48] Anderson KE et al. J Natl Cancer Inst. 2002 [49] Schernhammer ES et al. J Natl Cancer Inst. 2004 [50] Ratnasinghe LD et al. Anticancer Res. 2004 [54] Jacobs EJ et al. J Natl Cancer Inst. 2012 [57] Cao Y et al. JAMA Oncol. 2016 Bevölkerungsbasierte Studien [19] Risch HA et al. Cancer Epidemiol. 2017
Wu et al, 2020 [3] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien RCT Recherchezeitraum	Einnahme von Aspirin vs. Keine Einnahme	Risiko für Pankreaskarzinome Subgruppen-Analysen	Studienanzahl n=13 Population n=365.935 / 3.587 (gesamt Einnahme Aspirin / Pankreaskarzinomfälle)	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor	Fall-Kontroll-Studien [34] Coogan PF et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000 [35] Langman MJ et al. BMJ 2000

¹⁰ Keine Angabe der Autoren, welche Werte für hohe Einnahmefrequenz/niedrige Einnahmefrequenz aus den Studien übernommen wurden

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	bis 20.03.2019 Recherchequellen Pubmed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science Referenzlisten gefundener Publikationen und publizierter Reviews und Meta-Analysen Einschlusskriterien Beobachtungs-Studien oder RCTs Exposition: Aspirin oder gesamt NSAIDs (inklusive Aspirin) Angaben zu: Dosierung und Dauer der Einnahme, Inzidenz oder Mortalität von Pankreaskarzinom		<i>Studienarten (Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, RCT)</i> <i>Dosis (Hochdosis, Niedrigdosis)¹¹</i> <i>Einnahmefrequenz (Hoch, Niedrig)¹²</i> <i>Dauer der Einnahme (<10 Jahre, >10 Jahre)</i>	n=597.126 / 4.964 (gesamt Kontrollgruppe / Pankreaskarzinomfälle) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome Kein statistisch signifikanter Unterschied OR=0.92 (95% CI 0.74–1.16) Heterogenität: I²=94% (hoch) Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse Inzidenz (kein statistisch signifikanter Unterschied) • Kohortenstudien • RCT • Einnahmefrequenz (alle Subgruppen) • Dauer der Einnahme <10 Jahre Inkonsistent mit Gesamtanalyse Inzidenz (statistisch signifikant reduziertes Risiko) • Fall-Kontroll-Studien • Dosis (alle Subgruppen) • Dauer der Einnahme >10 Jahre	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Hohe Heterogenität Aspirin in einigen Primärstudien in Kombination mit anderen NSAID, konkrete Assoziation von Aspirin unklar Confounder, wie Übergewicht, Diabetes und Rauchen in Primärstudien nicht analysiert Definitionen von Hochdosis und Niedrigdosis unterschiedlich in Primärstudien Finanzierung National Natural Science Foundation of China Shandong Provincial Natural Science Foundation, China China Scholarship Council Interessenkonflikte	[36] Menezes RJ et al. BMC Public Health. 2002 [38] Tan XL et al. Cancer Prev Res (Phila). 2011 [39] Streicher SA et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 [40] Kho PF et al. Cancer Causes Control. 2016 [42] Risch HA et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017 [43] Archibugi L et al. Sci Rep. 2017 Kohortenstudien [15] Khalaf N et al. Gastroenterology. 2018 [23] Ratnasinghe LD et al. Anticancer Res. 2004

¹¹ Keine Angabe der Autoren, welche Werte für Hochdosiert/niedrigdosiert aus den Studien übernommen wurden

¹² Keine Angabe der Autoren, welche Werte für hohe Einnahmefrequenz/niedrige Einnahmefrequenz aus den Studien übernommen wurden

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Sprache: Englisch Ausschlusskriterien Exposition nicht Aspirin Fehlende Daten Nur Abstrakt publiziert Reviews, Meta-Analysen Sprache: nicht englisch Duplikate				Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	[41] Lad AA et al. Pancreas. 2017 [44] Kim MH et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019 RCTs [37] Cook NR et al. JAMA. 2005

Tabelle 21: Evidenztabelle Risikofaktor ASS (Systematische Reviews)

A1.1.2 Antibiotika

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Petrelli et al., 2019 [4]	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien	Einnahme von Antibiotika vs. Niemals-Einnahme	Inzidenz Pankreaskarzinome¹³ Subgruppen-Analysen	Studienanzahl n=25 (gesamt) n=4 (Pankreaskarzinom) Population	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor	Fall-Kontroll-Studien 11. Boursi B et al. Eur J Cancer. 2015 14. Busby J et al. Int J Cancer. 2017

¹³ Risiko für weitere Krebsarten betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-Analyse	Recherchezeitraum Anfang bis 24.02.2019 Recherchequellen MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE Referenzlisten von Schlüsselartikeln Einschlusskriterien Beobachtungs-Studien Erwachsene Exposition: Antibiotika Inzidenz von Krebserkrankungen Inzidenz von Leukämien Ausschlusskriterien Teilnehmer mit vorherigen Krebsdiagnosen		<i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen zum Pankreaskarzinom durchgeführt.</i>	n=7.947.270 / 368.934 (gesamt / Krebserkrankungen) n=nicht angegeben (Pankreaskarzinom-fälle) Untersuchte Endpunkte Inzidenz Pankreaskarzinome (n=4 Studien) statistisch signifikant erhöhtes Risiko OR=1.28 (95% CI 1.04–1.57), p-Wert=0.019 Heterogenität: I²=89% (hoch)	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Keine Auswertung individueller Teilnehmerdaten Persönliche Gesundheitssituation der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose unbekannt, andere vorhandene Risikofaktoren dadurch unbekannt 7 Studien dokumentieren keine Ergebnisse auf der Ebene der Substanzklassen Daten nur für Krebsinzidenz: Stadium, Pathologie, Verlauf der Krebserkrankung nicht bekannt Nur 1 Studie mit Teilnehmern aus Asien 12 Studien ohne Angabe des medianen Follow-up Finanzierung Kein externes Funding Interessenkonflikte	Kohortenstudien 23. Kilkkinen A et al. Int J Cancer. 2008 Unklares Studiendesign 32. Didham RC et al. Breast Cancer Res Treat. 2005

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Einnahme von Antibiotika zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose				Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	

Tabelle 22: Evidenztabelle Risikofaktor Antibiotika (Systematische Reviews)

A1.1.3 Antihypertensiva

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Shin et al., 2022 [5] SR ohne Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Recherche-zeitraum bis 21.01.2021 Recherche-quellen MEDLINE, EMBASE Einschluss-kriterien	Einnahme von ACE-Hemmern ¹⁴ vs. Keine Einnahme	Risiko für Pankreaskarzinome¹⁵ Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen zum Pankreaskarzinom durchgeführt</i>	Studienanzahl n=58 (gesamt) n=1 (Pankreaskarzinom) Population n=keine Angabe (gesamt) n=11.353 / 66 (Einnahme / Pankreaskarzinomfälle) n=103.443 / 570 (keine Einnahme / Pankreaskarzinomfälle) Untersuchte Endpunkte	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Aufgrund der Beobachtungsstudien möglicher Indikations-Bias Ausschließliche Betrachtung adjustierter Effekte nicht ausreichend,	Kohortenstudien Wang Z et al. Journal of clinical medicine. 2018

¹⁴ Für Andere Krebsarten auch Sartane untersucht, In Studien zu Pankreaskarzinomen nur ACE-Hemmer betrachtet

¹⁵ Risiko für weitere Krebsarten betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien Expositionen: ACE-Hemmer, Sartane Primäre Krebserkrankung mit ICD-Code oder im Krankenhaus diagnostiziert Hautkrebs: nur maligne Melanome Effektmaße: RR, OR, HR Sprache: englisch veröffentlichte Artikel			Risiko für Pankreaskarzinome (n=1 Studie, keine Meta-Analyse) RR=1.10 (95% CI 0.60–2.02) HR=0.86 (95% CI 0.71–1.05)	weil Adjustierungen nicht einheitlich zwischen den Studien Möglicher Selektions-Bias durch die Untersuchung von Patienten des gleichen Registers in mehreren Studien Publikations-Bias konnte nicht gemessen/bewertet werden Finanzierung Nationale Forschungs-Stiftung der Koreanischen Regierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	

Tabelle 23: Evidenztabelle Risikofaktor Antihypertensiva (Systematische Reviews)

A1.1.4 Bisphosphonate

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Li et al., 2020 [6] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Genestete Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Fall-Kohortenstudien Recherchezeitraum bis 26.09.2019 Recherchequellen Pubmed, Cochrane Library, EMBASE, Web of Science Referenzlisten publizierter Studien Aktualisiert aus anderen Quellen bis 7. Dezember 2019 Einschlusskriterien	Eine oder mehr Verschreibungen von Bisphosphonaten vs. Niemals-Einnahme	Risiko für Pankreaskarzinome¹⁶ Subgruppen-Analysen <i>Art des Bisphosphonats (Stickstoffhaltig (Alendronat, Ibandronat, Risendronat), Nicht-Stickstoffhaltig (Clodronat, Etidronat))</i> <i>Dauer der Einnahme (<1 Jahr, ≥1 Jahr)</i>	Studienanzahl n=34 (gesamt) n=4 (Pankreaskarzinom) Population n=4.508.261 / 403.196 (gesamt / Krebserkrankungen) n=nicht angegeben (Pankreaskarzinomfälle) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=1.01 (95% CI 0.66–1.55), p-Wert=0.95 Heterogenität: I ² =88% (hoch) Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Stickstoffhaltige Bisphosphonate - Dauer der Einnahme (alle Subgruppen)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Primärstudien Beobachtungsstudien mit unterschiedlichem Studiendesign und fehlenden individuellen Teilnehmerdaten, höhere Anfälligkeit für BIAS als RCT Verzerrung der Ergebnisse der Meta-Analyse durch nicht betrachtete Confounder in Primärstudien Heterogenität der Studien trotz Meta-Regression und Subgruppen-Analysen nicht erklärbar	Fall-Kontroll-Studien 66. Chiang CH et al. J Bone Min Res. 2012 Genestete Fall-Kontroll-Studie 54. Vinogradova Y et al. BMJ. 2013 Kohortenstudien 11. Vestergaard P et al. Calcif Tissue Int. 2011 13. Cardwell CR et al. Int J Cancer. 2012

¹⁶ Risiko für weitere Krebsarten betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Beobachtungs-Studien Exposition: Bisphosphonate (eine oder mehr Verschreibungen) Inzidenz Krebs-erkrankungen Effektschätzer: OR, RR, HR mit 95% CI Sprache: Englisch Ausschluss-kriterien Querschnitts-Studien, Reviews, Kommentare, Konferenz-abstracts In-vitro-Studien, Tierstudien Unzureichende Daten zur Berechnung der Effektschätzer			Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant erhöhtes Risiko) Nicht-Stickstoffhaltige Bisphosphonate (Clodronat, Etidronat)	Finanzierung Kein externes Funding Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	

Tabelle 24: Evidenztabelle Risikofaktor Bisphosphonate (Systematische Reviews)

A1.1.5 Diabetesmedikamente

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Cao et al., 2019 [9] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCT Recherchezeitraum Anfang bis 18.03.2019 Recherchequellen PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science Referenzlisten gefundener Studien, Reviews und Konferenzabstrakts Einschlusskriterien Studiendesign: RCT Exposition: GLP-1-Agonisten	Einnahme von GLP-1-Agonisten vs. Placebo, andere Antidiabetika ¹⁷	Risiko für Pankreaskarzinome¹⁸ Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen zum Pankreaskarzinom durchgeführt</i>	Studienanzahl n=37 (gesamt) n=16 (Pankreaskarzinom) Population n=25.102 / 48 (GLP-1 / Pankreaskarzinomfälle) n=23.684 / 41 (Kontrollen / Pankreaskarzinomfälle) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome Kein statistisch signifikanter Unterschied OR=1.05 (95% CI 0.68–1.60) Heterogenität: I ² =0% (niedrig)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren In RCT eingeschlossene Patienten in der Regel gesünder und weniger Komorbiditäten als allgemeine Bevölkerung Krebserkrankungen nicht primäre Outcomes der Studien Dauer der Studien zu kurz für Messung von Krebserkrankungen Mehr Patienten, die kein vollständiges Follow-up als Patienten mit Krebserkrankungen	RCTs 14. Holman RR et al. N Engl J Med. 2017 15. Jabbour SA et al. Diabetes Care. 2018 16. Jaiswal M et al. J Diabetes Complicat. 2015 20. Gough SC et al. Diabetes Obes Metab. 2015 23. Marso SP et al. N Engl J Med. 2016 25. Pratley R et al. Int J Clin Pract. 2011 27. Ahren B et al. Diabetes Care. 2013 28. Bolli GB et al. Diabet Med. 2014 29. Pfeffer MA et al. N Engl J Med. 2015 31. Riddle MC et al. Diabetes Care. 2013

¹⁷ Keine separate Auswertung nach Vergleichsgruppen¹⁸ Risiko für weitere Krebsarten betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Vergleich: Placebo oder andere Antidiabetika Patienten mit Typ-2-Diabetes Studiendauer mindestens 52 Wochen Endpunkt: Risiko für Krebs Sprache: Englisch Ausschlusskriterien Kombinationsbehandlung mit GLP-1-Agonisten Vergleich verschiedener GLP-1-Agonisten				Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	34. Kaku K et al. Diabetes Obes Metab. 2018 35. Marso SP et al. N Engl J Med. 2016 37. Hernandez AF et al. Lancet. 2018 38. Home PD et al. Diabetes Obes Metab. 2015 39. Leiter LA et al. Diabetes Care. 2014 41. Nauck MA et al. Diabetologia. 2016
Chen et al., 2023 [7]	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien RCT	Einnahme von Antidiabetika vs. Placebo, keine Behandlung, andere Antidiabetika¹⁹	Risiko für Pankreaskarzinome²⁰ Subgruppen-Analysen (für	Studienanzahl n=92 (gesamt) n=26 (Pankreaskarzinom) Population	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor	<i>Literaturbelege aus Supplement 1, Tabelle 1</i> Fall-Kontroll-Studien

¹⁹ Keine separate Auswertung nach Vergleichsgruppen

²⁰ Risiko für weitere Krebsarten betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-Analyse	Recherchezeitraum 01.2011 bis 03.2021 Recherchequellen Medline (Ovid), Embase (Ovid), Web of Science Core Collection, Cochrane CENTRAL (Ovid) Einschlusskriterien Beobachtungs-Studien (Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien) oder RCT Exposition: Antidiabetika Vergleich: Placebo, keine Behandlung, andere Antidiabetika Inzidenz oder Mortalität Brustkrebs (ausschließlich Frauen), Lungenkrebs,		<i>jede Wirkstoffgruppe</i> <i>Studienarten (Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, RCT)</i> <i>Studienqualität (niedriges Bias-Risiko, moderates Bias-Risiko, hohes Bias-Risiko)</i> <i>Geographische Region (Asien, Westliche Länder, Mehrere Kontinente)</i>	n=keine Angaben Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome <u>Biguanide (Metformin) (n=8 Studien)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=1.08 (95% CI 0.77-1.52) Heterogenität: I²=96.1% (hoch) <u>Inkretin-basierte Therapien (GLP-1-Agonisten, DPP-4-Inhibitoren) (n=13 Studien)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=0.73 (95% CI 0.47-1.11) Heterogenität: I²=96.69% (hoch) <u>Alpha-Glucosidase-Inhibitoren (n=1 Studie)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=1.15 (95% CI 0.99-1.34) <u>Insulinsekretagoga (n=5 Studien)</u> statistisch signifikant erhöhtes Risiko RR=1.26 (95% CI 1.01-1.57) Heterogenität: I²=86.08% (hoch)	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Hohe Heterogenität, nicht erklärbar durch Subgruppen-Analysen Fehlende Daten für geplante Subgruppen-Analysen Unterschiede in Versorgung/Medikation möglicherweise Verzerrung der Ergebnisse Mögliches Confounding durch Schwere des Diabetes nicht berücksichtigt Finanzierung Michael Smith Foundation for Health Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	68. Bodmer M et al. The American journal of gastroenterology. 2012 83. Walker EJ et al. International journal of cancer. 2015 84. Azoulay L et al. BMJ. 2016 85. Lu Y et al. British journal of cancer. 2015 Kohortenstudien 7. Knapen LM et al. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2016 9. Chang CH et al. PloS one. 2011 12. Funch D et al. Diabetes, obesity & metabolism. 2014 14. Vallarino C et al. Clinical drug investigation. 2013 16. Gu Y et al. PloS one. 2013 17. Kao CH et al. Annals of oncology : official journal of the

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Kolorektale Karzinome, Prostatakrebs, Leberkrebs, Pankreaskrebs Kreberkrankung festgestellt durch Nationales Aktensystem, Krebsregister, Sterbeurkunden Effektschätzer: RR, OR, HR Ausschlusskriterien Querschnittstudien Reviews, Kommentare, Meinungen, Briefe, Fallberichte Patienten mit bestehender oder früherer Kreberkrankung Kinder und Jugendliche Studien ohne explizite Methodik zur			<u>Thiazolidindione (n=7 Studien)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=0.73 (95% CI 0.47-1.14) Heterogenität: I²=86.7% (hoch) <u>Insuline (n=8 Studien)</u> statistisch signifikant erhöhtes Risiko RR=2.41 (95% CI 1.08-5.36) Heterogenität: I²=99.01% (hoch) Subgruppen-Analysen Biguanide (Metformin) Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • Kohortenstudien • Studienqualität (alle Subgruppen) • Geographische Region (alle Subgruppen) Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant erhöhtes Risiko) • Fall-Kontroll-Studien Subgruppen-Analysen Inkretin-basierte Therapien Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • Studienart (alle Subgruppen) • Studien mit niedrigem Bias-Risiko • Studien mit hohem Bias-Risiko		European Society for Medical Oncology. 2013 23. Erdmann E et al. Diabetes, obesity & metabolism. 2016 24. Tseng CH European journal of clinical investigation. 2016 28. Gokhale M et al. Diabetes, obesity & metabolism. 2014 29. Tsilidis KK et al. Diabetes care. 2014 31. Vicentini M et al. Diabetes research and clinical practice. 2018 36. Boniol M et al. Diabetes care. 2018 38. You JH et al. Clinical and translational gastroenterology. 2020 45. Tseng CM et al. Pancreatology : official journal of the International Association of

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Feststellung der Exposition ohne angemessene Vergleichsgruppe ungenügende Daten			- Geographische Region (alle Subgruppen) Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant erhöhtes Risiko) - Studien mit moderatem Bias-Risiko Subgruppen-Analysen Alpha-Glucosidase-Inhibitoren Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) Subgruppen-Analysen Insulin-sekretagoga Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant erhöhtes Risiko) - Studienart (alle Subgruppen) - Studien mit niedrigem Bias-Risiko - Geographische Region (alle Subgruppen) Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Studien mit moderatem Bias-Risiko Subgruppen-Analysen Thiazolidindione Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Fall-Kontroll-Studien - Studien mit niedrigem Bias-Risiko - Studien mit moderatem Bias-Risiko - Geographische Region (alle Subgruppen)		Pancreatology (IAP). 2017 49. Lee M et al. Diabetes care. 2019 50. Liang C et al. Diabetes, obesity & metabolism. 2019 60. Lee DY et al. Scientific reports. 2018 62. Lee MS et al. BMC cancer. 2011 63. Carstensen B et al. Diabetologia. 2012 RCT 1. Hernandez AF et al. The Lancet. 2018 2. Jones NP et al. Acta diabetologica. 2015 3. Bethel MA et al. Diabetes care. 2017

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant reduziertes Risiko) • RCT • Kohortenstudien • Studien mit hohem Bias-Risiko Subgruppen-Analysen Insuline Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant erhöhtes Risiko) • Studien mit niedrigem Bias-Risiko • Geographische Region Asien Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • Studienart (alle Subgruppen) • Studien mit moderatem Bias-Risiko • Geographische Region Westliche Länder		
Hidayat et al., 2023 [8] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Recherche-zeitraum Anfang bis 08.2020 Update: 02.2022 Recherche-quellen	Einnahme von Inkretinbasierten Therapien vs. Andere Antidiabetika	Risiko für Pankreas-karzinome Subgruppen-Analysen (für jede Wirkstoff-gruppe) <i>Wirkstoffe (GLP-1-Agonisten, DPP-4-Inhibitoren)</i>	Studienanzahl n=14 Population <u>Kohortenstudien</u> n=mehr als 4 Millionen / mehr als 12.000 (Gesamtpopulation / Pankreaskarzinomfälle) <u>Fall-Kontroll-Studien</u> n=mehr als 23.000 / mehr als 2.000 (Kontrollen / Pankreaskarzinomfälle)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Wegen relativ neuer Medikamente	Fall-Kontroll-Studien 26. Azoulay L et al. BMJ. 2016 43. Lai SW et al. Mayo Clin Proc. 2018 Kohortenstudien 19. Dore DD et al. Ther Adv Drug Saf. 2012

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	PubMed, Embase, Web of Science, Google Scholar Referenzlisten gefundener Artikel Einschluss-kriterien Beobachtungsstudien Exposition: Inkretin-basierte Therapien (GLP-1-Agonisten, DPP-4-Inhibitoren oder Kombination) Vergleich: andere Antidiabetika Risiko für Pankreaskrebs Effektschätzer: RR, OR, HR, mit 95% CI Bei Nutzung von Daten in mehreren Publikationen, Auswahl der Studie mit der besten Qualität Sprache: Englisch		<i>Time-lag-Bias (vorhanden, möglich, nicht vorhanden)</i> <i>Vergleichsintervention (Nicht-spezifizierte Antidiabetika, Nicht-Insulin-Antidiabetika, Sulfonylharnstoffe, Metformin, Thiazolidione)</i> <i>Einschluss prävalenter Nutzer (Einschluss, kein Einschluss)</i> <i>Zeitlicher Abstand zur Exposition (kein Abstand, 6 Monate, 1 Jahr)</i> <i>Confounding Bias (hoher Bias, moderater Bias)</i>	Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=1.04 (95% CI 0.87–1.24) Heterogenität: $I^2=73.7\%$ (moderat) Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Wirkstoffe (alle Subgruppen) - Möglicher Time-lag-Bias - Kein Time-lag-Bias - Vergleich nicht-Insuline - Vergleich Sulfonylharnstoffe - Vergleich Metformin - Vergleich Thiazolidione - Einschluss prävalenter Nutzer (alle Subgruppen) - Zeitlicher Abstand zur Exposition (alle Subgruppen) - Confounding-Bias (alle Subgruppen) Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant erhöhtes Risiko) - Time-lag-Bias vorhanden - Vergleich nicht-spezifizierte Antidiabetika	Beobachtungsstudien mit limitiertem Follow-up Beobachtungsstudien als Primärstudien Messung Exposition ungenau, Adjustierung mögliche Confounder nicht berücksichtigt Publikationsbias aufgrund geringer Anzahl der Studien nicht vollständig auszuschließen Finanzierung 2020 government-funded clinical medicine outstanding talent training project Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	20. Romley JA et al. Diabetes Technol Ther. 2012 21. Funch D et al. Diabetes Obes Metab. 2019 22. Liang C et al. Diabetes Obes Metab. 2018 23. Gokhale M et al. Diabetes Obes Metab. 2014 24. Tseng CH. Eur J Clin Invest. 2016 25. Lee M et al. Diabetes Care. 2019 27. Boniol M et al. Diabetes Care. 2018 28. Avenin G et al. ANSM. 2016. 42. Funch D et al. Diabetes Obes Metab. 2014 44. Knapen LM et al. Diabetes Obes Metab. 2016 45. Lee DY et al. Sci Rep. 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Hu et al., 2023 [13] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Recherche-zeitraum Anfang bis 31.08.2022 Recherche-quellen Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, clinicaltrials.gov, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) Referenzlisten Einschluss-kriterien Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien Exposition: Metformin Risiko für Pankreaskrebs	Einnahme von Metformin vs. keine Behandlung, andere Antidiabetika ²¹	Risiko für Pankreas-karzinome Subgruppen-Analysen <i>Geographische Region (Asien, Nicht-Asien)</i> <i>Studienarten (Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien)</i> <i>Vergleichsinterventionen (Andere Antidiabetika, keine Behandlung)</i> <i>Studienqualität (geringere Qualität NOS<7, höhere Qualität NOS≥7)</i> <i>Dauer der Diabetes-erkrankung (Neu diagnosti-</i>	Studienanzahl n=24 Population n=mehr als 2.280.000 (gesamt) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome statistisch signifikant reduziertes Risiko OR=0.82 (95% CI 0.69–0.98) Heterogenität: I ² =88.4% (hoch) Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant reduziertes Risiko) - Kohortenstudien - Vergleichsintervention (alle Subgruppen) - Studien mit höherer Qualität - Diabeteserkrankung nicht neu diagnostiziert Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Geographische Region (alle Subgruppen) - Fall-Kontroll-Studien	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Hohe Heterogenität zwischen Primärstudien, Quelle nur teilweise gefunden Relevante Daten in Primärstudien fehlen Vergleichsinterventionen verschieden und nicht eindeutig beschrieben in Primärstudien Einige Publikationen enthalten mehrere Studien Daten mit maximalen Adjustierung für Confounder extrahiert Finanzierung Kein Funding	Fall-Kontroll-Studien 18. Bodmer M et al. Am J Gastroenterol. 2012 21. Valente R et al. Endocr-Relat Cancer. 2017 24. Wang SY et al. Diabetes Care. 2013 32. Lu Y et al. Brit J Cancer. 2015 34. Walker EJ et al. Int J Cancer. 2015 38. Li D et al. Gastroenterology. 2009 Kohortenstudien 15. Oliveria SA et al. Diabetes Metab Syndr. 2008 16. Tsilidis KK et al. Diabetes Care. 2014 17. Ruiter R et al. Diabetes Care. 2012 19. Sung JJ et al. Cancer Epidemiol. 2020

²¹ Keine separate Auswertung nach Vergleichsgruppen

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Effektschätzer: RR, OR, HR, mit 95% CI oder Daten zu deren Berechnung Ausschlusskriterien Querschnittstudien Duplikate Präklinische Studien Abstrakts, Fall-Berichte, Reviews, Konferenzen, Briefe, Bücher Nur Mortalität Pankreaskrebs gemessen Kein Volltext verfügbar Vergleichsintervention mit Metformin Fehlen notwendiger Daten		<i>ziert, nicht neu diagnostiziert</i> <i>Studienteilnehmer (Allgemeinbevölkerung, Krankenhaus)</i>	- Studien mit geringerer Qualität - Diabeteserkrankung neu diagnostiziert - Studienteilnehmer (alle Subgruppen)	Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	20. Zhao H et al. Front Endocrinol. 2022 22. Oh TK et al. Cancer Prev Res. 2020 23. Murf HJ et al. Cancer Cause Control. 2018 25. Liao KF et al. J Gastroen Hepatol. 2012 26. Tseng CH. Pancreas. 2018 27. Currie CJ et al. Diabetologia. 2009 28. de Jong RG et al. Cancer Prev Res. 2017 29. Farmer RE et al. Int J Epidemiol. 2019 30. Lee DY et al. Sci Rep-UK. 2018 31. Lee MS et al. BMC Cancer. 2011 33. Vicentini M et al. Diabetes Res Clin Pr. 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
						35. Hsieh MC et al. Exp Diabetes Res. 2012 36. You JH et al. Clin Transl Gastroen. 2020 37. van Staa TP et al. Diabetologia. 2012
Muhammed et al., 2023 [10] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCT Recherchezeitraum Anfang bis 01.01.2023 Recherchequellen PubMed, Google Scholar, Scopus, ClinicalTrials.gov Einschlusskriterien Phase II oder Phase III RCT Exposition: Antidiabetika (Mono- oder Kombinations-therapie)	Einnahme von Antidiabetika (Mono- oder Kombinations-therapie) vs. Plazebo, andere Antidiabetika	Risiko für Pankreaskarzinome²² Subgruppen-Analysen <i>Wirkstoffe (DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Agonisten, PPAR-Agonisten)</i> <i>DPP-4-Inhibitoren: Vergleichsinterventionen (Plazebo, Inkretin, Andere)</i> <i>GLP-1-Agonisten: Vergleichsinter-</i>	Studienanzahl n=54 (gesamt) n=17 (Pankreaskarzinom) Population n=163.861 (gesamt) n=96.126 / 177 (gesamt / Pankreaskarzinomfälle) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome Kein statistisch signifikanter Unterschied OR=0.87 (95% CI 0.65–1.16) Heterogenität: I²=26% (moderat) Subgruppen-Analysen	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Geringe Anzahl Events und kurze Dauer der Studien möglicherweise nicht ausreichend für die Messung von Pankreaskarzinomen Finanzierung Kein Funding	RCTs 44. Kendall DM et al. Diabetes Care. 2006 47. Ingelfinger JR et al. New England Journal of Medicine. 2016 48. Ahmann A et al. Diabetes Obes Metab. 2015 49. Buse JB et al. Diabetes Care. 2017 52. Bethel MA et al. Diabetes Care. 2017 53. Odawara M et al. Diabetes Obes Metab. 2016 57. Hernandez AF et al. The Lancet. 2018

²² Risiko Pankreatitis zusätzlich betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Vergleich: Placebo, andere Antidiabetika Risiko für Pankreatitis und Pankreaskrebs Spezifische biochemische Parameter für die Diagnose von Pankreatitis Sprache: Englisch Ausschlusskriterien Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Fallberichte, Fallserien, Reviews, In-vitro-Studien, Nicht-randomisierte Studien Patienten mit Pankreaskrebs in Vorgeschichte		<i>ventionen (Placebo)</i> <i>PPAR-Agonisten: Vergleichsinterventionen (Andere)</i>	Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Wirkstoffe (alle Subgruppen) - DPP-4-Inhibitoren Vergleichsintervention Inkretin - DPP-4-Inhibitoren Vergleichsintervention Andere - GLP-1-Agonisten Vergleichsintervention Placebo - PPAR-Agonisten Vergleichsintervention Andere Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant reduziertes Risiko) - DPP-4-Inhibitoren Vergleichsintervention Placebo	Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	58. Holman RR et al. N Engl J Med. 2017 60. Nauck MA et al. Diabetes Care. 2018 62. Špinar J et al. Vnitr Lek. 2013 63. Rosenstock J et al. JAMA. 2019 64. Rosenstock J et al. JAMA. 2019 76. Buse JB et al. Lancet. 2013 81. Dungan KM et al. Lancet. 2014 83. Blonde L et al. The Lancet. 2015 94. Umpierrez G et al. Diabetes Care. 2014 97. Wysham C et al. Diabetes Care. 2014
Najafi et al., 2023	Studiendesign Meta-Analysen	Einnahme von Metformin vs.	Risiko für Pankreaskarzinome²⁴	Studienanzahl n=36 (gesamt) n=2 (Pankreaskarzinom)	LoE 2*	Meta-Analysen

²⁴ Risiko für weitere Krebsarten betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
[14] Umbrella Review mit Meta-Analyse	Recherchezeitraum Anfang bis 24.03.2020 Recherchequellen Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane Library, Web of Science, Google Scholar Referenzlisten eingeschlossener Artikel, ausgewählter Reviews und Bücher Einschlusskriterien Meta-Analysen Exposition: Metformin Risiko für Krebserkrankungen Ausschlusskriterien Studien mit Metformin in Kombinations-therapien	Keine Einnahme, andere Antidiabetika ²³	Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen zum Pankreaskarzinom durchgeführt</i>	Population n=keine Angabe Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome statistisch signifikant reduziertes Risiko RR=0.59 (95% CI 0.50–0.69) Heterogenität: I²=keine Angabe	* Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Fehlende Daten in Primärstudien, Subgruppen-Analysen nicht möglich Zum Teil Hohe Heterogenität der Primärstudien: kein Poolen möglich Confounding in Primärstudien nicht oder nicht ausreichend berücksichtigt Kontrollgruppe nicht genau genug beschrieben in Primärstudien Finanzierung Kein Funding Interessenkonflikte	41. Wang Z et al. Diabetes Res Clin Pract. 2014 54. Hu H et al. Biomed Res. 2017

²³ Keine separate Auswertung nach Vergleichsgruppen

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Outcome: Mortalität an Krebserkrankungen Patienten mit Krebserkrankungen in der Vorgeschichte Effekt von Metformin auf die Prognose				Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	
Tang et al., 2020 [16] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCT Recherchezeitraum Anfang bis 09.2019 Recherchequellen PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), ClinicalTrials.gov Einschlusskriterien RCT	Einnahme von SGLT-2-Hemmern vs. Plazebo, andere Antidiabetika	Risiko für Pankreaskarzinome ²⁵ Subgruppen-Analysen <i>Art des SGLT-2-Hemmers (Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin, Ertugliflozin)</i> <i>Vergleichsinterventionen (Plazebo, Andere Antidiabetika)</i> <i>Art der Therapie (Mono-</i>	Studienanzahl n=35 (gesamt) n=18 (Pankreaskarzinom) Population n=44.912 (gesamt) n=27.806 / 40 (gesamt / Pankreaskarzinomfälle) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome Kein statistisch signifikanter Unterschied OR=1.34 (95% CI 0.71–2.54) Heterogenität: I ² =24.5% (niedrig)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Pankreatitis und Pankreaskrebs nicht primäre Outcomes in den Primärstudien Pankreatitis und Pankreaskrebs seltene Ereignisse, Studien klein	RCTs 2. Zinman B et al. N Engl J Med. 2015 3. Neal B et al. N Engl J Med. 2017 38. Barnett AH et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 43. Haring HU et al. Diabetes Care. 2014 44. Häring HU et al. Diabetes Care. 2013 47. Ji L et al. Clin Ther. 2014 48. Kashiwagi A et al. J Diabetes Investig. 2014

²⁵ Risiko für weitere Krebsarten betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes Exposition: Sodium-Glucose Co-Transporter 2-Hemmer (SGLT-2-Hemmer, Gliflozine) Vergleich: Placebo, andere Antidiabetika Follow-up ≥ 12 Wochen Explizites Berichten von: Pankreatitis (akut, chronisch, unspezifisch), Pankreaskrebs		<i>therapie, Add-on-Therapie</i> <i>Durchschnittsalter (<60 Jahre, ≥ 60 Jahre)</i> <i>Anteil Männer (<50%, $\geq 50\%$)</i> <i>Hautfarbe (weiß, nicht-weiß)</i> <i>Body Mass Index (BMI) (<30kg/m², ≥ 30kg/m²)</i> <i>Dauer der Diabetes-Erkrankung (<10 Jahre, ≥ 10 Jahre)</i> <i>Dauer Follow-up (<52 Wochen, ≥ 52 Wochen)</i>	Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • Empagliflozin • Canagliflozin • Ertugliflozin • Vergleichsintervention Placebo • Art der Therapie (alle Subgruppen) • Durchschnittsalter ≥ 60 Jahre • Anteil Männer (alle Subgruppen) • Hautfarbe (alle Subgruppen) • BMI (alle Subgruppen) • Dauer der Diabetes-Erkrankung ≥ 10 Jahre • Dauer Follow-up (alle Subgruppen) Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant erhöhtes Risiko) • Dapagliflozin • Vergleichsintervention andere Antidiabetika • Durchschnittsalter <60 Jahre • Dauer der Diabetes-Erkrankung <10 Jahre	Meisten Primärstudien klein und kurze Dauer, fraglich, ob Outcomes messbar Bisher wenige Beobachtungsstudien für SGLT2 Langzeit Effekte nicht zu evaluieren Finanzierung Indiana University Health-Indiana University School of Medicine Strategic Research Initiative Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	51. Mathieu C et al. Diabetes Care. 2015 52. Nauck MA et al. Diabetes Obes Metab. 2014 53. Pratley RE et al. Diabetes Obes Metab. 2018 54. Ridderstrale M et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 55. Roden M et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013 56. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2016 58. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2014 59. Rosenstock J et al. Diabetes Obes Metab. 2015 62. Wilding JP et al. Diabetes Obes Metab. 2014 64. Kovacs CS et al. Diabetes Obes Metab. 2014 65. Jabbour SA et al. Diabetes Care. 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Zhang et al., 2021 [15] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Recherche-zeitraum 2007 bis 23.11.2019 Recherche-quellen PubMed, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) Referenzlisten der Artikel Einschluss-kriterien Kohortenstudie, Fall-Kontroll-Studie Exposition: Metformin Risiko für Krebserkrankungen	Einnahme von Metformin vs. Keine Einnahme, andere Antidiabetika	Risiko für Pankreas-karzinome²⁶ Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen zum Pankreas-karzinom durchgeführt</i>	Studienanzahl n=80 (gesamt) <u>Pankreaskarzinom:</u> Einnahme vs. Keine Einnahme n=7 Studien Einnahme vs. andere Antidiabetika n=5 Studien Population <u>Gesamt</u> n=10.695.875 / 145.108 (Gesamtpopulation / Krebsfälle) <u>Pankreaskarzinom:</u> Einnahme vs. Keine Einnahme n=1.286.696 / 9.977 (Gesamtpopulation / Pankreaskrebsfälle) Einnahme vs. andere Antidiabetika n=1.259.467 / 9.132 (Gesamtpopulation / Pankreaskrebsfälle) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome <u>Einnahme Metformin vs. Keine Einnahme (n=7 Studien)</u> statistisch signifikant reduziertes Risiko	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Publikationsbias möglich Durch Berechnung OR möglicherweise relevante Studien und Confounder nicht betrachtet Wegen fehlender Daten in Primärstudien Dosis und Dauer-Effekte nicht zu berechnen Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	<i>Weder aus Publikation, noch aus Supplement nachvollziehbar, welche Studien genau in die Meta-Analysen zum Pankreas-karzinom eingeflossen sind</i>

²⁶ Risiko für weitere Krebsarten betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Vergleich: keine Einnahme, andere Antidiabetika Effektschätzer: OR mit 95% CI oder Daten zur Berechnung Sprache: Englisch			OR=0.62 (95% CI 0.45–0.84) Heterogenität: I ² =80.4% (hoch) <u>Einnahme Metformin vs. andere Antidiabetika (n=5 Studien)</u> statistisch signifikant reduziertes Risiko OR=0.57 (95% CI 0.35–0.93) Heterogenität: I ² =80.4% (hoch)		
Zhang et al., 2022 [11] SR mit Netzwerk-Meta-Analyse	Studiendesign RCT Recherchezeitraum Anfang bis 21.07.2021 Recherchequellen PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library Referenzlisten von Schlüsselartikeln Einschlusskriterien RCT oder direkter Vergleich (head-to-head) Alter ≥18 Jahre	Einnahme von GLP-1-Agonisten, DPP-4-Inhibitoren vs. Plazebo	Risiko für Pankreaskarzinome ²⁷ Subgruppen-Analysen <i>GLP-1-Agonisten (Lixisenatid, Albiglutid, Exenatid, Liraglutid)</i> <i>DPP-4-Inhibitoren (Saxagliptin, Linagliptin, Sitagliptin)</i>	Studienanzahl n=17 (gesamt) n=8 (Pankreaskarzinom) Population n=102.257 (gesamt) n=keine Angabe (Pankreaskarzinom) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome <u>GLP-1-Agonisten (n=4 Studien)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=1.10 (95% CI 0.31–4.10) Heterogenität: I ² =100% (hoch) <u>DPP-4-Inhibitoren (n=4 Studien)</u>	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Nur 1 geschlossene Schleife in Netzwerk-Analyse Meisten Studien keine direkten Vergleiche, Ergebnisse aus indirekten Vergleichen Dosis und Follow-up nicht einheitlich in Primärstudien Finanzierung	RCTs 16. Scirica BM et al. N Engl J Med. 2013 22. Rosenstock J et al. JAMA. 2019 23. Marso SP et al. N Engl J Med. 2016 27. Pfeffer MA et al. N Engl J Med. 2015 28. Green JB et al. N Engl J Med. 2015 29. Buse JB et al. Diabetes Care. 2017 30. Holman RR et al. N Engl J Med. 2017 31. Hernandez AF et al. Lancet. 2018

²⁷ Risiko Pankreatitis zusätzlich betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Patienten mit Typ-2-Diabetes Exposition: GLP-1-Agonisten, DPP-4-Inhibitoren Inzidenz von Pankreatitis oder Pankreaskrebs Ausschlusskriterien Beobachtungsstudien Reviews Kommentare Studien ohne Inzidenz von Pankreatitis als Outcome Studien mit null Ereignissen in der Interventions- und der Vergleichsgruppe Studien mit unvollständigen oder nicht berechenbaren Daten			Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=0.79 (95% CI 0.26–2.40) Heterogenität: $I^2=43.97\%$ (moderat) Subgruppen-Analysen Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied)	Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Zhu et al., 2019 [12] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCT Recherche-zeitraum Anfang bis 12.2018 Recherche-quellen PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov Einschluss-kriterien RCT Exposition: wöchentlich GLP-1-Agonisten Vergleich: Plazebo, andere Antidiabetika Dauer der Studie ≥ 24 Wochen Patienten mit Typ-2-Diabetes Risiko für Kardiovaskuläre Erkrankungen	Wöchentliche Einnahme von GLP-1-Agonisten vs. Plazebo, andere Antidiabetika	Risiko für Pankreas-karzinome²⁸ Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen zum Pankreas-karzinom durchgeführt</i>	Studienanzahl n=41 (gesamt) n=16 (Pankreaskarzinom) Population n=keine Angabe (gesamt) n=11.617 / 36 (GLP-1-Agonisten / Pankreaskarzinomfälle) n=10.813 / 28 (Kontrollen / Pankreaskarzinomfälle) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome Kein statistisch signifikanter Unterschied OR=1.20 (95% CI 0.76–1.89) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Publikationsbias (nur positive Resultate veröffentlicht) Fehlende Daten in Primärstudien Meisten Studien kurze Dauer Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	RCTs [19] Nauck M et al. Diabetes Care. 2014 [25] Miyagawa J et al. Diabetes Obes Metab. 2015 [26] Drucker DJ et al. Lancet. 2008 [30] Bergenstal RM et al. Lancet. 2010 [36] Buse JB et al. Lancet. 2013 [37] Guja C PLoS One 2018 [46] Ahrén B et al. Diabetes. 2014 [48] Home PD et al. Diabetes Obes Metab. 2015 [50] Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 [51] Leiter LA et al. Diabetes Care. 2014 [54] Nino A et al. J Diabetes Investig. 2017

²⁸ Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Schilddrüsen- und Prostatakarzinome zusätzlich betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Sekundäre Outcomes: Pankreaskrebs, Schilddrüsenkrebs, Prostatakrebs Ausschlusskriterien Patienten ohne Diabetes Kein wöchentliches GLP-1					[57] Ahren B et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 [58] Aroda VR et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 [59] Rodbard HW et al. J Clin Endocrinol Metab. 2018 [60] Marso SP et al. N Engl J Med. 2016 [61] Hernandez AF et al. Lancet. 2018

Tabelle 25: Evidenztabelle Risikofaktor Diabetesmedikamente (Systematische Reviews)

A1.1.6 Hormontherapie in der Menopause

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Jang et al., 2023 [17] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Kohortenstudien Recherchezeitraum bis 20.04.2022 Recherchequellen	Einnahme einer Hormontherapie in der Menopause vs. Keine Einnahme	Risiko für Pankreaskarzinome Subgruppen-Analysen <i>Wirkstoffe (Östrogen, Kombination)</i>	Studienanzahl n=11 Population n=2.712.313 / 6.482 (gesamt / Pankreaskarzinomfälle)	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor	Kohortenstudien 8. Kabat GC et al. Cancer Epidemiol. 2017 9. Sadr-Azodi O et al. United European Gastroenterol J. 2017 11. Andersson G et al. Int J Cancer. 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Pubmed, Embase, the Cochrane Library Einschluss-kriterien Klinische Studien und Kohortenstudien Exposition: Hormontherapie in der Menopause Risiko für Pankreaskrebs bei Frauen Publiziert in Peer-reviewed Journals Effektschätzer: RR mit 95% CI oder ausreichend Daten zur Berechnung Ausschluss-kriterien Fall-Kontroll-Studien, Fallberichte, Reviews, Briefe, Konferenzabstrakte Studien, die nur Mortalität untersuchen		<i>Östrogen-Gestagene</i> <i>Zeitpunkt der Einnahme (gegenwärtig, früher)</i> <i>Dauer der Einnahme (<5 Jahre, 5-9 Jahre, ≥10 Jahre)</i>	Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=0.92 (95% CI 0.83–1.02) Heterogenität: $I^2=64\%$ (moderat) Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • Zeitpunkt der Einnahme (alle Subgruppen) • Dauer der Einnahme (alle Subgruppen) Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant reduziertes Risiko) • Wirkstoffe (alle Subgruppen)	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Primärstudien Beobachtungsstudien mit höherer Anfälligkeit für Confounder Information zur Einnahme der Hormontherapie selbst berichtet mit unterschiedlichen Fragebögen, mögliche Fehlklassifikationen Nur eine der eingeschlossenen Studien aus Asien, Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt Keine ausreichenden Daten in Primärstudien zum Alter bei der ersten Einnahme Möglicher Confounder Hysterektomie in der Gruppe der Patientinnen mit alleiniger Östrogen-Therapie nicht berücksichtigt Mögliche Verzerrung durch die Möglichkeit, dass Frauen mit Hormontherapie einen allgemein gesünderen Lebensstil haben	12. Alvarez A et al. J Clin Epidemiol. 2021 13. Nam JH et al. BMC gastroenterol. 2021 15. Skinner HG et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 26. Lee E et al. Am J Epidemiol. 2013 27. Navarro Silvera SA et al. Pancreas. 2005 28. Teras LR et al. Cancer Causes Control. 2005 29. Prizment AE et al. JOP. 2007 30. Duell EJ et al. Int J Cancer. 2013

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
					Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	

Tabelle 26: Evidenztabelle Risikofaktor Hormontherapie in der Menopause (Systematische Reviews)

A1.1.7 Kontrazeptiva

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Ilic et al., 2021 [18] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Recherchezeitraum Anfang bis Dezember 2020 Recherchequellen Pubmed Referenzlisten von gefunden	Einnahme oraler Kontrazeptiva vs. Keine Einnahme	Risiko für Pankreaskarzinome Subgruppen-Analysen <i>Studienarten (Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien)</i> <i>Dauer der Einnahme (<1 Jahr, <5 Jahre,</i>	Studienanzahl n=21 Population n=keine Angabe / 7.700 (gesamt / Pankreaskarzinomfälle) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome statistisch signifikant reduziertes Risiko RR=0.85 (95% CI 0.73–0.98), p-Wert=0.03 Heterogenität: I ² =78% (hoch)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Primärstudien Beobachtungsstudien Anfälligkeit für Bias	Fall-Kontroll-Studien 8 Lucenteforte E et al. Pancreas. 2011 9 Masoudi S et al. Middle East J Dig Dis. 2017 10 Kreiger N et al. Ann Epidemiol. 2001 11 Azeem K et al. Epidemiol Mikrobiol Immunol. 2015 20 Bueno de Mesquita HB et al. Int J Cancer. 1992

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Studien und Reviews bis 31.12.2020 Einschluss-kriterien Beobachtungs-Studien Exposition: orale Kontrazeptiva Inzidenz von Pankreaskrebs Effektschätzer: OR, RR, HR mit 95% CI Ausschluss-kriterien Fallberichte, Fallserien, Reviews, Briefe, Tierstudien Studien mit unvollständigen Daten Studien ohne separate Daten für orale Kontrazeptiva		5-10 Jahre, >10 Jahre) Kontrollgruppe (Allgemeinbevölkerung, Krankenhaus) Anzahl Pankreas-karzinomfälle pro Studie (<200, ≥200) Studienqualität (geringere Qualität NOS ≤7, hohe Qualität NOS >7) Geographische Region (Europa, Amerika, Asien) Status der Menopause (Prämenopausal, Postmenopausal)	Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant reduziertes Risiko) - Hohe Studienqualität - Geographische Region Europa - Postmenopausaler Status Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Studienart (alle Subgruppen) - Dauer der Einnahme (alle Subgruppen) - Kontrollgruppe (alle Subgruppen) - Anzahl der Pankreaskarzinomfälle (alle Subgruppen) - Geringere Studienqualität - Geographische Region Amerika - Geographische Region Asien - Prämenopausaler Status	Angaben zur Einnahme oraler Kontrazeptiva überwiegend selbstberichtet bei Befragung Teilweise hohe Heterogenität der Studien Nicht ausreichend Daten in den Primärstudien für Subgruppen-Analysen zu: Alter bei erster Einnahme, Jahren seit der letzten Einnahme, Intensität der Einnahme Mögliche Confounder in Primärstudien nicht beachtet Finanzierung Ministerium für Bildung, Wissenschaft und technologische Entwicklung der Republik Serbien Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	21 Ji BT et al. Int J Cancer. 1996 22 Duell EJ et al. Am J Epidemiol. 2005 23 Duell EJ et al. Cancer Causes Control. 2009 24 Zhang Y et al. Cancer Causes Control. 2010 25 Archibugi L et al. Pancreatology. 2020 Kohortenstudien 26 Skinner HG et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 27 Teras LR et al. Cancer Causes Control. 2005 28 Navarro Silvera SA et al. Pancreas. 2005 29 Prizment AE et al. JOP. 2007 30 Dorjgochoo T et al. Int J Cancer. 2009 31 Duell EJ et al. Int J Cancer. 2013

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
						32 Lee E et al. Am J Epidemiol. 2013 33 Kabat GC et al. Cancer Epidemiol. 2017 34 Andersson G et al. Int J Cancer. 2018 35 Butt SA et al. PLoS One. 2018 36 Michels KA et al. Am J Epidemiol. 2018

Tabelle 27: Evidenztabelle Risikofaktor Kontrazeptiva (Systematische Reviews)

A1.1.8 Magensäurehemmer (PPI, H2-Rezeptor-Antagonisten)

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Alkhushaym et al., 2023 [19] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Genestete Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien RCT	Einnahme von PPI oder H2RA vs. Keine Einnahme	Risiko für Pankreas-karzinome²⁹ Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-</i>	Studienanzahl n=22 n=14 (PPI) n=7 (H2RA) Population n=keine Angabe	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor	PPI Fall-Kontroll-Studien 9. Lai S et al. Asia-Pacific journal of clinical oncology. 2013 22. Hicks B et al. Pharmacoepidemiolo

²⁹ Risiko durch Gastroduodenale Ulkuskrankheit zusätzlich betrachtet, hier nur Ergebnisse für Medikamente extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Recherchezeitraum bis 01.2022 Recherchequellen PubMed, Embase, the Cochrane Library Referenzlisten ausgewählter Studien Einschlusskriterien Beobachtungs-Studien oder RCT Exposition: Gastroduodenale Ulkuskrankheit, PPI, H2-Rezeptor-Antagonisten (H2RA) Risiko für Pankreaskrebs Effektschätzer: OR, mit 95% CI oder ausreichende Daten zu deren Berechnung Sprache: Englisch		<i>Analysen zum Pankreaskarzinom durchgeführt</i>	Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome <u>PPI</u> statistisch signifikant erhöhtes Risiko OR=1.76 (95% CI 1.26–2.46) Heterogenität: I²=98% (hoch) <u>H2RA</u> statistisch signifikant erhöhtes Risiko OR=1.25 (95% CI 1.04–1.49) Heterogenität: I²=80% (hoch)	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Kein kausaler Zusammenhang nachweisbar (Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien als Beobachtungsstudien nicht geeignet zum Nachweis) Hohe Heterogenität zwischen Primärstudien Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	gy and drug safety. 2018 25. Valente R et al. Endocrine-related cancer. 2017 28. Risch HA et al. American journal of epidemiology. 2015 29. Bosetti C et al. Annals of oncology. 2013 Genestete Fall-Kontroll-Studien 18. Peng Y et al. Dose-Response. 2018 19. Lee JK et al. The American journal of gastroenterology. 2020 24. Kearns MD et al. Cancer epidemiology. 2016 26. Chien L et al. International journal of cancer. 2016 12. Bradley MC et al. British journal of cancer. 2012

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
						Kohortenstudien 20. Brusselaers N et al. Journal of gastroenterology. 2020 21. Hwang IC et al. PloS one. 2018 23. Boursi B et al. Gastroenterology (New York, N.Y. 1943). 2017 RCTs 27. Attwood SE et al. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2015 <u>H2RA</u> Fall-Kontroll-Studien 9. Lai S et al. Asia-Pacific journal of clinical oncology. 2013 22. Hicks B et al. Pharmacoepidemiology and drug safety. 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
						28. Risch HA et al. American journal of epidemiology. 2015 29. Bosetti C et al. Annals of oncology. 2013 Genestete Fall-Kontroll-Studien 18. Peng Y et al. Dose-Response. 2018 12. Bradley MC et al. British journal of cancer. 2012 Kohortenstudien 20. Brusselaers N et al. Journal of gastroenterology. 2020
Alkhushaym et al., 2020 [20] SR mit Meta-analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Genestete Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien RCT	Einnahme von PPI vs. Keine Einnahme	Risiko für Pankreas-karzinome Subgruppen-Analysen <i>Studienarten (Beobachtungsstudien, Fall-</i>	Studienanzahl n=12 Population n=700.178 / 626.193 (Patienten mit Einnahme von PPI / Kontrollen) n=73.985 (Pankreaskarzinomfälle)	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren	Fall-Kontroll-Studien 28. Lai SW et al. Kuwait Med J. 2014 35. Bosetti C et al. Ann Oncol. 2013 38. Risch HA et al. Am J Epidemiol. 2015

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Recherche-zeitraum bis 01.2019 Recherche-quellen PubMed, Embase, the Cochrane Library, Scopus, ClinicalTrials.gov Referenzlisten ausgewählter Studien Einschluss-kriterien Beobachtungs-Studien oder RCT Exposition: PPI Risiko für Pankreaskrebs Effektschätzer: OR, mit 95% CI oder ausreichende Daten zu deren Berechnung Sprache: Englisch		<i>Kontroll-Studien)</i> <i>Studienqualität (hohe Qualität NOS ≥7)</i> <i>Studien mit Adjustierung (Pankreatitis, Diabetes, Adipositas, Rauchen)</i> <i>Dauer der Einnahme (0-1 Jahr, ≥1 Jahr, ≥2 Jahre, ≥3 Jahre)</i> <i>Definierte Tagesdosis (DDD) (≥100, ≥476)</i> <i>Pankreas-karzinom als primärer Endpunkt</i> <i>Wirkstoffe (Rabeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Omeprazol)</i>	Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome statistisch signifikant erhöhtes Risiko OR=1.75 (95% CI 1.12-2.72) Heterogenität: I²=99% (hoch) Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant erhöhtes Risiko) - Studienart (alle Subgruppen) - Studien mit hoher Qualität - Adjustierung für Diabetes - Adjustierung für Adipositas - Pankreaskarzinom als primärer Endpunkt - Rabeprazol Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Adjustierung für Pankreatitis - Adjustierung für Rauchen - Dauer der Einnahme (alle Subgruppen) - Definierte Tagesdosis (alle Subgruppen) - Esomeprazol - Lansoprazol - Pantoprazol - Omeprazol	Geringe Menge an Studien Rolle möglicher Confounder, wie z.B. Rauchen benötigt weitere Forschung Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	39. Valente R et al. Endocr Relat Cancer. 2017 Genestete Fall-Kontroll-Studien 16. Peng YC et al. Dose-response. 2018 24. Bradley MC et al. Br J Cancer. 2012 25. Hicks B et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018 27. Kearns MD et al. Cancer Epidemiol. 2017 37. Chien LN et al. Int J Cancer. 2016 Kohortenstudien 26. Hwang IC et al. PloS One. 2018 36. Boursi B et al. Gastroenterology. 2017 RCTs

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
						34. Attwood SE et al. Aliment Pharmacol Ther. 2015
Hong et al., 2020 [21] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Genestete Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Recherchezeitraum 11.2018 bis 04.2020 Recherchequellen PubMed, Scopus, the Cochrane Library, Google Scholar Referenzlisten aller Artikel Einschlusskriterien Fall-Kontroll-Studien, retrospektive Kohortenstudien Exposition: PPI	Einnahme von PPI vs. Keine Einnahme	Risiko für Pankreaskarzinome Subgruppen-Analysen <i>Studienarten (Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien)</i> <i>Studienqualität (hohe Qualität NOS >7, geringere Qualität NOS ≤7)</i> <i>Geographische Region (Asien, Western)</i> <i>Wirkstoffe (Rabeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Omeprazol)</i>	Studienanzahl n=10 Population n=948.782 (gesamt) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome statistisch signifikant erhöhtes Risiko OR=1.70 (95% CI 1.20–2.40) Heterogenität: I ² =98.75% (hoch) Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant erhöhtes Risiko) - Studienart (alle Subgruppen) - Studienqualität (alle Subgruppen) - Rabeprazol Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Geographische Region (alle Subgruppen) - Esomeprazol - Lansoprazol	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Dosis und Dauer der PPI-Einnahme in Studien verschieden definiert Hohe Heterogenität Wenige Studien in Gesamtanalyse Publikationssprache Englisch Möglicher Publikations-Bias Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte	Fall-Kontroll-Studien 30. Lai SW et al. Kuwait Med J. 2014 32. Lee JK et al. Am J Gastroenterol. 2020 33. Peng YC et al. Dose-Response 2018 34. Hicks BM et al. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2018 42. Bosetti C et al. Ann Oncol 2013 36. Bradley MC et al. Br J Cancer 2011 Genestete Fall-Kontroll-Studien 37. Kearns MD et al. Cancer Epidemiol. 2017 Kohortenstudien 35. Hwang IC et al. PLoS ONE 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Inzidenz oder Prävalenz Pankreaskrebs Effektschätzer: OR, HR, mit 95% CI Studien am Menschen Sprache: Englisch Ausschlusskriterien Duplikate Abstrakts, Fallberichte, Kommentare, Reviews Tierstudien In vitro-Studien Mortalität oder Überleben Pankreaskrebs Andere Sprachen Studien ohne relevante Daten			- Pantoprazol - Omeprazol	Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	41. Boursi B et al. Gastroenterology 2016 43. Brusselsaers N et al. J Gastroenterol. 2019
Laoveeravat et al., 2020 [22]	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien	Einnahme von PPI, H2RA vs. Keine Einnahme	Risiko für Pankreas-karzinome	Studienanzahl n=7 Population	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos siehe	Fall-Kontroll-Studien 14. Lai SW et al. Kuwait Med J. 2014

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-analyse	Genestete Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Recherche-zeitraum bis 02.2019 Recherche-quellen Medline, Embase Referenzlisten ausgewählter Artikel Einschluss-kriterien Beobachtungs-Studien, RCT Erwachsene (Alter > 18 Jahre) Exposition: PPI, H2-Rezeptor-Antagonisten (H2RA), mehr als 1 Jahr vor der Krebsentwicklung Ausschluss-kriterien Effektschätzer: HR, SIR oder		Subgruppen-Analysen (für jede Wirkstoff-gruppe) <i>Geographische Region (Westliche Länder, Asien)</i>	n=546.199 (gesamt) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome <u>PPI (n=7 Studien)</u> statistisch signifikant erhöhtes Risiko RR=1.73 (95% CI 1.16–2.57) Heterogenität: I²=99.2% (hoch) <u>H2RA (n=5 Studien)</u> statistisch signifikant erhöhtes Risiko RR=1.26 (95% CI 1.02–1.57) Heterogenität: I²=86.5% (hoch) Subgruppen-Analysen Alle Subgruppen-Analysen inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied)	Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Review auf Basis von Beobachtungsstudien, keine Ursache-Wirkungs-Beziehung nachweisbar Hohe Heterogenität zwischen Primärstudien Gesamtpopulation gemessen an weiter Verbreitung der Medikamente klein Sensitivitätsanalyse zeigte, dass Ergebnisse nicht robust sind Erkrankungen mit möglichem Einfluss nicht mit betrachtet Dosis-Wirkungs-Beziehungen wegen uneinheitlicher Daten in Primärstudien nicht zu ermitteln Finanzierung Keine Angabe	15. Peng YC et al. Dose Response 2018 16. Bradley MC et al. Br J Cancer. 2012 21. Bosetti C et al. Ann Oncol. 2013 Genestete Fall-Kontroll-Studien 13. Kearns MD et al. Cancer Epidemiol. 2017 22. Hicks B et al. 2018 Kohortenstudien 23. Hwang IC et al. 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	andere Effekte (außer RR) Reviews, Fallstudien, Briefe				Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	
Poly et al., 2022 [23] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Recherche-zeitraum 01.01.2000 bis 01.05.2022 Recherche-quellen PubMed, Embase, Scopus, Web of Science Referenzlisten gefundener Artikel Einschluss-kriterien Beobachtungs-Studien Exposition: PPI Effektschätzer: OR, HR, mit 95% CI	Einnahme von PPI vs. Keine Einnahme	Risiko für Pankreas-karzinome <i>Subgruppen-Analysen</i> <i>Studienart (Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien)</i> <i>Geographische Region (Western, Asien)</i> <i>Studienqualität (hohe Qualität NOS=9, Mittlere Qualität NOS=7 oder 8, geringere Qualität NOS≤7)</i> <i>Samplegröße (≤10.000, >10.000)</i>	Studienanzahl n=11 Population n=1.556.182 / 51.629 (Gesamtpopulation / Pankreaskarzinomfälle) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome statistisch signifikant erhöhtes Risiko RR=1.63 (95% CI 1.19–2.22) Heterogenität: I ² =99.14% (hoch) Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant erhöhtes Risiko) - Studienart (alle Subgruppen) - Studien mit geringerer Qualität - Samplegröße >10.000 - Adjustiert für Alter - Nicht-adjustiert für Rauchen - Adjustierung Chronische Pankreatitis (alle Subgruppen)	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Review auf Basis von Beobachtungsstudien mit Bias-Risiko Nur 3 Studien aus Asien Subgruppen-Analysen nach Dosis und Dauer nicht möglich Hohe Heterogenität zwischen Primärstudien Teilweise keine Informationen zum Umgang mit Confoundern in Primärstudien Finanzierung	Fall-Kontroll-Studien 12. Peng YC et al. Dose-Response 2018 13. Lassalle M et al. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2021 23. Lee JK et al. Off J Am Coll Gastroenterol. ACG 2020 24. Hicks B et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018 26. Kearns MD et al. Cancer Epidemiol. 2017 28. Lai SW et al. Kuwait Med J. 2014 29. Bosetti C et al. Ann Oncol. 2013 30. Bradley M et al. Br J Cancer 2012 Kohortenstudien

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Sprache: Englisch Informationen zu Patienten-Charakteristika, Ein- und Ausschluss-Kriterien Ausschluss-kriterien Reviews, Editorials, Fallberichte, Briefe Keine ausreichenden Daten		<i>Adjustierung Alter (adjustiert)</i> <i>Adjustierung Rauchen (adjustiert, nicht-adjustiert)</i> <i>Adjustierung Chronische Pankreatitis (adjustiert, nicht-adjustiert)</i> <i>Adjustierung Diabetes (adjustiert, nicht-adjustiert)</i> <i>Adjustierung H. Pylori-Infektion (adjustiert, nicht-adjustiert)</i> <i>Adjustierung Adipositas (adjustiert, nicht-adjustiert)</i>	- Adjustierung Diabetes (alle Subgruppen) - Adjustierung H. Pylori-Infektion (alle Subgruppen) Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Geographische Region (alle Subgruppen) - Studien mit hoher Qualität - Studien mit mittlerer Qualität - Samplegröße ≤ 10.000 - Adjustiert für Rauchen - Adjustierung Adipositas (alle Subgruppen)	Ministry of Science and Technology (MOST) Higher Education Sprout Project Ministry of Education, Taiwan Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	22. Brusselaers N et al. J Gastroenterol. 2020 25. Hwang IC et al. PLoS ONE 2018 27. Boursi B et al. Gastroenterology 2017
Song et al., 2020 [24]	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien	Einnahme von Magensäure-hemmern (PPI, H2RA) vs. Keine Einnahme	Risiko für Pankreas-karzinome³⁰	Studienanzahl n=39 (gesamt) n=7 (Pankreaskarzinom) Population	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor	Fall-Kontroll-Studien 45. Bradley MC et al. Br J Cancer. 2012 46. Hicks B et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018

³⁰ Risiko für weitere Krebsarten betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-Analyse	Recherche-zeitraum bis 09.2019 Recherche-quellen Medline, Embase, the Cochrane Library Einschluss-kriterien Beobachtungs-Studien, RCT, Nicht-randomisierte kontrollierte Studien Exposition: PPI, H2-Rezeptor-Antagonisten (H2RA)) mindestens zwei unabhängige Gruppen Effektschätzer: OR, HR, RR Peer-Review, Originalstudie Sprache: Englisch		Subgruppen-Analysen <i>Wirkstoffe (PPI, H2RA)</i> <i>Dauer der Einnahme (<1 Jahr, ≥1 Jahr)</i> <i>Definierte Tagesdosis (DDD) (<365, ≥365)</i> <i>Studienqualität (niedriges Risiko bei „measurement of intervention“)</i>	n=554.115 (gesamt) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=1.50 (95% CI 0.92–2.45) Heterogenität: I²=99% (hoch) Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Wirkstoffe (alle Subgruppen) - Dauer der Einnahme (alle Subgruppen) - Definierte Tagesdosis (alle Subgruppen) Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant erhöhtes Risiko) - Studienqualität	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Review auf Basis von Beobachtungsstudien, keine Ursache-Wirkungs-Beziehung nachweisbar Mögliches Confounding in Meta-Analysen wegen ungenügender Adjustierung für Confounder in den Primärstudien Exposition aufgrund der rezeptfreien Verfügbarkeit von Magensäurehemmern möglicherweise nicht ausreichend erfasst in Primärstudien Finanzierung Postdoctoral Research Program of Sungkyunkwan University Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	48. Kearns MD et al. Cancer Epidemiol. 2017 49. Lai SW et al. J Kuwait Med Assoc. 2014 50. Peng YC et al. Dose-Response. 2018 Kohortenstudien 26. Habel LA et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2000 47. Hwang IC et al. PLoS One. 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Tran et al., 2024 [25] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Kohortenstudien Recherchezeitraum bis 12.2022 Recherchequellen PubMed, Embase Referenzlisten gefundener Artikel Einschlusskriterien Kohortenstudien Exposition: PPI Risiko für gastrointestinale Krebserkrankungen Effektschätzer: adjustiertes RR, OR, HR mit 95% CI Sprache: Englisch Ausschlusskriterien	Einnahme von PPI vs. Keine Einnahme	Risiko für Pankreaskarzinome³¹ Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen zum Pankreaskarzinom durchgeführt</i>	Studienanzahl n=25 (gesamt) n=3 (Pankreaskarzinom) Population n=10.309.227 (gesamt) n=keine Angabe (Pankreaskarzinom) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome statistisch signifikant erhöhtes Risiko OR/RR/HR=1.80 (95% CI 1.34–2.42) Heterogenität: I ² =88.6% (hoch)	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Review auf Basis von Kohortenstudien Subgruppen-Analyse zum Einfluss der Dosis nicht möglich aufgrund fehlender Daten in Primärstudien Nur eine Studie zu Gallenblase und Gallengang Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	Kohortenstudien 29. Boursi B et al. Gastroenterology. 2017 34. Hwang IC et al. PLoS One. 2018 40. Brusselaers N et al. J Gastroenterol. 2020

³¹ Risiko für weitere Krebsarten betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Nicht in peer-reviewed Journals publiziert Konferenzabstrakts					
Zeng et al. 2021 [26] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Recherchezeitraum bis 15.01.2021 Recherchequellen Medline, Embase, Web of Science Google Scholar, Scopus, Open Grey Referenzlisten eingeschlossener Studien und ähnlicher Review-Artikel Einschlusskriterien Beobachtungs-Studien	Einnahme von PPI vs. Keine Einnahme	Risiko für Pankreaskarzinome ³² Subgruppen-Analysen <i>Studienarten (Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien)</i> <i>Geographische Region (Nordamerika, Europa, Asien)</i>	Studienanzahl n=34 (gesamt) n=9 (Pankreaskarzinom) Population n=4.355.254 (gesamt) n=keine Angabe (Pankreaskarzinom) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome statistisch signifikant erhöhtes Risiko RR=1.72 (95% CI 1.05–2.82) Heterogenität: I ² =98.3% (hoch) Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant erhöhtes Risiko) • Kohortenstudien	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Subgruppen-Analysen für einige Tagesdosen und Dauer der Einnahme aufgrund fehlender/inkohärenter Daten in Primärstudien nicht möglich HR/OR/RR als äquivalent angenommen Finanzierung Keine Angabe	Fall-Kontroll-Studien [8] Bradley M et al. Br J Canc. 2012 [9] Lee JK et al. Am J Gastroenterol. 2020 [35] Lai SW et al. Kuwait Med J. 2014 [38] Kearns MD et al. Canc Epidemiol. 2017 [41] Hicks B et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018 [45] Peng YC et al. Dose Resp. 2018 Kohortenstudien [7] Kao WY et al. Hepatology. 2018 [42] Hwang IC et al. PloS One. 2018

³² Risiko für weitere Krebsarten betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Exposition: PPI Risiko für Gastrointestinale Krebserkrankungen Effektschätzer: RR, OR, HR mit 95% CI oder Daten zur Berechnung Ausschlusskriterien Reviews, Fallberichte Nur Patienten mit Magensäure bedingten Erkrankungen, (z.B. GERD, Magengeschwüre) Untersuchung von Wiederauftreten von Krebserkrankungen oder Überleben			Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Fall-Kontroll-Studien - Geographische Region (alle Subgruppen)	Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	[46] Brusselaers N et al. Canc Epidemiol. 2019
Zhou et al., 2022	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien	Einnahme von PPI vs. Keine Einnahme	Risiko für Pankreaskarzinome³³	Studienanzahl n=25 (gesamt) n=14 (Pankreaskarzinom)	LoE: 2*	Fall-Kontroll-Studien Bosetti C et al. Ann Oncol. 2013

³³ Risiko für weitere Krebsarten betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
[27] SR mit Meta-Analyse	Kohortenstudien Recherche-zeitraum Keine Angabe Recherche-quellen PubMed, Embase, Web of Science Referenzlisten Forschungsberichte und zugehörige Reviews Einschluss-kriterien Beobachtungs-Studien Exposition: PPI Risiko für Pankreaskrebs, Krebs der Gallenwege, Hepatobiliäre Krebserkrankungen Effektschätzer: RR, OR, HR, mit 95% CI Ausschluss-kriterien		Subgruppen-Analysen <i>Geographische Region (Western, Asien)</i>	Population n=2.741.853 (gesamt) n=keine Angabe (Pankreaskarzinom) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome statistisch signifikant erhöhtes Risiko OR=1.61 (95% CI 1.23–2.11) Heterogenität: I²=99 % (hoch) Subgruppen-Analysen Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant erhöhtes Risiko)	* Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Subgruppen-Analysen nach Dosis und Dauer nicht in vollem Umfang möglich, wegen unterschiedlicher Daten in Primärstudien Nur Studien auf englisch eingeschlossen, möglicher Publikationsbias Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	Bradley MC et al. Br J Cancer 2012 Chien LN et al. Int J Cancer 2016 Hicks B et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018 Kearns MD et al. Cancer Epidemiol. 2017 Lai SW et al. Kuwait Med J. 2014 Lassalle M et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022 Lee JK et al. Am J Gastroenterol. 2020 Peng YC et al. Front Pharmacol. 2018 Risch HA et al. Am J Epidemiol. 2015 Valente R et al. Endocr Relat Cancer 2017 Kohortenstudien Boursi B et al. Gastroenterology 2017

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Reviews, Kommentare Untersuchung von Wiederauftreten von Krebserkrankungen oder Überleben					Brusselsaers N et al. J Gastroenterol. 2020 Hwang IC et al. PLoS one 2018

Tabelle 28: Evidenztabelle Risikofaktor Magensäurehemmer (Systematische Reviews)

A1.1.9 Statine

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Archibugi et al., 2019 [28] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien RCT Recherchezeitraum bis 01.02.2018 Recherchequellen Medline	Einnahme von Statinen vs. Placebo oder Keine Medikamenten-Einnahme	Risiko für Pankreaskarzinome Subgruppen-Analysen <i>Studienarten (Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, RCTs)</i> <i>Studienqualität (hohe Qualität,</i>	Studienanzahl n=27 Population n=1.261.902 / 3.428 (Patienten mit Statineinnahme / Pankreaskarzinomfälle) n=2.184.016 / 9.315 (Kontrollen / Pankreaskarzinomfälle) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Hohe Heterogenität zwischen Primärstudien Geplante Analysen aufgrund fehlender Daten	Fall-Kontroll-Studien [24] Carey FJ et al. Dig Dis Sci. 2013 [29] Graaf MR et al. J Clin Oncol. 2004 [30] Kaye JA et al. Br J Cancer. 2004 [32] Coogan PF et al. Epidemiology. 2007 [33] Khurana V et al. Pancreas. 2007

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Referenzlisten gefundener Artikel Einschlusskriterien Beobachtungs-Studien oder RCT Exposition: Statin Vergleich: Placebo oder keine Medikamente Risiko für Pankreaskrebs Effektschätzer: OR, RR mit 95% CI oder ausreichende Daten zur Berechnung		<i>geringe Qualität</i> <i>Geographische Region (Europa, Nordamerika, Asien)</i> <i>Geschlecht (Frauen, Männer)</i> <i>Wirkstoffe (Atorvastatin, Lovastatin, Simvastation, Rosuvastatin, Fluvastatin, Pravastatin)</i>	statistisch signifikant reduziertes Risiko OR=0.70 (95% CI 0.60–0.82) Heterogenität: $I^2=90.05\%$ (hoch) Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant reduziertes Risiko) - Fall-Kontrollstudien - Studienqualität gering - Geographische Region (alle Subgruppen) - Männer - Atorvastatin Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Kohortenstudien - RCTs - Studienqualität hoch - Frauen - Lovastatin - Simvastation - Rosuvastatin - Fluvastatin - Pravastatin	in Primärstudien nicht durchgeführt Möglicherweise gesünderer Lebensstil bei Menschen, die Statine einnehmen, als Confounder nicht betrachtet Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	[36] Bradley MC et al. Cancer Causes Control. 2010 [38] Chiu HF et al. Pancreas. 2011 [39] Vinogradova Y et al. BMC Cancer. 2011 [42] Leung HW et al. Expert Opin Drug Saf. 2013 [44] Walker EJ et al. Cancer. 2015 [45] Kho PF et al. Cancer Causes Control. 2016 [48] Archibugi L et al. Sci Rep. 2017 Kohortenstudien [35] Karp I et al. Am J Med. 2008 [37] Haukka J et al. Int J Cancer. 2010 [40] Marelli C et al. J Am Coll Cardiol. 2011 [41] Jacobs EJ et al. Cancer Res. 2011

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
						[43] Chen MJ et al. Int J Cancer. 2016 [46] Simon MS et al. Cancer Causes Control. 2016 [47] Kautzky-Willer A et al. J Intern Med. 2017 [49] Kabat GC et al. Cancer Causes Control. 2018 [50] Bang UC et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018 [51] Hamada T et al. J Gastroenterol. 2018 RCTs [26] Clearfield M et al. J Womens Health Gend Based Med. 2001 [27] Serruys PW et al. JAMA. 2016 [28] Strandberg TE et al. Lancet. 2004 [31] Sato S et al. J Epidemiol. 2006 [34] Peto R et al. N Engl J Med. 2008

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Karbowska et al., 2022 [29] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien RCT Retrospektive Studien Recherchezeitraum bis 01.12.2021 Recherchequellen Pubmed, Web of Science, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Referenzlisten eingeschlossener Studien und relevanter Reviews Einschlusskriterien Alter der Teilnehmer, Patienten ≥ 18 Jahre Exposition: Statin	Einnahme von Statinen vs. Behandlung ohne Statin	Risiko für Pankreaskarzinome Subgruppen-Analysen <i>Studienart (RCT, Nicht-RCT)</i> <i>Dauer der Einnahme (<48 Monate vs. ≥ 48 Monate)</i>	Studienanzahl n=26 Population n=752.911 / 3.137 (Patienten mit Statineinnahme / Pankreaskarzinomfälle) n=2.044.275 / 11.251 (Kontrollen / Pankreaskarzinomfälle) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome statistisch signifikant reduziertes Risiko OR=0.83 (95% CI 0.72–0.96) Heterogenität: $I^2=84\%$ (hoch) Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant reduziertes Risiko) - Nicht-RCTs Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - RCTs - Dauer der Einnahme	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Hohe Heterogenität der Primärstudien Finanzierung Polish Society of Disaster Medicine Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	Nicht-RCTs 20. Archibugi L et al. Sci Rep. 2017 21. Bang UC et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018 22. Bradley MC et al. Cancer Causes Control. 2010 23. Carey FJ et al. Dig Dis Sci. 2013 24. Chen MJ et al. Int J Cancer. 2016 25. Chiu HF et al. Pancreas. 2011 27. Coogan PF et al. Epidemiology. 2007 28. Graaf MR et al. J Clin Oncol. 2004 29. Haukka J et al. Int J Cancer. 2010 30. Jacobs EJ et al. Cancer Res. 2011 31. Kabat GC et al. Cancer Causes Control. 2018 32. Karp I et al. Am J Med. 2008

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Vergleich: Behandlung ohne Statin Inzidenz Pankreaskrebs Retrospektive und prospektive Studien Sprache: Englisch Ausschlusskriterien Reviews, Tierstudien, Fallberichte, Briefe, Konferenz- abstrakts, Poster- abstrakts Artikel ohne Originaldaten					33. Kaye JA et al. Br J Cancer. 2004 34. Khurana V et al. Pancreas. 2007 35. Kirkegård J et al. Int J Cancer. 2020 36. Leung HWC et al. Expert Opin Drug Saf. 2013 37. Marelli C et al. J Am Coll Cardiol. 2011 38. Peto R et al. N Engl J Med. 2008 39. Sato S et al. J Epidemiol. 2006 41. Simon MS et al. Cancer Causes Control. 2016 42. Strandberg T et al. The Lancet. 2004 43. Vinogradova Y et al. BMC Cancer. 2011 44. Walker EJ et al. Cancer. 2015 45. Zhang Y et al. Pancreas. 2019 RCTs

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
						26. Clearfield M et al. J Womens Health Gend Based Med. 2001 40. Serruys PW et al. JAMA. 2002
Ponnala et al., 2023 [30] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Recherchezeitraum bis 2021 Recherchequellen PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar Referenzlisten eingeschlossener Artikel ASCO und AACR Abstracts Einschlusskriterien Beobachtungs-Studien Exposition: Statin	Einnahme von Statinen vs. Keine Einnahme	Risiko für Pankreaskarzinome Subgruppen-Analysen <i>Studienart (Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien)</i> <i>Adjustierung für Confounder (>7 Confounder, ≥7 Confounder)</i> <i>Dauer der Einnahme (≥5 Jahre, <5 Jahre)</i> <i>Geographische Region (Europa, Nordamerika, Asien, Ozeanien)</i>	Studienanzahl n=27 Population n=mehr als 3.500.000 / 12.142 (gesamt / Pankreaskarzinomfälle) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome statistisch signifikant reduziertes Risiko RR=0.84 (95% CI 0.72-0.95) Heterogenität: I ² =88.3% (hoch) Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant reduziertes Risiko) - Studienart (alle Subgruppen) - Adjustierung ≤7 Confounder - Dauer der Einnahme <5 Jahre - Europa - Studien mit geringerer Qualität	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Studien mit verschiedenen Designs Ausschluss RCTs Nur publizierte Studien Nur englische Sprache Hohe Heterogenität zwischen Primärstudien Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte	Fall-Kontroll-Studien 21. Graaf MR et al. J Clin Oncol. 2004 22. Kaye JA et al. Br J Cancer. 2004 23. Khurana V et al. Pancreas. 2007 24. Coogan PF et al. Epidemiology. 2007 25. Bradley MC et al. Cancer Causes Control. 2010 26. Vinogradova Y et al. BMC Cancer. 2011 27. Chiu HF et al. Pancreas. 2011 28. Pugh TF et al. Gut. 2011 29. Leung HW et al. Expert Opin Drug Saf. 2013 30. Carey FJ et al. Dig Dis Sci. 2013

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Inzidenz Pankreaskrebs Effektschätzer: OR, HR, RR, mit 95% CI Sprache: Englisch Ausschlusskriterien RCT Fallberichte, Reviews, Editorials Tierstudien unvollständige Daten		<i>Studienqualität (hoch NOS ≥7, geringer NOS <6)</i>	Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • Adjustierung >7 Confounder • Dauer der Einnahme ≥5 Jahre • Nordamerika • Asien • Ozeanien • Studien mit hoher Qualität	Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	31. Walker EJ et al. Cancer. 2015 32. Fujimoto M et al. Int J Med Sci. 2015 33. Kho PF et al. Cancer Causes Control. 2016 34. Archibugi L et al. Sci. Rep. 2017 40. Dorais M et al. Pharmacoepidemiology and drug safety. 2007 Kohortenstudien 14. Sato S et al. J Epidemiol. 2006 15. Simon MS et al. Cancer Causes Control. 2016 16. Bang UC et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018 17. Hamada T et al. J Gastroenterol. 2018 18. Karp I et al. Am J Med. 2008 19. Kirkegård J et al. Int J Cancer. 2020

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
						20. Saito K et al. Cancer Prev Res. 2021 35. Friedman GD et al. Pharmacopidemiol Drug Saf. 2008 36. Haukka J et al. Int J Cancer. 2010 37. Jacobs EJ et al. Cancer Res. 2011 38. Marelli C et al. J Am Coll Cardiol. 2011 39. Chen MJ et al. Int J Cancer. 2016
Song et al., 2019 [31] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien RCT Recherchezeitraum bis 30.07.2018 Recherchequellen PubMed, Embase, the Cochrane Library	Einnahme von Statinen vs. Placebo oder Keine Medikamenten-Einnahme	Risiko für Pankreaskarzinome Subgruppen-Analysen <i>Studienart (Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, RCTs)</i> <i>Geographische Region</i>	Studienanzahl n=21 Population n=3.326.522 (gesamt) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome statistisch signifikant reduziertes Risiko OR=0.84 (95% CI 0.72–0.98) Heterogenität: I²=84.3% (hoch)	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor Limitationen aus der Diskussion der Autoren Hohe Heterogenität zwischen Primärstudien Adjustierung für unterschiedliche	Fall-Kontroll-Studien [9] Walker EJ et al. Cancer. 2015 [10] Khurana V et al. Pancreas. 2007 [11] Archibugi L et al. Sci Rep. 2017 [19] Kho PF et al. Cancer Causes Control. 2016 [20] Carey FJ et al. Dig Dis Sci. 2013

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Referenzlisten relevanter Artikel und Reviews Einschluss-kriterien Beobachtungs-Studien oder RCT Exposition: Statin Vergleich: Placebo oder keine Medikamente Inzidenz Pankreaskrebs Effektschätzer: OR, HR, RR, mit 95% CI Volltext-Publikation Ausschluss-kriterien Duplikate		(Amerika, Nicht-Amerika) <i>Geschlecht (Frauen und Männer, Frauen)</i> <i>Patientendaten (individuell, nicht-individuell)</i> <i>Adjustierung BMI (adjustiert, nicht-adjustiert)</i> <i>Adjustierung Alkoholkonsum (adjustiert, nicht-adjustiert)</i> <i>Adjustierung Diabetes (adjustiert, nicht-adjustiert)</i> <i>Adjustierung Pankreas-karzinom in Familiengeschichte (adjustiert, nicht-adjustiert)</i> <i>Adjustierung ethnische Zugehörigkeit</i>	Subgruppen-Analysen Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant reduziertes Risiko) - Fall-Kontroll-Studien - Frauen und Männer - Individuelle Patientendaten - Adjustiert für Diabetes - Adjustiert für Pankreaskarzinom in der Familiengeschichte - Dauer der Einnahme (alle Subgruppen) Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Kohortenstudien - RCTs - Geographische Region (alle Subgruppen) - Frauen - Nicht-individuelle Patientendaten - Adjustierung BMI (alle Subgruppen) - Adjustierung Alkoholkonsum (alle Subgruppen) - Nicht-adjustiert für Diabetes - Nicht-adjustiert für Pankreaskarzinom in der Familiengeschichte - Adjustierung ethnische Zugehörigkeit (alle Subgruppen) - Lipophile Statine	Confounder in den Primärstudien Finanzierung Doctoral Fund of Ministry of Education of Jiangsu Province Interessenkonflikte Keine Angabe	[21] Chiu HF et al. Pancreas. 2011 [22] Bradley MC et al. Cancer Causes Control. 2010 [23] Coogan PF et al. Br J Cancer. 2004 [24] Kaye JA et al. Br J Cancer. 2004 [25] Graaf MR et al. J Clin Oncol. 2004 Kohortenstudien [8] Chen MJ et al. Int J Cancer. 2016 [12] Hamada T et al. J Gastroenterol. 2018 [13] Simon MS et al. Cancer Causes Control. 2016 [14] Marelli C et al. J Am Coll Cardiol. 2011 [15] Jacobs EJ et al. Cancer Res. 2011 [16] Haukka J et al. Int J Cancer. 2010 [17] Friedman GD et al.

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
			<i>(adjustiert, nicht-adjustiert)</i> <i>Wirkstoffe (lipophile Statine)</i> <i>Dauer der Einnahme³⁴ (Kurzzeit, Langzeit)</i>			Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008 [18] Sato S et al. J Epidemiol. 2006 RCTs [26] Strandberg TE et al. Lancet. 2004 [27] Serruys PW et al. JAMA. 2002 [28] Clearfield M et al. J Womens Health Gend Based Med. 2001

Tabelle 29: Evidenztabelle Risikofaktor Statine (Systematische Reviews)

A1.2: Berufsbedingte Risikofaktoren

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Boonhat et al., 2023 [32]	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien	≤10 Jahre Kontakt mit chemischen Stoffen (kürzere Dauer) vs.	Risiko für Pankreas-karzinome	Studienanzahl n=31 Population	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.2:	Fall-Kontroll-Studien 12. Lynge E et al. Environ Health Perspect. 2006

³⁴ Keine Angabe in der Publikation zu konkreten Werten für Kurzzeit-/Langzeit-Einnahme

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-Analyse	Recherchezeitraum bis 16.05.2022 Recherchequellen PubMed, Embase, the Cochrane Library, ScienceDirect, Web of Science Referenzlisten gefundener Reviews Einschlusskriterien Exposition: Arbeit in jeder Industrie oder Beschäftigung, mit Kontakt zu chemischen Stoffen Vergleich: andere Industrien oder Beschäftigungen oder Arbeit ohne Kontakt zu chemischen Stoffen	>10 Jahre Kontakt mit chemischen Stoffen (längere Dauer) Arbeit in jeder Industrie oder Beschäftigung, mit Kontakt zu chemischen Stoffen vs. andere Industrien oder Beschäftigungen oder Arbeit ohne Kontakt zu chemischen Stoffen	Subgruppen-Analysen (jeweils für Dauer der Exposition ≤10 Jahre und >10 Jahre) <i>Intensität der Exposition³⁵ (hohe Exposition, niedrige Exposition)</i> <i>Industriezweige (alle Industrien, Landwirtschaft, Automobil-industrie, Chemie- und Petrolindustrie, Metallindustrie, Kunststoff- und Gummi-industrie, Textilindustrie, Lederindustrie, Aluminium-industrie)</i> <i>Chemische Stoffe (Lösungsmittel Aromatische Kohlenwasser-</i>	n=288.389 (gesamt) Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome <u>Kontakt ≤10 Jahre vs. Kontakt >10 Jahre</u> statistisch signifikant erhöhtes Risiko bei längerem Kontakt RR=1.08 (95% CI 1.05–1.10) Heterogenität: I²=51% (moderat) <u>Kontakt <1 Jahr vs. kein Kontakt</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=0.95 (95% CI 0.79–1.15) Heterogenität: I²=29% (moderat) <u>Kontakt 1-10 Jahre vs. kein Kontakt</u> statistisch signifikant erhöhtes Risiko RR=1.04 (95% CI 1.02–1.06) Heterogenität: I²=31% (moderat) <u>Kontakt 11-20 Jahre vs. kein Kontakt</u> statistisch signifikant erhöhtes Risiko RR=1.11 (95% CI 1.06–1.17) Heterogenität: I²=67% (moderat)	Berufsbedingte Risikofaktoren Limitationen aus der Diskussion der Autoren Arbeitsjahre zur Messung der Expositions-dauer genutzt Daten zur Intensität unvollständig Alter bei der Exposition beeinflusst möglicherweise die Entwicklung von Pankreaskrebs, Alter als Confounder in allen Primärstudien betrachtet Für weitere mögliche Confounder nicht in allen Primärstudien adjustiert Heterogenität nicht ausreichend durch Sensitivitätsanalyse erklärt Publikationsbias vorhanden Finanzierung China Medical University, Taiwan; National Science and Technology Council, Taiwan	13. Reul NK et al. J Occup Environ Med. 2016 14. Alguacil J et al. Ann Occup Hyg. 2000 16. Alguacil J et al. Int J Epidemiol. 2000 17. Beard J et al. Environ Health Perspect. 2003 30. Bardin JA et al. Am J Ind Med. 1997 Kohortenstudien 10. Benson LO et al. Br J Ind Med. 1993 11. Marsh GM et al. J Occup Environ Med. 2007 15. Kolstad HA et al. Occup Environ Med. 1995 18. Teta MJ et al. Br J Ind Med. 1993 25. van Barneveld TA et al. Cancer Causes Control. 2004

³⁵ Keine Angabe in der Publikation zu konkreten Werten für hohe/niedrige Exposition

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Inzidenz oder Mortalität Pankreaskrebs basierend auf ICD, histologischem Befund, Sterbeurkunde, Krankenhausakte, Krebsregister Ausschluss-kriterien Inzidenz oder Mortalität Pankreaskrebs nicht gemessen Konferenzabstrakts Studien ohne Effektmaße oder mit unzureichenden Daten zu deren Berechnung Kontakt mit chemischen Stoffen außerhalb der Industrie Vergleichsgruppe aus der Allgemeinbevölkerung		stoffe, Bodenreinigungsmittel, Ethylenoxid, Metall, Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Pestizide, Chrom, Blei, Styrol, Gummistaub- und dämpfe, Textilstaub) <i>Geschlecht (Frauen und Männer, Frauen, Männer)</i> <i>Geographische Region (Asien, Europa, Nordamerika)</i>	<u>Kontakt 21-30 Jahre vs. kein Kontakt</u> statistisch signifikant erhöhtes Risiko RR=1.39 (95% CI 1.13–1.72) Heterogenität: I²=46% (moderat) Subgruppen-Analysen Statistisch signifikant erhöhtes Risiko: • Hohe Exposition >10 Jahre • Automobilindustrie ≤10 Jahre • Chemie- und Petrolindustrie, ≤10 und >10 Jahre • Metallindustrie, ≤10 und >10 Jahre • Kunststoff- und Gummiindustrie >10 Jahre • Aluminiumindustrie >10 Jahre • Ethylenoxid, ≤10 und >10 Jahre • Metall ≤10 Jahre • Polyzyklische Kohlenwasserstoffe >10 Jahre • Styrol ≤10 Jahre • Gummistaub und -dämpfe >10 Jahre • Männer >10 Jahre • Europa >10 Jahre • Nordamerika ≤10 Jahre Bei allen anderen Subgruppen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden	Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	35. Selenskas S et al. Am J Ind Med. 1995 36. Silverstein M et al. J Occup Med. 1988 <i>Eingeschlossene Studien ohne Literaturangaben in Publikation oder Supplement:</i> Fall-Kontroll-Studien Garabrant et al., 1992 Kauppien, 1995 Li et al., 2006 Mikoczy et al., 1996 Zhang et al., 2005 Kohortenstudien Beane Freeman et al., 2011 De Roos et al., 2000 Greenberg et al., 2000 Hidajat et al., 2019 Lerro et al., 2020 Loomis et al., 2019

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Keine Adjustierung für Confounder Keine Informationen zur Dauer der Exposition					Lundin et al., 2009 Olsen et al., 1997 Romundstad et al., 2000 Saarni et al., 2002 Sauni et al., 2017 Steenland et al., 2012
Sassano et al., 2024 [33] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Kohortenstudien Recherchezeitraum bis 06.2021 Recherchequellen PubMed Eingeschlossene Studien IARC Monographie und deren Referenzlisten Einschlusskriterien Kohortenstudien, genestete Fall-Kontroll-Studien	Beruflicher Kontakt mit Dieselabgasen vs. Kein Kontakt	Risiko für Pankreaskarzinome ³⁶ Subgruppen-Analysen <i>Geschlecht (Männer, Frauen)</i> <i>Geographische Region (Nordamerika, Europa)</i> <i>Studienqualität (geringe Qualität CASP≤median, höhere Qualität CASP>median)</i>	Studienanzahl n=17 (gesamt) n=15 (Pankreaskarzinom) Population n=keine Angabe Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome <u>Inzidenz und Mortalität kombiniert</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=1.07 (95% CI 1.00-1.14) Heterogenität: I ² =33.2% (moderat) <u>Inzidenz (n=7 Studien)</u> statistisch signifikant erhöhtes Risiko	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.2: Berufsbedingte Risikofaktoren Limitationen aus der Diskussion der Autoren Mögliche Confounder, wie Rauchen und Alkohol, in Primärstudien nicht betrachtet Exposition über Arbeitsplatz abgeschätzt, nicht individuell oder durch Umweltmessungen erfasst Dauer der Exposition, Zeit seit Ende der Exposition,	Kohortenstudien 33. Howe GR et al. JNCI J Natl Cancer Inst. 1983 34. Boffetta P et al. Am J Ind Med. 1988 35. Soll-Johanning H et al. Occup Environ Med. 1998 37. Pukkala E et al. Acta Oncol (Madr). 2009 38. Singh S et al. PLoS ONE. 2020 39. Attfield MD et al. JNCI J Natl Cancer Inst. 2012 40. Rafnsson V et al. Scand J Work Environ Health. 1991

³⁶ Risiko für weitere Krebsarten betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Population: Industriearbeiter Exposition: Beruflicher Kontakt mit Dieselabgasen Vergleich: kein Kontakt mit Dieselabgasen Outcomes: Inzidenz oder Mortalität von Krebserkrankungen (außer Lunge) Sprache: Englisch Publiziert in peer-reviewed Journal Originaldaten Effektschätzer: RR, HR, SMR, SIR, oder ausreichende Daten zur Berechnung Ausschlusskriterien Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien,		<i>Publikationszeitraum (vor 2000, ab 2000)</i>	RR=1.11 (95% CI 1.01-1.22) Heterogenität: I²=55.2% (moderat) Subgruppen-Analysen Inzidenz Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant erhöhtes Risiko) • Männer • Geographische Region (alle Subgruppen) • Studienqualität (alle Subgruppen) Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • Frauen • Publikationszeitraum (alle Subgruppen)	Expositionsintensität, Exposition mit weiteren Karzinogenen aufgrund fehlender Daten in Primärstudien nicht berücksichtigt Vergleichsgruppen hatten möglicherweise auch Exposition mit Dieselabgasen Suche nur in einer Datenbank Leber und Gallenblase nicht getrennt auswertbar, wegen fehlender Daten Studien nur aus Nordamerika und Europa, keine Angabe zu ethnischen Gruppen Finanzierung Alma Mater Studiorum-Universita di Bologna Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	41. Bender AP et al. Am J Ind Med. 1989 42. Guberan E et al. Occup Environ Med. 1992 44. Wong O et al. Occup Environ Med. 1985 45. Van Den Eeden S et al. J Occup Med. 1993 46. Boffetta P et al. Cancer Causes Control. 2001 47. Rushton L et al. Occup Environ Med. 1983 48. Gustavsson P et al. Scand J Work Environ Health. 1990 49. Merlo DF et al. Occup Environ Med. 2010

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	beschreibende Studien, Reviews, Meta-Analysen, Konferenz-abstrakts, Thesis, Briefe, Kommentare, Buchkapitel nicht-beruflicher Kontakt mit Dieselabgasen untersucht nicht Dieselabgase untersucht					
Shao et al., 2024 [34] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Kohortenstudien Recherche-zeitraum 1987 bis 02.2023 Recherche-quellen PubMed, Scopus, the Cochrane Library, Web of Science Einschluss-kriterien Kohortenstudien	Ausschließlicher oder überwiegender beruflicher Kontakt mit Silikaten vs. Kein Kontakt	Risiko für Pankreas-karzinome ³⁷ Subgruppen-Analysen <i>Publikations-zeitraum (1987-2000, 2001-2010, 2011-2023)</i> <i>Geschlecht (Männer, Männer und Frauen)</i>	Studienanzahl n=40 (gesamt) n=22 (Pankreaskarzinom) Population n=keine Angabe Untersuchte Endpunkte Risiko für Pankreaskarzinome <u>Inzidenz (n=7 Studien)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied	LoE: 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D1.2: Berufsbedingte Risikofaktoren Limitationen aus der Diskussion der Autoren Wenige Primärstudien untersuchen die berufliche Exposition von Frauen	<u>Inzidenz</u> Kohortenstudien Allen EM et al. Ann Epidemiol. 2015 Bugge MD et al. Scand J Work Environ Health. 2010 Hobbesland A et al. Occup Environ Med. 1999 Hung YP et al. Int J Cancer. 2014 Romundstad P et al. Am J Epidemiol. 2001

³⁷ Risiko für weitere Krebsarten betrachtet, hier nur Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Exposition: Ausschließliche oder überwiegende berufliche Exposition mit Silikaten Inzidenz oder Mortalität von Gastrointestinalen Krebserkrankungen Ausschlusskriterien Exposition: geringe berufliche Exposition mit Silikaten, andere bekannte Karzinogene keine Angaben von Konfidenzintervallen keine Standardisierte Mortalität oder Inzidenz gemessen		<i>Geographische Region (Europa, Asien, Nordamerika)</i> <i>Industriezweige (Gießerei, Bergwerk, Siliziumkarbid, Gemischt)</i>	SIR=1.03 (95% CI 0.86–1.22) Heterogenität: I²=0% (niedrig) <u>Mortalität (n=22 Studien)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied SMR=0.98 (95% CI 0.87–1.10) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Subgruppen-Analysen Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied)	Fokus der Primärstudien meist auf Atemwegserkrankungen Finanzierung National Natural Science Foundation of China Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	Westberg H et al. Int Arch Occup Environ Health. 2013 Mortalität Kohortenstudien Adzersen KH et al. Am J Ind Med. 2003 Berry G et al. Occup Med. 2004 Brown TP et al. Occup Environ Med. 2005 Checkoway H et al. Br J Ind Med. 1993 Checkoway H et al. Am J Epidemiol. 1997 Ciocan C et al. Environ Res. 2022 Gallagher LG et al. Occup Environ Med. 2015 Marinaccio A et al. Occup Environ Med. 2006 Merlo F et al. Epidemiology. 1991 Scarselli A et al. Occup Med. 2011

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
						Sorahan T et al. Occup Environ Med. 1994 Starzyński Z et al. Am J Ind Med. 1996 Sun J et al. Am J Ind Med. 1997 Swaen GMH et al. Occup Environ Med. 1995 Yoon JH et al. PLoS ONE. 2014

Tabelle 30: Evidenztabelle Berufsbedingte Risikofaktoren (Systematische Reviews)

A2: Diagnostik (Leitliniensynopse)

A2.1: Empfehlungen zu Symptomen

Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
NICE 2023 (suspected cancer) [41]			
Pancreatic cancer			
1.2.4 Refer people using a suspected cancer pathway referral* for pancreatic cancer if they are aged 40 and over and have jaundice. [2015] * Person to receive a diagnosis or ruling out of cancer within 28 days of being referred urgently by their GP for suspected cancer.	Strong	n.a.	Collins, G.S. et al. British Journal of General Practice, 2013 Hallisey, M.T. et al. British Medical Journal, 1990
1.2.5 Consider an urgent*, direct access CT scan (to be done within 2 weeks), or an urgent ultrasound scan if CT is not available, to assess for pancreatic cancer in people aged 60 and over with weight loss and any of the following: • diarrhoea • back pain • abdominal pain • nausea • vomiting • constipation • new-onset diabetes. [2015] * Person to receive a diagnosis or ruling out of cancer within 28 days of being referred urgently by their GP for suspected cancer.	Weak	n.a.	Hippisley-Cox, J. et al. British Journal of General Practice, 2012 Mahadeva, S. et al. Gut, 2008. Muris, J. W. et al. British Journal of General Practice, 1995 Stapley, S. et al. British Journal of Cancer, 2012 Tosetti, C. et al. Digestive and Liver Disease, 2010
Symptoms of concern in adults			
1.13.2 For people with unexplained weight loss, which is a symptom of several cancers including colorectal, gastro-oesophageal, lung, prostate, pancreatic and urological cancer: • carry out an assessment for additional symptoms, signs or findings that may help to clarify which cancer is most likely and • offer urgent* investigation or a suspected cancer pathway referral. [2015]	Strong	n.a.	Collins, G.S. et al. British Journal of General Practice 2013

Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
* Person to receive a diagnosis or ruling out of cancer within 28 days of being referred urgently by their GP for suspected cancer.			Hallissey, M.T. et al. British Medical Journal 1990. Hippisley-Cox, J. et al. British Journal of General Practice 2012
1.13.3 For people with unexplained appetite loss, which is a symptom of several cancers including lung, oesophageal, stomach, colorectal, pancreatic, bladder and renal cancer: • carry out an assessment for additional symptoms, signs or findings that may help to clarify which cancer is most likely and • offer urgent* investigation or a suspected cancer pathway referral. [2015] * Person to receive a diagnosis or ruling out of cancer within 28 days of being referred urgently by their GP for suspected cancer.	Strong	n.a.	Mahadeva, S. et al. Gut, 2008. Muris, J. W. et al. British Journal of General Practice 1995 Stapley, S. et al. British Journal of Cancer, 2012 Tosetti, C. et al. Digestive and Liver Disease, 2010
ESMO 2023 (keine Empfehlung, Aussagen im Hintergrundtext der Leitlinie) [39]			
Common presenting symptoms of PC include jaundice (head tumours), abdominal pain, weight loss, steatorrhoea and new onset or worsening of pre-existing diabetes.			
NCCN 2024 (keine Empfehlung, Aussagen im Hintergrundtext der Leitlinie) [40]			
The presenting symptoms of this disease can include weight loss, jaundice, floating stools, pain, dyspepsia, nausea, vomiting, and occasionally pancreatitis; however, no early warning signs of pancreatic cancer have been established. As previously noted, sudden onset of adult type 2 diabetes in patients 50 years or older may be linked to a new diagnosis of pancreatic cancer; patients with long-standing diabetes may also develop pancreatic cancer. Thus, pancreatic carcinoma should be considered in diabetic patients with unusual manifestations, such as abdominal symptoms and continuous weight loss.			
Abkürzungen: GoR=Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE=Level of Evidence (Evidenzlevel), n.a.=nicht angegeben,			

Tabelle 31: Leitlinien-Synopse Symptome

A2.2: Allgemeine Empfehlungen diagnostische Maßnahmen

Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
ASCO 2020 [37]			
Recommendation 1.3. The goals of care (to include a discussion of an advance directive), patient preferences, and support systems should be discussed with every patient with metastatic pancreatic cancer and his or her caregivers (Type: evidence based, benefits outweigh harms)	Strong	Intermediate	Keine Literatur
Recommendation 1.4. Multidisciplinary collaboration to formulate treatment and care plans and disease management for patients with metastatic pancreatic cancer should be the standard of care (Type: evidence based; benefits outweigh harms).	Strong	Intermediate	36. Pawlik TM et al. Ann Surg Oncol, 2008
Recommendation 1.6. Every patient with pancreatic cancer should be offered information about clinical trials, which include therapeutic trials in all lines of treatment as well as palliative care, biorepository/biomarker, and observational studies (Type: informal consensus, benefits outweigh harms).	Strong	Intermediate	37. Hoos WA et al. J Clin Oncol, 2013
NICE 2018 [36]			
Review question: Does referral of all adults with suspected pancreatic cancer to a specialist MDT for review improve patient management and outcomes?			
19. A specialist pancreatic cancer multidisciplinary team should decide what care is needed, and involve the person with suspected or confirmed pancreatic cancer in the decision. Care should be delivered in partnership with local cancer units.	Strong	n.a.	Keine Literatur
ESMO 2023 [39]			
All patients with localised disease should have imaging reviewed at an MDTB with experts in pancreas imaging, pancreas surgery and oncology	A	III	Keine Literatur
Patients with family history and high-risk individuals should undergo genetic counselling	A	III	Keine Literatur
Imaging should be carried out in the 4 weeks before starting treatment	A	III	Keine Literatur
NCCN 2024 [40]			
Decisions about diagnostic management and resectability should involve multidisciplinary consultation at a high-volume center with reference to appropriate high-quality imaging studies to evaluate the extent of disease.	2A	n.a.	Keine Literatur
High-quality dedicated imaging of the pancreas should be performed at presentation (even if standard CT imaging is already available), preferably within 4 weeks of surgery, and following neoadjuvant treatment to provide adequate staging and assessment of resectability status. Imaging should be done prior to stenting, when possible.	2A	n.a.	143. Raman SP et al. AJR Am J Roentgenol 2015

Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
The decision regarding resectability status should be made by consensus at multidisciplinary meetings/discussions following the acquisition of dedicated pancreatic imaging including complete staging. Use of a radiology staging reporting template is preferred to ensure complete assessment and reporting of all imaging criteria essential for optimal staging, which will improve the decision-making process.	2A	n.a.	Keine Literatur
Abkürzungen: GoR=Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE=Level of Evidence (Evidenzlevel), MDT=Multidisciplinary teamMDTB=multidisciplinary tumor board, n.a.=nicht angegeben			

Tabelle 32: Leitlinien-Synopse Allgemeine Empfehlungen zur Diagnostik

A2.3: Empfehlungen zu konkreten diagnostischen Maßnahmen

A2.3.1: ASCO 2019/2020

Fazit/Empfehlung	GoR*	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
ASCO 2020 [37]			
Initial Assessment			
Recommendation 1.1. A multiphase computed tomography scan of the chest, abdomen, and pelvis should be performed to assess the extent of disease. Other staging studies should be performed only as dictated by symptoms (Type: evidence based, benefits outweigh harms).	Strong	Intermediate	Keine Literatur
Recommendation 1.2. The baseline performance status (PS), symptom burden, and comorbidity profile of a patient with metastatic pancreatic cancer should be evaluated carefully (Type: evidence based, benefits outweigh harms).	Strong	Intermediate	Keine Literatur
Recommendation 1.5. Early testing for actionable genomic alterations is recommended for patients who are likely to be potential candidates for additional treatment after first-line therapy. Both germline and tumor (somatic) testing are recommended. This includes testing for microsatellite instability/mismatch repair deficiency, BRCA mutations (excluding variants of unknown significance), and NTRK gene fusions. Results of testing can lead to therapies, such as poly (ADPribose) polymerase inhibitors, programmed death-1 checkpoint inhibitor therapy, TRK fusion inhibitors, and clinical trials of targeted therapies. Genomic testing is recommended as part of an initial assessment to ensure that	Strong	n.a.	10. Stoffel EM et al. J Clin Oncol 2019

Fazit/Empfehlung	GoR*	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
the results of testing are available at the time of treatment decision where applicable after first-line therapy (see 3. Treatment Options After First-Line Therapy; Type: informal consensus). <i>Qualifying statement. The decision to test for actionable genomic alterations should involve a discussion between the patient and physician regarding the frequency of actionable findings, treatment implications of testing results, and genetic counseling related to germline testing. ASCO has previously developed a provisional clinical opinion on Evaluating Susceptibility to Pancreatic Cancer that contains recommendations for germline genetic testing.</i>			
ASCO 2019 [38]			
Which individuals should undergo genetic testing for predisposition to pancreatic cancer?			
PCO 2.1 All patients diagnosed with pancreatic adenocarcinoma should undergo assessment of risk for hereditary syndromes known to be associated with an increased risk for pancreatic adenocarcinoma (Table 1). Assessment of risk includes obtaining a personal cancer history and family history of cancers in first- and second-degree relatives. However, recent data demonstrate that many individuals who develop pancreatic cancer in the setting of genetic predisposition lack clinical features or family cancer history typically associated with the corresponding hereditary syndrome. Therefore, germline genetic testing may be discussed with patients with personal history of pancreatic cancer, even if family history is unremarkable (Type: informal consensus; benefits outweigh harms).	Strong	n.a.	2. Canto MI et al. Gut, 2013 8. Dudley B et al. Cancer 2018 12. Grant RC et al. Gastroenterology, 2015 21. Salo-Mullen EE et al. Cancer, 2015 30. Shindo K et al. J Clin Oncol, 2017 42. Yurgelun MB et al. Genet Med 44. Lucas AL et al. Cancer, 2014 45. Johns AL et al. Genome 2017 46. Holter S et al. J Clin Oncol, 2015 48. Klein AP Mol Carcinog, 2012 49. Lowery MA et al. J Natl Cancer Inst 50. Hu C et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016
PCO 2.2 An individual with a cancer diagnosis is often the best candidate in whom to initiate genetic testing and has the highest likelihood of an informative test result; however, if a cancer-affected individual is not available, testing may be performed in a pancreatic cancer-unaffected individual following genetic risk assessment, with the understanding that a negative test result is considered clinically uninformative. The following cancer-unaffected individuals should be offered genetic risk evaluation: • Members of families with an identified pathogenic cancer susceptibility gene variant • Pancreatic cancer-unaffected individuals from families that meet criteria for genetic evaluation for known hereditary syndromes that are linked to pancreatic cancer • Pancreatic cancer-unaffected individuals from families that meet criteria for familial pancreatic cancer, as outlined in PCO 1.2 (Type: informal consensus; benefits outweigh harms)	Strong	n.a.	Keine Literatur

Fazit/Empfehlung	GoR*	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
PCO 2.3 Genetic testing in a patient with pancreatic cancer may confirm the diagnosis of a hereditary cancer syndrome and inform management of at-risk family members. Given the possibility that certain germline variants could potentially be used to guide therapeutic decision making and the limited prognosis of many patients with pancreatic cancer, the Expert Panel recommends that consideration of germline testing for inherited cancer susceptibility should be performed early in the disease course for patients with pancreatic cancer (Type: informal consensus; relative balance of benefits and harms).	Moderate	n.a.	Keine Literatur
PCO 2.4 Several genes have been linked to risk for pancreatic cancer (Table 1). Unless a genetic diagnosis has previously been confirmed in a family member, germline genetic testing should be performed using a multigene panel that includes the genes listed in Table 1. A finding of a pathogenic or likely pathogenic germline variant can confer increased risks of cancers beyond the pancreas for the probands and their families; finding a germline variant of uncertain significance is not considered to be causative of increased cancer susceptibility (Type: informal consensus; benefits outweigh harms).	Strong	n.a.	47. Robson ME et al: J Clin Oncol, 2015 51. Richards S et al. Genet Med, 2015

Gene	Syndrome	PC Risk (%)
APC	Familial adenomatous polyposis	1-5
ATM	Ataxia telangiectasia (biallelic) ³⁸	1-5
BRCA2	Hereditary breast ovarian cancer syndrome	5-10
BRCA1	Hereditary breast ovarian cancer syndrome	2
CDKN2A	Familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM)	10-30
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	Lynch syndrome	5-10
PALB2		5-10
STK11	Peutz Jeghers syndrome	10-30
TP53	Li Fraumeni syndrome	Not defined

Table 1 (Originalpublikation, Auszug)

*

Strength of Recommendation	Definition
Strong	In recommendations for an intervention , the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects. In recommendations against an intervention , the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects. All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention.

³⁸ Biallelic ATM mutation carriers have ataxia telangiectasia, but a single ATM mutation is associated with increased risk for pancreatic cancer

Fazit/Empfehlung		GoR*	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
Conditional/Weak ³⁹				In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists. In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists. Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not.
Table 2 GoR (Originalpublikation)				
Abkürzungen: GoR=Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE=Level of Evidence (Evidenzlevel), n.a.=nicht angegeben, PC=Pancreatic Cancer				

Tabelle 33: Leitlinien-Empfehlungen diagnostische Maßnahmen ASCO 2019/2020

A2.3.2: Korean clinical practice guideline for pancreatic cancer 2021

Fazit/Empfehlung		GoR***	LoE***	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
Korean clinical practice guideline for pancreatic cancer, 2021 [35]				
KQ 1: In patients with suspected pancreatic cancer, is the dedicated pancreas protocol CT (pancreas CT) superior to transabdominal US in the detection of pancreatic cancer?				
Recommendation 1: In patients with suspected pancreatic cancer, pancreas CT is recommended to detect pancreatic cancer.		Strong	Low	[12] Minniti S et al. J Clin Ultrasound, 2003 [13] Hua YP et al. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2009 [14] Bipat S et al. J Comput Assist Tomogr, 2005 [15] Fishman EK et al. Pancreatology, 2001 [16] Al-Hawary MM et al. Gastroenterology, 2014
KQ 2-1: Is pancreatobiliary MRI with magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) useful in patients with clinically suspected pancreatic cancer without a definite lesion in pancreas CT?				

³⁹ The Label "Weak" was previously used to label these recommendations. This term has now been replaced by "Conditional". Both labels have the same definition in the context of ASCO strength of recommendation.

Fazit/Empfehlung	GoR ^{***}	LoE ^{***}	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
Recommendation 2-1: Pancreatobiliary MRI with MRCP (pancreas MRI) could be considered in patients with suspected pancreatic cancer but with indefinite localized lesions in pancreas CT.	Conditional	Low	[17] Kim JH et al. Radiology, 2010 [18] Park HJ et al. Clin Radiol, 2017
KQ 2-2: Is pancreas MRI useful in the differential diagnosis of pancreatic lesions identified in pancreas CT?			
Recommendation 2-2: Pancreas MRI could be considered when differential diagnosis is required for pancreatic lesions noted in pancreas CT.	Conditional	Moderate	[19] Andersson M et al. Acta Radiol, 2005 [20] Kauhanen SP et al. Ann Surg, 2009 [21] Ichikawa T et al. Radiology, 2001 [22] Muhi A et al. J Magn Reson Imag, 2012 [23] Naitoh I et al. Scand J Gastroenterol, 2012 [24] Sun GF et al. World J Gastroenterol, 2013
KQ 2-3: Is MRI performed in addition to CT useful in the diagnosis of liver metastasis?			
Recommendation 2-3: MRI is recommended if liver metastasis is suspected, but unclear in pancreas CT.	Strong	Moderate	[25] Jeon SK et al. Eur Radiol, 2018 [26] Kim HW et al. Surgery, 2017 [27] Motosugi U et al. Radiology, 2011 [28] Park HS et al. J Magn Reson Imag, 2009 [29] Hong SB et al. J Magn Reson Imag, 2020 [30] Marion-Audibert AM et al. Am J Roentgenol, 2018
KQ 3: Is chest CT necessary to detect lung metastasis in patients with pancreatic cancer?			
Recommendation 3. Chest CT could be considered to determine the stage and treatment plan in patients with pancreatic cancer.	Conditional	Low	[31] Nordback I et al. Scand J Gastroenterol, 2004 [32] Pappas SG et al. HPB, 2014 [33] Mehtsun WT et al. Ann Surg Oncol, 2018 [34] Poruk KEP et al. J Gastrointest Surg, 2015
KQ 4-1: Is F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT recommended for initial staging in patients with pancreatic cancer?			
Recommendation 4-1. PET/CT is recommended to determine the stage and treatment plan in patients with localized or suspected metastatic pancreatic cancer.	Strong	Moderate	[35] Lee JW et al. Diagnostics, 2020 [36] Ghaneh P et al. Health Technol Assess, 2018 [37] Heinrich S et al. Ann Surg, 2005 [38] Santhosh S et al. Ann Nucl Med, 2017 [39] Wang XY et al. Hepato-Gastroenterology, 2014
KQ 4-2: Is FDG-PET/CT useful when recurrence is suspected in patients with pancreatic cancer?			
Recommendation 4-2. PET/CT could be considered for the diagnosis of recurrence and defining the extent of disease when recurrence is suspected in patients with pancreatic cancer.	Conditional	Low	[40] El-Kholy E et al. J Nucl Med, 2019 [41] Jung W et al. HPB, 2016 [42] Kitajima K et al. Mol Imag Biol, 2010

Fazit/Empfehlung	GoR ^{***}	LoE ^{***}	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
			[43] Rayamajhi S et al. Abdom Radiol (NY), 2018
KQ 5: Is EUS and EUS-FNA/B useful for the diagnosis of solid pancreatic lesions?			
Recommendation 5-1: EUS could be considered in patients with suspected pancreatic cancer but unclear in pancreas CT or MRI.	Conditional	Moderate	[44] Toft J et al. Eur J Radiol, 2017 [45] Yang Y et al. Sci Rep, 2016 [46] Adler DG et al. Gastrointest Endosc, 2005
Recommendation 5-2: EUS-FNA/B is recommended in patients with solid pancreatic lesions in pancreas CT or MRI when pathological confirmation is needed.	Strong	Moderate	
KQ 8: Is staging laparoscopy routinely indicated in RPC?			
Recommendation 8: Staging laparoscopy could be considered selectively before laparotomy in patients with RPC.	Conditional	Low	[55] Sell NM et al. Ann Surg Oncol, 2018 [56] Schnelldorfer T et al. J Am Coll Surg, 2014 [57] Ta R et al. Dig Surg, 2019 [58] De Rosa A et al. HPB, 2016 [59] Pisters PW et al. Br J Surg, 2001

Level	Explanation
High	Study design: (Intervention) Results from randomized controlled trials or comparative designed observational studies. (Diagnosis) Results from randomized controlled trials or diagnostic accuracy tests with a cross-sectional cohort design. Considerations: There are no concerns regarding the methodological assessment or the consistency or precision of the results. The certainty of evidence is high for the synthesized results.
Moderate	Study design: (Intervention) Results from randomized controlled trials or comparative designed observational studies. (Diagnosis) Results from randomized controlled trials or diagnostic accuracy tests with a cross-sectional cohort design. Considerations: There are minor concerns regarding the methodological assessment or the consistency or precision of the results. The certainty of evidence is moderate for the synthesized results.
Low	Study design: (Intervention) Results from observational studies with or without comparison groups. (Diagnosis) Results from diagnostic accuracy tests with a case-controlled design. Considerations: There are serious concerns regarding the methodological assessment or the consistency or precision of the results. The certainty of evidence is low for the synthesized results.

Fazit/Empfehlung	GoR ^{***}	LoE ^{***}	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
------------------	--------------------	--------------------	--

Very Low	Study design: (Intervention) Results from observational studies without comparison groups or experts' opinion. (Diagnosis) Results from accuracy tests with a case-controlled design. Considerations: There are very serious concerns regarding the methodological assessment or the consistency or precision of the results. The certainty of evidence is very low for the synthesized results.		
----------	--	--	--

Table 1 LoE (Originalpublikation)

Strength of Recommendation	Explanation
Strong	The intervention/diagnostic test can be strongly recommended in most clinical practice, considering greater benefit than harm, evidence level, value and preference, and resources.
Conditional recommendation	The intervention/diagnostic test can be conditionally recommended in clinical practice, considering the balance of benefit and harm, evidence level, value and preference, and resources.
Not recommended	The harm caused by the intervention/diagnostic test may be greater than its benefits. Moreover, considering evidence level, value and preference, and resources, the intervention should not be recommended.
Inconclusive	It is not possible to determine the strength and direction of recommendation because of a very low or insufficient evidence level, uncertain or variable balance of benefit and harm, value and preference, and resources.

Table 2 GoR (Originalpublikation)

Abkürzungen: GoR=Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE=Level of Evidence (Evidenzlevel), n.a.=nicht angegeben,

Tabelle 34: Leitlinien-Empfehlungen diagnostische Maßnahmen Korean CPG 2021

A2.3.3 NICE 2018

Fazit/Empfehlung	GoR ^{***}	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
------------------	--------------------	-----	--

NICE 2018 [36]

Review question: What is the most effective diagnostic pathway (imaging +/-CA 19-9, biopsy (cytology or histology)) for adults with suspected pancreatic cancer in secondary care who have jaundice?

Fazit/Empfehlung	GoR***	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
1. For people with obstructive jaundice and suspected pancreatic cancer, offer a pancreatic protocol CT scan before draining the bile duct.	Strong	Moderate–very low	Agarwal B. et al. American Journal of Gastroenterology, 2004 Ghaneh P et al. Health Technology Assessment, 2018 Kim JJ et al. Digestive diseases and sciences, 2015 Oppong K et al. Journal of the Pancreas, 2010 Ross WA et al. Gastrointestinal endoscopy, 2008 Tummala P et al. Journal of clinical gastroenterology, 2013
2. If the diagnosis is still unclear, offer fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/CT (FDG-PET/CT) and/or endoscopic ultrasound (EUS) with EUS- guided tissue sampling.	Strong		
3. Take a biliary brushing for cytology if: • endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is being used to relieve the biliary obstruction and • there is no tissue diagnosis.	Strong		
Review question: What is the most effective diagnostic pathway (imaging +/-CA 19–9, biopsy (cytology or histology)) for adults with suspected pancreatic cancer in secondary care who do not have jaundice but have a pancreatic abnormality on imaging?			
4. Offer a pancreatic protocol CT scan to people with pancreatic abnormalities but no jaundice.	Strong	High–very low	Bang JY et al. Gastrointestinal Endoscopy, 2012 Bournet B et al. Journal of Clinical Gastroenterology, 2015 Bournet B et al. Endoscopy, 2009 Fabbri C et al. Digestive and Liver Disease, 2011 Fritscher-Ravens A et al. The American Journal of Gastroenterology, 2002 Ghaneh P et al. Health Technology Assessment, 2018 Harewood GC et al. The American Journal of Gastroenterology, 2002 Hikichi T et al. Journal of Gastroenterology, 2009 Iglesias-Garcia J et al. World Journal of Gastroenterology, 2007 Kliment M et al. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2010 Krishna NB et al. Pancreas, 2009 Lee YN et al. Endoscopy, 2014 Mishra G et al. Gastrointestinal Endoscopy, 2006 Ramesh J et al. Pancreas, 2015 Seicean A et al. Journal of Gastrointestinal Liver Disease, 2016 Strand DS et al. Diagnostic Cytopathology, 2014 Tamm EP et al. Abdominal Imaging, 2007
5. If the diagnosis is still unclear, offer fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/CT (FDG-PET/CT) and/or EUS with EUS-guided tissue sampling.	Strong		
6. If cytological or histological samples are needed, offer EUS with EUS-guided tissue sampling.	Strong		

Fazit/Empfehlung	GoR***	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
			Touchefeu Y et al. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2009 Wakatsuki T et al. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2005 Wittmann J et al. Cytopathology, 2006 Yang RY et al. Clinical Imaging, 2015 Yusuf TE et al. Endoscopy, 2009
Review question: In adults with a pancreatic cyst, what is the diagnostic pathway to identify the cyst(s) at high risk of pancreatic malignancy?			
7. Offer a pancreatic protocol CT scan or magnetic resonance cholangiopancreatography (MRI-MRCP) to people with pancreatic cysts. If more information is needed after one of these tests, offer the other one.	Strong	Moderate-very low	Ardengh JC et al. World Journal of Gastroenterology, 2007 Brugge WR et al. Gastroenterology, 2004 Cao S et al. PLoS One, 2016 Cizginer S et al. Pancreas, 2011 Frossard JL et al. American Journal of Gastroenterology, 2003 Gaddam S et al. Gastrointestinal Endoscopy, 2015 Gerke H et al. Digestive and Liver Disease, 2006 Ghaneh P et al. Health Technology Assessment, 2018 Hirono S et al. Annals of Surgery, 2012 Jang KM et al. American Journal of Roentgenology, 2014 Jin DX et al. Journal of Pancreas, 2015 Kamata K et al. Endoscopy, 2016 Kim JH et al. European Journal of Radiology, 2012 Kim SH et al. Radiology, 2015 Lee HJ et al. Clinical Radiology, 2011 Linder JD et al. Gastrointestinal Endoscopy, 2006 Moris M et al. Pancreas, 2016 Nagashio Y et al. Pancreatology, 2014 Nara S et al. Pancreas, 2009 Oh HC et al. Digestive Diseases and Sciences, 2014 Oppong KW et al. Pancreatology, 2015 Othman MO et al. Digestive and Liver Disease, 2012 Pais SA et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2007 Park WG et al. Pancreas, 2011
8. Refer people with any of these high-risk features for resection: - obstructive jaundice with cystic lesions in the head of the pancreas - enhancing solid component in the cyst - a main pancreatic duct that is 10 mm diameter or larger.	Strong		
9. Offer EUS after CT and MRI-MRCP if more information on the likelihood of malignancy is needed, or if it is not clear whether surgery is needed.	Strong		
10. Consider fine-needle aspiration during EUS if more information on the likelihood of malignancy is needed.	Weak		
11. When using fine-needle aspiration, perform carcinoembryonic antigen (CEA) assay in addition to cytology if there is sufficient sample.	Strong		
12. For people with cysts that are thought to be malignant, follow the recommendations on staging.	Strong		

Fazit/Empfehlung	GoR***	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
			Pitman MB et al. Cancer Cytopathology, 2010 Pitman MB et al. Cancer Cytopathology, 2013 Smith AL et al. Cancer Cytopathology, 2016 Song SJ et al. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2007 Sperti C et al. Annals of Surgery, 2001 Sperti C et al. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2005 Takanami K et al. Annals of Nuclear Medicine, 2011 Talar-Wojnarowska R et al. Oncology Letters, 2013 Wu H et al. Hepatogastroenterology, 2007 Zhang S et al. Cytopathology, 2010 Zhu H et al. Digestive Endoscopy, 2017
Review question: What is the most effective monitoring protocol for adults with an inherited high risk of pancreatic cancer in secondary care to ensure early diagnosis?			
13. Ask people with pancreatic cancer if any of their first-degree relatives has had it. Address any concerns the person has about inherited risk.	Strong	Low-very low	Al-Sukhni W et al. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2012 Bartsch DK et al. Gut, 2016 Canto MI et al. Hepatology, 2016 Canto MI et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2004 Canto, MI et al. Gut, 2013 Canto MI et al. Gastroenterology, 2012 Chang MC et al. American Journal of Cancer Research, 2017 Del Chiaro M et al. JAMA Surgery, 2015 Harinck F et al. Gut, 2016 Kimmey MB et al. Gastrointestinal Endoscopy, 2002 Konings IC et al. Psycho-Oncology, 2015 Ludwig E et al. The American Journal of Gastroenterology, 2011 Nicholson JA et al. Pancreas, 2015 Poley JW et al. The American Journal of Gastroenterology, 2009 Potjer TP et al. Clinical Cancer Research, 2013 Sud A et al. Pancreas, 2014 Vasen H et al. Journal of Clinical Oncology, 2016 Verna EC et al. Clinical Cancer Research, 2010 Zubarik R et al. Gastrointestinal Endoscopy, 2011
14. Offer surveillance for pancreatic cancer to people with: - hereditary pancreatitis and a PRSS1 mutation - BRCA1, BRCA2, PALB2, or CDKN2A (p16) mutations, and one or more first-degree relatives with pancreatic cancer Peutz-Jeghers syndrome.	Strong		
15. Consider surveillance for pancreatic cancer for people with: 2 or more first-degree relatives with pancreatic cancer, across 2 or more generations - Lynch syndrome (mismatch repair gene [MLH1, MSH2, MSH6, or PMS2] mutations) and any first-degree relatives with pancreatic cancer.	Weak		
16. Consider an MRI-MRCP or EUS for pancreatic cancer surveillance in people without hereditary pancreatitis.	Weak		
17. Consider a pancreatic protocol CT scan for pancreatic cancer surveillance in people with hereditary pancreatitis and a PRSS1 mutation.	Weak		
18. Do not offer EUS to detect pancreatic cancer in people with hereditary pancreatitis.	Strong		

Fazit/Empfehlung	GoR***	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
Review question: What is the most effective investigative pathway for staging adults with newly diagnosed pancreatic cancer or a non-definitive diagnostic result as resectable, borderline resectable, locally advanced or metastatic disease?			
20. For people with newly diagnosed pancreatic cancer who have not had a pancreatic protocol CT scan, offer a pancreatic protocol CT scan that includes the chest, abdomen and pelvis.	Strong	High-very low	Connor S et al. Digestive Surgery, 2005 DeWitt J et al. Annals of Internal Medicine, 2004 Doucas H et al. Surgical Endoscopy, 2007 Fang CH et al. Pancreatology, 2012 Farma JM et al. Annals of Surgical Oncology, 2008 Fischer U et al. HPB, 2002 Furukawa H et al. Archives of Surgery, 2008 Ghaneh P et al. Health Technology Assessment, 2018 Imbriaco M et al. American Journal of Roentgenology, 2005 Klauss M et al. Pancreatology, 2008 Klek S et al. Acta Chirurgica Belgica, 2004 Koelblinger C et al. Radiology, 2011 Kwon AH et al. Endoscopy, 2002 Lemke AJ et al. Journal of Nuclear Medicine, 2004 Liu RC et al. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques, 2005 Maithel SK et al. Annals of Surgical Oncology, 2008 Maluf-Filho F et al. Pancreatology, 2004 Mansfield SD et al. British Journal of Surgery, 2008 Minniti S et al. Journal of Clinical Ultrasound, 2003 Morris S et al. BMC Gastroenterology, 2015 Phoa SS et al. Journal of Surgical Oncology, 2005 Roche CJ et al. American Journal of Roentgenology, 2003 Schachter PP et al. Archives of Surgery, 2000 Shah D et al. Journal of Surgical Research, 2008 Shami VM et al. Pancreas, 2011 Soriano A et al. The American Journal of Gastroenterology, 2004 Taylor AM et al. British Journal of Surgery, 2001
21. Offer fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/CT (FDG-PET/CT) to people with localised disease on CT who will be having cancer treatment (surgery, radiotherapy or systemic therapy).	Strong		
22. If more information is needed to decide the person's clinical management, consider one or more of the following: • MRI, for suspected liver metastases • endoscopic ultrasound, if more information is needed for tumour and node staging • laparoscopy with laparoscopic ultrasound, for suspected small-volume peritoneal and/or liver metastases if resectional surgery is a possibility.	Weak		

Fazit/Empfehlung	GoR***	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
			Tellez-Avila FI et al. Pancreas, 2012 White RR et al. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2011 Yoneyama T et al. European Journal of Radiology, 2014
*** Reflect the strength of the recommendation https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/interpreting-the-evidence-and-writing-the-guideline#strength-of-recommendations In 'strong' recommendations (see the section on strength of recommendations) for actions that should (or should not) be offered, use directive language such as 'offer' (or 'do not offer'), 'advise', or 'ask about'. In keeping with the principles of shared decision making, people may choose whether or not to accept what they are offered or advised. If there is a closer balance between benefits and harms (activities or interventions that could be used), use 'consider' to reflect that the recommendation is 'weak'. Abkürzungen: GoR=Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE=Level of Evidence (Evidenzlevel), n.a.=nicht angegeben,			

Tabelle 35: Leitlinien-Empfehlungen diagnostische Maßnahmen NICE 2018

A2.3.4: ESMO 2023

Fazit/Empfehlung	GoR****	LoE****	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
ESMO 2023 [39]			
Bildgebung			
Multiphasic contrast-enhanced thoracic-abdominal and pelvic CT, including late arterial phase and portal venous phase, should be used as the first-line imaging modality for suspected PC	A	III	13. Zins M et al. Radiology, 2018 14. Fukukura Y et al. AJR Am J Roentgenol., 2021
It is recommended that, in case of jaundice due to an obstructive head PC, imaging should be carried out before biliary drainage or stenting.	A	IV	15. Hong SB et al. J Magn Reson Imaging., 2019 16. Al-Hawary MM et al. Gastroenterology, 2014
Abdominal MRI may be used when CT cannot be carried out, is inconclusive or for pancreatic cystic lesions	C	IV	17. Dimarco M et al. Abdom Radiol, 2019 18. Wu L-M et al. J Gastroenterol Hepatol, 2012
in this case chest CT is mandatory	A	III	19. Wang L et al. Int J Surg, 2017
Dedicated imaging protocols are suggested.	B	IV	20. Callery MP et al. Ann Surg Oncol, 2009

Fazit/Empfehlung	GoR****	LoE****	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
Comprehensive analysis of imaging findings should be incorporated in standardised reporting templates.	A	IV	21. Ta R et al. Dig Surg, 2018 22. Tsuchida H et al. Surgery, 2019
PET/CT is not recommended for diagnosis of primary tumours	D	III	
butmay be useful for staging localised tumours and in cases where the presence of distantmetastases is uncertain (doubtful imaging or high CA 19-9)	B	III	
Hepatic MRI is recommended before surgery to confirm the absence of small liver metastases	B	III	
Cytology or biopsy proof of PC should be obtained before initiation of ChT in localised disease, preferably by EUS guidance	A	III	
Molekularbiologie			
Patients with family history and high-risk individuals should undergo genetic counselling	A	III	27. Aung KL et al. Clin Cancer Res, 2018 28. Mosele F et al. Ann Oncol, 2020 29. Philip PA et al. Clin Cancer Res, 2022 30. Isaji S et al. Pancreatology, 2018
KRAS and BRCA testing are generally recommended	B	IV	
If a KRAS-wt tumour is identified with next-generation sequencing, additional profiling can be carried out to evaluate for rare, potentially actionable findings	B	IV	
For patients with metastatic PC and KRAS-wt tumours, microsatellite instability (MSI) status, NTRK fusion status and other rare fusions should be assessed	B	III	
If multigene sequencing is not carried out, MSI and NTRK fusions can be detected using standard methods	B	IV	
CA 19-9 can be used as a serum marker to measure disease burden and potentially guide treatment decisions	B	III	

Level	Explanation		
I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity		
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity		
III	Prospective cohort studies		
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies		

Fazit/Empfehlung		GoR****	LoE****	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
V	Studies without control group, case reports, expert opinions			
Table LoE (Originalpublikation)				
Strength of Recommendation	Explanation			
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended			
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended			
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional			
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended			
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended			
Table GoR (Originalpublikation)				
Abkürzungen: GoR=Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE=Level of Evidence (Evidenzlevel), n.a.=nicht angegeben,				

Tabelle 36: Leitlinien-Empfehlungen diagnostische Maßnahmen ESMO 2023

A2.3.5: NCCN 2024

Fazit/Empfehlung	GoR*****	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
NCCN 2024 [40]			
Imaging with contrast as appropriate for disease management (unless contraindicated).	2A	n.a.	Keine Literatur
Imaging should include dedicated pancreatic CT of abdomen (preferred) or MRI with contrast. Multidetector CT (MDCT) angiography, performed by acquiring thin, preferably sub-millimeter, axial sections using a dual-phase pancreatic protocol, with images obtained in the pancreatic and portal venous phase of contrast enhancement, is the preferred imaging tool for dedicated pancreatic imaging.a Scan coverage can be extended to cover the chest and pelvis for complete staging as per institutional preferences. Multiplanar reconstruction is preferred as it allows precise visualization of the relationship of the primary tumor to the mesenteric vasculature as well as detection of subcentimeter metastatic deposits.	2A	n.a.	143. Raman SP et al. AJR Am J Roentgenol, 2015
MRI is most commonly used as a problem-solving tool, particularly for characterization of CT-indeterminate liver lesions and when suspected pancreatic tumors are not visible on CT or when contrast-enhanced CT cannot be obtained (as in cases with severe allergy to iodinated intravenous [IV] contrast material).	2A	n.a.	129. Callery MP et al. Ann Surg Oncol, 2009 130. Al-Hawary MM et al. Gastroenterology, 2014

Fazit/Empfehlung	GoR****	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
NCCN 2024 [40]			
This preference for using MDCT as the main imaging tool in many hospitals and imaging centers is mainly due to the higher cost and lack of widespread availability of MRI compared to CT.			137. Wong JC et al. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008
The decision regarding resectability status should be made by consensus at multidisciplinary meetings/discussions following the acquisition of dedicated pancreatic imaging including complete staging. Use of a radiology staging reporting template is preferred to ensure complete assessment and reporting of all imaging criteria essential for optimal staging, which will improve the decision-making process.	2A	n.a.	Keine Literatur
PET/CT or PET/MRI scan may be considered after formal pancreatic CT protocol in patients with high risk to detect extra-pancreatic metastases. It is not a substitute for high-quality, contrast-enhanced CT.	2A	n.a.	Keine Literatur
For neoadjuvant therapy, consider PET/CT scan before and after initiation to assess response to systemic therapy and for restaging.	2A	n.a.	159. Farma JM et al. Ann Surg Oncol, 2008 160. Rijkers AP et al. Eur J Surg Oncol, 2014 161. Wang Z et al. World J Gastroenterol, 2013
EUS is not recommended as a routine staging tool. In select cases, EUS may be complementary to CT for staging.	2A	n.a.	Keine Literatur
EUS-guided biopsy is preferable to a CT-guided biopsy in patients with non-metastatic disease because of better diagnostic yield, safety, and potentially lower risk of peritoneal seeding when compared with the percutaneous approach. Biopsy proof of malignancy is not required before surgical resection, and a non-diagnostic biopsy should not delay surgical resection when the clinical suspicion for pancreatic cancer is high.	2A	n.a.	147. Li JH et al. Dig Surg, 2014 148. Agarwal B et al. Am J Gastroenterol, 2004 149. Deerenberg EB et al. Dig Surg, 2011 150. Nawaz H et al. JOP, 2013 151. Wang W et al. Gastrointest Endosc, 2013 152. Inoue K et al. Gastrointest Endosc, 2003
Diagnostic staging laparoscopy to rule out metastases not detected on imaging (especially for body and tail lesions) is used in some institutions prior to surgery or neoadjuvant therapy, or selectively in patients with high risk featuresb and indicators of disseminated disease. Intraoperative ultrasound can be used as a diagnostic adjunct during staging laparoscopy.	2A	n.a.	171. Brugge WR et al. Cytojournal, 2014 172. Micames C et al. Gastrointest Endosc, 2003 173. Okasha HH et al. Endosc Ultrasound, 2013
Positive cytology from washings obtained at laparoscopy or laparotomy is equivalent to M1 disease. If resection has been done for such a patient, the patient should be treated for M1 disease.	2A	n.a.	162. Ahmed SI, et al. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2006 163. Allen VB et al. Cochrane Database Syst Rev, 2013

Fazit/Empfehlung	GoR****	LoE	Evidenz zur Empfehlung (Originalreferenzen aus der Leitlinie)
NCCN 2024 [40]			
			164. Warshaw AL et al. Arch Surg, 1990 165. Velanovich V. Surg Endosc, 2004 166. Andersson R et al. HPB (Oxford), 2004 167. Alexakis N et al. Eur J Surg Oncol, 2014 168. Karachristos A et al. J Gastrointest Surg, 2005 169. White R et al. J Am Coll Surg, 2008
For locally advanced/metastatic disease, the panel recommends serial CT with contrast (routine single portal venous phase or dedicated pancreatic protocol if surgery is still contemplated) or MRI with contrast of known sites of disease to determine therapeutic benefit. However, it is recognized that patients can demonstrate progressive disease clinically without objective radiologic evidence of disease progression.	2A	n.a.	170. Ferrone CR et al. J Gastrointest Surg, 2006
Recent retrospective studies suggest that imaging characteristics may not be a reliable indicator of resectability in borderline resectable and locally advanced patients who have received neoadjuvant therapy.	2A	n.a.	Keine Literatur

Category	Explanation		
1	Based upon high-level evidence (≥1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.		
2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.		
2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus (≥50% but <85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.		
3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.		
All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.			
Table GoR (Originalpublikation)			
Abkürzungen: GoR=Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE=Level of Evidence (Evidenzlevel), n.a.=nicht angegeben,			

Tabelle 37: Leitlinien-Empfehlungen diagnostische Maßnahmen NCCN 2024

A3: Chirurgie

A3.1 Rekonstruktionsverfahren

A3.1.1 Pankreatikojejunostomie (PJ) vs. Pankreatikogastrostomie (PG)

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Cheng et al., 2017 [42] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum bis 02.2017 Recherchequellen Cochrane Library, Medline, Embase, CINAHL, PubMed Referenzlisten aller Primärstudien und Reviews Anfrage bei Autoren OpenGrey (Graue Literatur)	PJ vs. PG	<u>PRIMÄR</u> POPF CR-POPF Mortalität <u>SEKUNDÄR</u> Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen (d) Erneute Operation Morbidität (gesamt) Postoperative Blutungen Intraabdominaler Abszess Lebensqualität (emotionale und	Studienanzahl n=10 (gesamt) Population n=1.629 (gesamt) n=803 (PJ) vs.826 (PG) Untersuchte Endpunkte⁴¹ POPF (n=9 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 1,19 (95% CI: 0,88-1,62) Heterogenität: I ² =51,6% (hoch) CR-POPF (Grad B/C) (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	LoE 1* * Keine Abwertung aufgrund des Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: • Ätiologie • Operationstechniken Unzureichende Daten (nicht alle prädefinierten Subgruppen-Analysen konnten durchgeführt werden) Geringe Studienanzahl (Funnel-Plot-Analyse zur Überprüfung des	RCTs Bassi C et al. Annals of Surgery 2005 Duffas JP et al. American Journal of Surgery 2005 El Nakeeb A et al. HPB 2014 Fernández-Cruz L et al. Annals of Surgery 2008 Figueras J et al. British Journal of Surgery 2013 Grendar J et al. Canadian Journal of Surgery. 2015 Keck T et al. Annals of Surgery 2016 Topal B et al. Lancet Oncology 2013

⁴¹ Bei Subgruppen-Analysen nur Ergebnisse mit mehr als 1 Studie in Meta-Analyse extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Studienregister Einschluss-kriterien Studiendesign: RCT Im Volltext verfügbar Population: Erwachsene mit PD unabhängig der zugrundeliegenden Erkrankung Interventionen: PJ, PG Endpunkte (siehe Spalte) Ausschluss-kriterien Cross-over und Cluster-randomisierte Studien		soziale Funktionen)⁴⁰ Kostenanalyse <i>Subgruppen-Analysen (jeweils für POPF, CR-POPF und Mortalität)</i> <i>Geographische Region (Westliche Länder, Östliche Länder)</i> <i>PJ-Technik (Duct-to-mucosa, end-to-end oder end-to-side)</i> <i>PG-Technik (single-layer, double-layer)</i> <i>Risiko für POPF (hoch, niedrig, hoch und niedrig)</i>	RR: 1,51 (95% CI: 0,92-2,47) Heterogenität: I²=60,09% (hoch) Mortalität (n=10 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,84 (95% CI: 0,53-1,34) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (d) (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: 1,04 (95% CI: (-1,18)-3,27) Heterogenität: I²=93,24% (hoch) Erneute Operation (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 1,18 (95% CI: 0,86-1,61), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	Publikationsbias nicht möglich) Daten zur Dauer des Krankenhausaufenthaltes nicht normalverteilt Finanzierung University of Padova, Italy. Chongqing Medical University, China. Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	Wellner UF et al. Journal of Gastrointestinal Surgery 2012 Yeo CJ et al. A Annals of Surgery 1995

⁴⁰ European Organization for Research and Treatment of Cancer–Quality of Life Questionnaire–C30 (EORTC-QLQ-C30), European Organization for Research and Treatment of Cancer–Pancreatic Cancer Module 26 (EORTC-PAN26)

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				RR: 1,03 (95% CI: 0,90-1,18), Heterogenität: I²=27,16% (niedrig) Postoperative Blutungen (n=8 Studien) Statistisch signifikant seltener bei PJ RR: 0,69 (95% CI: 0,51-0,93), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Intraabdominaler Abszess (n=7 Studien) Statistisch signifikant häufiger bei PJ RR: 1,77 (95% CI: 1,11-2,81), Heterogenität: I²=34,01% (niedrig) Lebensqualität Narrative Zusammenfassung: 12 Monate post-OP waren emotionale und soziale Funktionen bei PG höher als bei PJ (niedrige Evidenzqualität). Kostenanalyse Keine Daten <i>Subgruppen-Analysen POPF</i>		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) Subgruppen-Analysen CR-POPF Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • Östliche Länder • Duct-to-mucosa PJ • PG-Technik (alle Subgruppen) • Niedriges Risiko für POPF • Hohes und Niedriges Risiko für POPF Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant häufiger nach PG) • Westliche Länder Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant häufiger nach PJ) • End-to-end oder end-to-side PJ • Hohes Risiko für POPF Subgruppen-Analysen Mortalität Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied)		
Crippa et al., 2016	Studiendesign RCTs	PG ⁴² vs. PJ	<u>PRIMÄR</u> POPF	Studienanzahl n=10 (gesamt)	LoE 2*	RCTs 9. Topal B et al. Lancet Oncol. 2013

⁴² Subgruppen-Analysen nach verschiedenen Anastomose-Techniken, nicht relevant für PICO-Frage, daher nicht extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
[43] SR mit Meta-Analyse	Recherche-zeitraum bis 01.07.2015 Recherche-quellen PubMed Referenzlisten eingeschlossener Artikel Einschluss-kriterien Sprache: Englisch Studiendesign: RCT Population: Patienten jeden Alters mit PD, unabhängig von zugrundeliegender Erkrankung Interventionen: PJ, PG Ausschluss-kriterien Patienten mit Operation ohne kurative Intention		CR-POPF <u>SEKUNDÄR</u> Mortalität (30 Tage) Morbidität (gesamt) Postoperative Blutungen Intraabdominale Sepsis Dauer der Operation Erneute Operation <i>Subgruppen-Analysen (jeweils für POPF, CR-POPF)</i> <i>Double-layer PG mit oder ohne anteriore Gastrotomie, duct-to-mucosa PJ</i> <i>Single-layer PG, single-layer end-to-end oder end-to-side telescoped PJ</i>	Population n=1.627 (gesamt) n=826 (PG) vs. 801 (PJ) Untersuchte Endpunkte POPF (n=10 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,83 (95% CI: 0,54-1,25), Heterogenität: I ² =55% (hoch) CR-POPF (n=10 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,71 (95% CI: 0,46-1,09), Heterogenität: I ² =51% (hoch) Mortalität (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,98 (95% CI: 0,59-1,63), Heterogenität: nicht angegeben Morbidität (gesamt) (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	* Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: - Definitionen der Endpunkte - Verteilung der Risikofaktoren für POPF in untersuchten Populationen - Perioperatives Management (Medikation, Stents) - Operationstechniken Unzureichende Daten zur Erfahrung der Chirurgen Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	10. Figueras J et al. Br J Surg 2013 11. Wellner UF et al. J Gastrointest Surg 2012 22. El Nakeeb A et al. HPB 2014 23. Grendar J et al. Can J Surg Apr 2015 24. Keck T et al. Ann Surg Jul 2015 34. Duffas JP et al. Am J Surg 2005 35. Fernández-Cruz L et al. Ann Surg 2008 36. Bassi C et al. Ann Surg 2008 37. Yeo CJ et al. Ann Surg 1995

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
			<i>PG, isolated Roux loop</i>	OR: 0,97 (95% CI: 0,73-1,28), Heterogenität: nicht angegeben Postoperative Blutungen Intraluminal (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,39 (95% CI: 0,57-3,39), Heterogenität: nicht angegeben Intraperitoneal (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,29 (95% CI: 0,69-2,44), Heterogenität: nicht angegeben Intraabdominale Sepsis (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,02 (95% CI: 0,22-4,69), Heterogenität: nicht angegeben Dauer der Operation (n=4 Studien) Statistisch signifikant länger bei PJ MD: nicht angegeben (95% CI: 16,54-16,86), Heterogenität: nicht angegeben		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Erneute Operation (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,83 (95% CI: 0,58-1,19), Heterogenität: nicht angegeben Subgruppen-Analysen Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied)		
Daamen et al., 2018 [44] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherche-zeitraum bis 01.12.2017 Recherche-quellen PubMed, Embase, Cochrane Library Referenzlisten Einschluss-kriterien Sprache: Englisch Population: Patienten mit offener PD wegen (prä)maligner Erkrankungen	PG vs. PJ	<u>PRIMÄR</u> POPF <u>SEKUNDÄR</u> Postoperative exokrine und endokrine Funktion Subgruppen-Analysen für POPF <i>PJ-Technik (Duct-to-mucosa PJ, End-to-side invagination PJ)</i>	Studienanzahl n=6 (gesamt) Population n=1.086 (gesamt) n=555 (PG) vs. 531 (PJ) Untersuchte Endpunkte POPF (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,59 (95% CI: 0,35-1,01), Heterogenität: I ² =61% (hoch) Postoperative exokrine und endokrine Funktion (n=3 Studien) Narrative Zusammenfassung:	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: • Operationstechnik • Studienmethodik • Perioperativem Management (z.B. Medikamente, Stents) Unzureichende Daten zur Erfahrung der Chirurgen	RCTs 23. El Nakeeb A et al. HPB 2014 26. Topal B et al. Lancet Oncol 2013 27. Wellner UF et al. J Gastrointest Surg 2012 28. Keck T et al. Ann Surg 2016 31. Figueras J et al. Br J Surg 2013 72. Fernandez-Cruz L et al. Ann Surg 2008

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Interventionen: Anastomose-Techniken Studiendesign: RCT			Die Primärstudien fanden: Kein statistisch signifikanter Unterschied für (n=2) • Postoperative endokrine Pankreasfunktion • Orale Enzym Supplementation 12 Monate post OP Statistisch signifikant höher nach PJ (n=3 Studien) • Mittleres Albumin ein Jahr post OP • Gewichtsverlust • Stuhl Elastase • Orale Enzym-Supplementierung 6 Monate post OP Statistisch signifikant höher nach PG (n=2 Studien) • schwere Steatorrhö Subgruppen-Analysen Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied)	Unzureichende Daten zu Risikofaktoren für POPF (Subgruppen-Analyse nicht möglich) Primärstudien moderate Qualität Finanzierung keine Finanzierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	
Guerrini et al., 2016	Studiendesign RCTs	PG vs.	POPF CR-POPF⁴³	Studienanzahl n=8 (gesamt)	LoE 2*	RCTs [20] El Nakeeb A et al. HPB (Oxford) 2014

⁴³ Grad B/ nach ISGPF-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
[45] SR mit Meta-Analyse	Recherchezeitraum bis 01.2015 Recherchequellen Medline, Embase, Cochrane CENTRAL Ähnliche Artikel in PubMed Referenzlisten gefundener Artikel Einschlusskriterien Sprache: Englisch Studiendesign: RCT Population: Patienten mit PD unabhängig von zugrundeliegender Erkrankung Keine Einschränkung bei Ethnie, Alter, Gender	PJ	Gallenfistel Intraabdominaler Abszess Mortalität DGE Erneute Operation Postoperative Blutungen Morbidität (gesamt) Dauer des Krankenhausaufenthaltes Subgruppen-Analysen POPF <i>Schwere der POPF⁴⁴ (POPF Grad A/B/C, POPF Grad B/C)</i>	Population n=1.211 (gesamt) n=607 (PG) vs. 604 (PJ) Untersuchte Endpunkte POPF (n=8 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG OR: 0,64 (95% CI: 0,47-0,86), Heterogenität: I ² =0% (niedrig) CR-POPF (n=5 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG OR: 0,46 (95% CI: 0,22-0,94), Heterogenität: I ² =56% (hoch) Gallenfistel/Galleleckage (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,59 (95% CI: 0,30-1,15), Heterogenität: nicht angegeben Intraabdominaler Abszess (n=8 Studien)	* Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: • Operationstechnik • Definitionen der Endpunkte • Perioperativem Management (z.B. Medikamente, Stents) Unzureichende Daten zu Risikofaktoren für POPF (Subgruppen-Analyse nicht möglich) Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	[22] Duffas JP et al. Am J Surg. 2005 [23] Wellner UF et al. J Gastrointest Surg. 2012 [30] Bassi C et al. Ann Surg. 2005 [31] Yeo CJ et al. Ann Surg. 1995 [43] Fernandez-Cruz L et al. Ann Surg. 2008 [58] Topal B et al. Lancet Oncol. 2013 [59] Figueras J et al. Br J Surg. 2013

⁴⁴ nach ISGPF-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Interventionen: PJ, PG Endpunkte POPF, Morbidität und Mortalität berichtet			Statistisch signifikant seltener nach PG OR: 0,53 (95% CI: 0,33-0,85), Heterogenität: $I^2=31\%$ (niedrig) Mortalität (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,9 (95% CI: 0,50-1,61), Heterogenität: nicht angegeben DGE (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,10 (95% CI: 0,62-1,95), Heterogenität: Q-Test $p=0,017$ (hoch) Erneute Operation (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,33 (95% CI: 0,62-1,50), Heterogenität: nicht angegeben Postoperative Blutungen (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				OR: 1,33 (95% CI: 0,88-1,99), Heterogenität: nicht angegeben Morbidität (gesamt) (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,94 (95% CI: 0,73-1,19), Heterogenität: nicht angegeben Dauer des Krankenhausaufenthaltes (n=4 Studien) Statistisch signifikant kürzer nach PG MD: (-1,62) Tage (95% CI: (-2,63)-(-0,61)), Heterogenität: I²=92% (hoch) Subgruppen-Analysen Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener nach PG)		
Halle-Smith et al., 2022 [46]	Studiendesign RCTs Recherche-zeitraum bis 03.2021	PG vs. PJ ⁴⁵	POPF CR-POPF Subgruppen-Analysen	Studienanzahl n=55 (gesamt) n=7 (relevant für PICO-Frage) Population n=7.512 (gesamt) n=1.085 (relevant für PICO-Frage)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren	RCTs 37. Duffas JP et al. Am J Surg 2005 38. Yeo CJ et al. Ann Surg 1995 39. Bassi C et al. Ann Surg 2005

⁴⁵ Insgesamt 22 Interventionen untersucht, hier nur für PICO-Frage relevanten extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-Analyse	Recherchequellen Medline, Embase Referenzlisten relevanter Studien Einschlusskriterien Sprache: Englisch Ausschlusskriterien Nur distale Pankreatektomie betrachtet Keine eigene Auswertung für PD Häufigkeit POPF nicht berichtet Kein RCT		<i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt.</i>	Untersuchte Endpunkte POPF (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,71 (95% CI: 0,45-1,11), Heterogenität: I ² =43% (niedrig) CR-POPF (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,69 (95% CI: 0,36-1,33), Heterogenität: I ² =58% (hoch)	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Nicht diskutiert Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	46. Grendar J et al. Can J Surg 2015 47. El Nakeeb A et al. HPB (Oxford) 2014 48. Keck T et al. Ann Surg 2016 49. Wellner UF J Gastrointest Surg 2012
Hallet et al., 2015 [47] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum bis 08.2013 Recherchequellen	PG vs. PJ	<u>PRIMÄR</u> CR-POPF⁴⁶ <u>SEKUNDÄR</u> Dauer der Operation	Studienanzahl n=4 (gesamt) Population n=676 (gesamt) n=339 (PG) vs. 337 (PJ)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren	RCTs 9. Topal B et al. Lancet Oncol 2013 15. Figueras J et al. Br J Surg 2013 31. Fernández-Cruz L et al. Ann Surg 2008

⁴⁶ Grad B/C nach ISGPF-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Medline, Embase, Cochrane CENTRAL, Web of Knowledge, Scopus OpenSIGLE, Trip, Google Scholar, clinicaltrials.gov (Graue Literatur) Referenzlisten aller eingeschlossenen Studien und vorhergehender Reviews Einschluss-kriterien Studiendesign: RCT Population: Patienten mit benignen oder malignen Erkrankungen und PD Alter ≥ 18 Jahre Mindestens 10 Patienten Interventionen: PJ, PG		Blutverlust Galleleckage DGE Postoperative Blutungen Morbidität (gesamt)⁴⁷ Mortalität Dauer des Krankenhausaufenthaltes Subgruppen-Analysen <i>POPF-Risiko entsprechend Pankreastextur (hohes Risiko, niedriges Risiko)</i> <i>Postoperative Blutung (extraluminal, intraluminal)</i>	Untersuchte Endpunkte CR-POPF (n=4 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG RR: 0,41 (95% CI: 0,27-0,62), Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Dauer der Operation (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied SMD: 0,01 Minuten (95% CI: (-0,22)-0,25), Heterogenität: $I^2=53\%$ (hoch) Blutverlust (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied SMD: 0,20 ml (95% CI: (-0,12)-0,53), Heterogenität: $I^2=68\%$ (hoch) Galleleckage (n=2 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,18 (95% CI: 0,03-1,07), Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) DGE (n=4 Studien)	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Primärstudien moderate Qualität Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	32. Wellner UF et al. Trials 2012

⁴⁷ Grad III und IV nach Clavien-Dindo Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Endpunkt POPF nach ISGPF-Klassifikation Ausschlusskriterien PD wegen Trauma oder Akuter Pankreatitis Studien mit gemischten Patientengruppen ohne separate Auswertung der oben definierten Patienten			Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 1,23 (95% CI: 0,70-2,16), Heterogenität: I²=54% (hoch) Postoperative Blutungen (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 1,39 (95% CI: 0,89-2,17), Heterogenität: nicht angegeben Morbidität (gesamt) (n=2 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,78 (95% CI: 0,40-1,53), Heterogenität: I²=80% (hoch) Mortalität (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,66 (95% CI: 0,27-1,60), Heterogenität: I²=0% (hoch) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (n=4 Studien)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied SMD: (-0,31) Tage (95% CI: (-1,03)-0,42), Heterogenität: $I^2=95\%$ (hoch) Subgruppen-Analysen Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied)		
Jin et al., 2019 [48] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherche-zeitraum bis 15.03.2019 Recherche-quellen Medline, Embase, Wanfang Data, Science Citation Index, Cochrane Library Einschluss-kriterien Studiendesign: RCT	PG vs. PJ	POPF CR-POPF⁴⁸ Postoperative Blutungen DGE Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	Studienanzahl n=11 (gesamt) Population n=1.765 (gesamt) n=909 (PG) vs. 856 (PJ) Untersuchte Endpunkte POPF (n=11 Studien) Statistisch signifikant seltener bei PG OR: 0,67 (95% CI: 0,53-0,86), Heterogenität: $I^2=20\%$ (niedrig) CR-POPF (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren Nicht diskutiert Finanzierung Training Project of Health High Level Talents in Zhejiang Province (2014)	RCTs 8 Bassi C et al. Surgery 2017 14 Yeo CJ et al. Ann Surg 1995 15 Wellner UF et al. J Gastrointest Surg 2012 18 Topal B et al. Lancet Oncol 2013 19 Keck T et al. Ann Surg 2016 20 El Nakeeb A et al. HPB (Oxford) 2014 22 Figueras J et al. Br J Surg 2013

⁴⁸ Grad B/C nach ISGPF-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Population: Patienten mit PD Interventionen: PJ, PG			OR: 0,61 (95% CI: 0,34-1,09), Heterogenität: I ² = 61% (hoch) Postoperative Blutungen (n=9 Studien) Statistisch signifikant häufiger bei PG OR: 1,47 (95% CI: 1,05-2,06), Heterogenität: I ² =0% (niedrig) DGE (n=9 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,09 (95% CI: 0,83-1,41), Heterogenität: I ² =47% (niedrig)	Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	23 Duffas JP et al. Am J Surg 2005 24 Grendar J et al. Can J Surg 2015 25 Bassi C et al. Surgery 2005 30 Wang M et al. Ann Surg 2019
Liu et al., 2015 [49] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherche-zeitraum 01.1992 bis 12.2023 Recherche-quellen PubMed, Cochrane CENTRAL	PG vs. PJ	<u>PRIMÄR</u> POPF CR-POPF ⁴⁹ <u>SEKUNDÄR</u> Mortalität Morbidität (gesamt) Gallenfistel DGE	Studienanzahl n=7 (gesamt) Population n=1.121 (gesamt) n=562 (PG) vs. 559 (PJ) Untersuchte Endpunkte POPF (n=7 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risiko, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: • Operationstechnik	RCTs 14. Bassi C et al. Ann Surg 2005 15. Duffas JP et al. Am J Surg 2005 16. Yeo CJ et al. Ann Surg 1995 17. Fernandez-Cruz L et al. Ann Surg 2008 18. Figueras J et al. Br J Surg 2013

⁴⁹ Grad B/C nach ISGPF-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Referenzlisten von Artikeln Einschluss-kriterien Sprache: Englisch Interventionen: PJ, PG Studiendesign: RCT Mindestens einer der Endpunkte berichtet Klare Dokumentation der Operationstechnik		Intraabdominale Flüssigkeit Erneute Operation Postoperative Blutungen Dauer des Krankenhausaufenthaltes Subgruppen-Analyse POPF <i>POPF-Definition (Zentrumspezifisch, Internationale Konsensdefinition)</i>	OR: 0,52 (95% CI: 0,37-0,74), Heterogenität: I ² =26% (niedrig) CR-POPF (n=4 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG OR: 0,37 (95% CI: 0,23-0,59), Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Mortalität (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,82 (95% CI: 0,43-1,58), Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,90 (95% CI: 0,70-1,16), Heterogenität: I ² =30% (niedrig) Gallenfistel (n=5 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG OR: 0,42 (95% CI: 0,18-0,93), Heterogenität: I ² =46% (niedrig) DGE (n=6 Studien)	- Definitionen der Endpunkte - Erfahrung der Chirurgen Unzureichende Daten zu Risikofaktoren für POPF (Subgruppen-Analyse nicht möglich) Keine Informationen zu Langzeit-Mortalität und -Morbidität Hohes Bias-Risiko in allen Primärstudien Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	19. Topal B et al. Lancet Oncol 2013 20. Wellner HF et al. J Gastrointest Surg 2012

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 1,02 (95% CI: 0,62-1,68), Heterogenität: I²=58% (hoch) Intraabdominale Flüssigkeit (n=7 Studien) Statistisch signifikant seltener bei PG OR: 0,50 (95% CI: 0,34-0,74), Heterogenität: I²=38% (niedrig) Erneute Operation (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,93 (95% CI: 0,60-1,43), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Postoperative Blutungen (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,82 (95% CI: 0,54-1,24), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (n=3 Studien) Statistisch signifikant kürzer nach PG		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				WMD: (-1,85) (95% CI: (-3,23)-(-0,47)), Heterogenität: $I^2=95\%$ (hoch) Subgruppen-Analysen POPF Konsistent mit Gesamtanalyse (Statistisch signifikant seltener nach PG): - Internationale Konsensusdefinition Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied): - Zentrenspezifische Definition		
Lyu et al., 2018 [50] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherche-zeitraum 01.08.1990 bis 01.08.2017 Recherche-quellen PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane CENTRAL Referenzlisten gefundener Artikel	PG vs. PJ	<u>PRIMÄR</u> POPF <u>SEKUNDÄR</u> Mortalität Morbidität (gesamt) Gallenfistel DGE Erneute Operation Postoperative Blutungen	Studienanzahl n=7 (gesamt) Population n=1.184 (gesamt) n=603 (PG) vs. 581 (PJ) Untersuchte Endpunkte POPF (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,61 (95% CI: 0,34-1,09), Heterogenität: $I^2=61\%$ (hoch)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: - Operationstechnik - Perioperativem Management	RCTs 1. Figueras J et al. Br J Surg. 2013 2. Topal B et al. Lancet Oncol. 2013 24. El Nakeeb A et al. HPB. 2014 25. Fernández-Cruz L et al. Ann Surg. 2008 26. Grendar J et al. Official J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc. 2014 27. Keck T et al. Ann Surg. 2016

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Einschluss-kriterien Studiendesign: RCT Interventionen: PJ, PG Primärer Endpunkt POPF nach ISGPS-Klassifikation Studien am Menschen Ausschluss-kriterien Nicht-RCTs, retrospektive Studien, Reviews, Fallberichte, Abstracts, Editorials, Briefe Mehrfachpublikation Ungenügende Daten für POPF		Subgruppen-Analysen <i>Studiendesign (unizentrisch, multizentrisch) für POPF, Postoperative Blutung</i> <i>PG-Technik (single-layer, double-layer) für POPF und Postoperative Blutung</i> <i>PJ-Technik (duct-to-mucosa, telescope) für POPF</i>	Mortalität (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,94 (95% CI: 0,53-1,68), Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,00 (95% CI: 0,57-1,75), Heterogenität: I ² =59% (hoch) Gallenfistel (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,85 (95% CI: 0,34-2,11), Heterogenität: I ² =0% (niedrig) DGE (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,10 (95% CI: 0,82-1,48), Heterogenität: I ² =46% (niedrig) Erneute Operation (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	Unzureichende Daten zu Risikofaktoren für POPF (Subgruppen-Analyse nicht möglich) Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	28. Wellner UF et al. J Gastrointest Surg. 2012

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				OR: 0,81 (95% CI: 0,53-1,24), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Postoperative Blutungen (n=6 Studien) Statistisch signifikant häufiger nach PG OR: 1,65 (95% CI: 1,13-2,42), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Subgruppen-Analysen POPF Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied): • unizentrische Studie • double-layer PG • single-layer PG • duct to mucosa PJ • telescope PJ Inkonsistent mit Gesamtanalyse (Statistisch signifikant seltener nach PG): • Multizentrische Studie Subgruppen-Analysen Postoperative Blutungen Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant häufiger nach PG): • multizentrische Studien • single-layer PG		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied): - unizentrische Studien - double-layer PG		
Menahem et al., 2015 [51] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum bis 11.2013 Recherchequellen Medline, Embase, Cochrane CENTRAL Einschlusskriterien Sprache: Englisch Studiendesign: RCT Population: Patienten mit PD unabhängig von zugrundeliegender Erkrankung Interventionen: PJ, PG Studien am Menschen	PG vs. PJ	<u>PRIMÄR</u> POPF <u>SEKUNDÄR</u> Mortalität Morbidität (gesamt) Gallenfistel DGE Dauer des Krankenhausaufenthaltes Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt.</i>	Studienanzahl n=7 (gesamt) Population n=1.121 (gesamt) n=562 (PG) vs. 559 (PJ) Untersuchte Endpunkte POPF (n=7 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG OR: 0,53 (95% CI: 0,38-0,75), Heterogenität: I ² =17% (niedrig) Mortalität (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,87 (95% CI: 0,45-1,69), Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: - Operationstechnik - Indikationen für Operation - Definition der Endpunkte Unzureichende Daten zu Indikation (Subgruppen-Analyse nicht möglich) Fianzierung Keine Angabe Interessenkonflikte	RCTs 6. Fernandez-Cruz L et al. Ann Surg. 2008 7. Topal B et al. Lancet Oncol. 2013 8. Figueras J et al. Br J Surg. 2013 27. Duffas JP et al. Am J Surg. 2005 28. Bassi C et al. Ann Surg. 2005 29. Yeo C et al. Ann Surg. 1995 30. Wellner UF et al. J Gastrointest Surg. 2012

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Ausschlusskriterien Nicht-publizierte Daten, Abstracts, kein Volltext verfügbar Beobachtungsstudien, Fallberichte, Prospektive Studien			OR: 0,97 (95% CI: 0,77-1,24), Heterogenität: I ² =44% (niedrig) Gallenfistel (n=5 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG OR: 0,42 (95% CI: 0,18-0,93), Heterogenität: I ² =46% (niedrig) DGE (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,98 (95% CI: 0,53-1,82), Heterogenität: I ² =59% (hoch) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (n=4 Studien) Statistisch signifikant kürzer nach PG MD: (-1,62) Tage (95% CI: (-2,63)-(-0,61)), Heterogenität: I ² =92% (hoch)	Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	
Montorsi et al., 2025 [52]	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum 01.01.2007 bis 31.12.2023	PJ vs. PG	DGE⁵⁰ Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-</i>	Studienanzahl n=152 (gesamt) n=5 (relevant für PICO-Frage) Population n=22.260 (gesamt) n=811 (relevant für PICO-Frage)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren	RCTs 50. Figueras J et al. BJS (British Journal of Surgery) 2013 51. Keck T et al. Ann Surg. 2016

⁵⁰ Grad B/C nach ISGPS-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-Analyse	Recherchequellen ISGPS Evidence Map of Pancreatic Surgery Einschlusskriterien Studiendesign: RCT Pankreaschirurgie Endpunkt: DGE Ausschlusskriterien Prospektive und Retrospektive Studien, Studienprotokolle, Systematische Reviews, Meta-Analysen, Konferenzabstracts, Sekundärpublikationen von publizierten Studien, Briefe, Kommentare Kein Volltext verfügbar Nicht-englisch Duplikate		Analysen durchgeführt.	Untersuchter Endpunkt DGE Grad B/C (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,13 (95% CI: 0,74-1,70), Heterogenität: I²=0% (niedrig)	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Studien heterogen (Studienpopulationen, chirurgische Technik, untersuchte primäre Endpunkte) DGE womöglich als primärer Endpunkt häufiger berichtet als als sekundäre Komplikation (erhöhtes Bias-Risiko) Klassifikation nicht konsistent, kann zwischen Bewertern variieren (Erhöhtes Bias Risiko) Retrospektives Studiendesign und teilweise subjektive Endpunkte (erhöhtes Bias Risiko in Datenerhebung) Veränderungen der chirurgischen Technik während des Erhebungszeitraums (18 Jahre) Nur RCTs aus ISGPS Sammlung Klassifikation der DGE während des Erhebungszeitraums (18 Jahre) verändert	52. Eguchi H et al. Langenbecks Arch Surg. 2020 53. Andrianello S et al. JAMA Surg. 2020 54. Wellner UF et al. J Gastrointest Surg. 2012

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
					Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte Ein Autor ist Gründer von www.Evidence.com	
Perivoliotis et al., 2017 [53] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum bis 20.07.2016 Recherchequellen Medline, Cochrane, CENTRAL Einschlusskriterien Sprache: Englisch Studiendesign: RCT Studien am Menschen	PG vs. PJ	<u>PRIMÄR</u> CR-POPF⁵¹ <u>SEKUNDÄR</u> POPF DGE Klinisch relevante DGE⁵² Postoperative Blutungen Klinisch relevante Postoperative Blutungen Gallenfistel Intraabdominale Flüssigkeit	Studienanzahl n=10 (gesamt) Population n=1.629 (gesamt) n=826 (PG) vs. 803 (PJ) Untersuchte Endpunkte CR-POPF (n=10 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,70 (95% CI: 0,46-1,06), Heterogenität: I ² =48% (niedrig) POPF (n=10 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: • Operationstechnik • Indikationen für Operation • Definition der Endpunkte • Perioperativem Management (z.B. Stents, Medikamente)	RCTs [11] Keck T et al. Annals of Surgery, 2015 [21] Bassi C et al. Annals of Surgery 2005. [22] Duffas JP et al. American Journal of Surgery, 2005. [23] El Nakeeb A et al. HPB 2014. [24] Fernandez-Cruz L et al. Annals of Surgery, 2008. [25] Figueras J et al. British Journal of Surgery, 2013.

⁵¹ Grad B/C nach ISGPF-Klassifikation

⁵² Grad B/C nach ISGPF-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Population: Patienten mit PD wegen benigner oder maligner Erkrankungen des Pankreaskopfes und der peri-ampullären Region Interventionen: PJ, PG Ausschlusskriterien Sprache nicht Englisch Outcomes nicht berichtet Keine Vergleichsgruppe Beobachtungsstudien, Studien nicht am Menschen, nicht-randomisierte Studien Editorials, Briefe, Konferenzabstracts, Expertenmeinungen Duplikate		Morbidität (gesamt) Mortalität Erneute Operation Wundinfektion Intraoperative Bluttransfusion Dauer der Operation Dauer des Krankenhausaufenthaltes Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt.</i>	OR: 0,71 (95% CI: 0,55-0,91), Heterogenität: I²=19% (niedrig) DGE (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,08 (95% CI: 0,68-1,70), Heterogenität: I²=53% (hoch) Klinisch relevante DGE (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,98 (95% CI: 0,59-1,63), Heterogenität: I²=55% (hoch) Postoperative Blutungen (n=8 Studien) Statistisch signifikant häufiger nach PG OR: 1,52 (95% CI: 1,08-2,14), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Klinisch relevante Postoperative Blutungen (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,35 (95% CI: 0,95-1,93), Heterogenität: I²=0% (niedrig)	Erfahrung der Chirurgen Risikofaktoren für POPF nicht dokumentiert Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	[26] Grendar J et al. Canadian Journal of Surgery, 2015. [27] Topal B et al. The Lancet Oncology, 2013. [28] Wellner UF et al. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2012. [29] Yeo CJ et al. Annals of Surgery, 1995.

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Gallenfistel (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,58 (95% CI: 0,31-1,06), Heterogenität: I²=38% (niedrig) Intraabdominale Flüssigkeit (n=9 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,64 (95% CI: 0,40-1,02), Heterogenität: I²=45% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,97 (95% CI: 0,77-1,23), Heterogenität: I²=28% (niedrig) Mortalität (n=10 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,98 (95% CI: 0,60-1,61), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Erneute Operation (n=8 Studien)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,84 (95% CI: 0,59-1,20), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Wundinfektion (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,08 (95% CI: 0,66-1,76), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Intraoperative Bluttransfusion (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,03 (95% CI: 0,72-1,47), Heterogenität: I²=5% (niedrig) Dauer der Operation (n=10 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: (-5,73) (95% CI: (-19,30)-7,85), Heterogenität: I²=97% (hoch) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (n=10 Studien)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: (-0,74) (95% CI: (-2,24)-0,76), Heterogenität: I ² =91% (hoch)		
Qin et al., 2016 [54] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum bis 10.2015 Recherchequellen PubMed, Embase, Cochrane Library Einschlusskriterien Sprache: Englisch Studiendesign: RCT Studien am Menschen Population: Patienten mit PD Interventionen: PJ, PG Ausschlusskriterien Beobachtungsstudien,	PG vs. PJ	CR-POPF Gallenfistel DGE Morbidität (gesamt) Mortalität <i>Subgruppen-Analysen</i> <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt.</i>	Studienanzahl n=10 (gesamt) Population n=1.629 (gesamt) n=826 (PG) vs. 803 (PJ) Untersuchte Endpunkte CR-POPF (n=10 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG OR: 0,72 (95% CI: 0,56-0,92), Heterogenität: I ² =10% (niedrig) Gallenfistel (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,58 (95% CI: 0,31-1,06), Heterogenität: I ² =38% (niedrig) DGE (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risiko, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: • Operationstechnik • Definition der Endpunkte Andere Risikofaktoren nicht dokumentiert Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	RCTs [2] Figueras J et al. Br. J. Surg. 2013 [3] Topal B et al. Lancet Oncol. 2013 [9] Keck T et al. Ann. Surg. 2015 [11] Grendar J et al. Can. J. Surg. 2015 [12] Duffas JP et al. Am. J. Surg. 2005 [14] Yeo CJ et al. Ann. Surg. 1995 [15] Bassi C et al. Ann. Surg. 2005 [16] Fernandez-Cruz L. et al. Ann. Surg. 2008 [17] Wellner UF et al. J. Gastrointest. Surg. 2012 [18] El Nakeeb A et al. HPB 2014

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Fallberichte, prospektive Studien Studien die nicht relevanten Endpunkte berichten			OR: 1,08 (95% CI: 0,68-1,70), Heterogenität: I ² =53% (hoch) Morbidität (gesamt) (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,97 (95% CI: 0,77-1,23), Heterogenität: I ² =28% (niedrig) Mortalität (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,98 (95% CI: 0,60-1,61), Heterogenität: I ² =0% (niedrig)		
Que et al., 2015 [55] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherche-zeitraum bis 04.2014 Recherche-quellen Medline, PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library	PG vs. PJ	POPF CR-POPF⁵³ Intraabdominale Flüssigkeit DGE Gallenfistel Postoperative Blutungen Erneute Operation Wundinfektion Mortalität	Studienanzahl n=8 (gesamt) Population n=1.211 (gesamt) n=607 (PG) vs. 604 (PJ) Untersuchte Endpunkte POPF (n=7 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: • Operationstechnik	RCTs 23. Figueras J et al. Br J Surg 2013 24. Bassi C et al. Ann Surg 2005 25. Yeo C et al. Ann Surg 1995 26. Fernandez-Cruz L et al. Ann Surg 2008 27. Wellner UF et al. J Gastrointest Surg 2012

⁵³ Grad B/C nach ISGPF-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Referenzlisten relevanter Artikel Einschluss-kriterien Sprache: Englisch Studiendesign: RCT Population: Patienten mit PD Interventionen: PJ, PG Studien am Menschen Ausschluss-kriterien Weniger als 50 Patienten >10 % der Patienten lost to follow-up Nur als Abstract publiziert oder nicht-publizierte Reports Endpunkte nicht berichtet		Morbidität (gesamt) Dauer des Krankenhausaufenthaltes Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt.</i>	RR: 0,69 (95% CI: 0,54-0,88), Heterogenität: $I^2=0,9\%$ (niedrig) CR-POPF (n=5 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG RR: 0,47 (95% CI: 0,32-0,69), Heterogenität: $I^2=51,9\%$ (hoch) Intraabdominale Flüssigkeit (n=8 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG RR: 0,59 (95% CI: 0,42-0,82), Heterogenität: $I^2=40\%$ (niedrig) DGE (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 1,15 (95% CI: 0,87-1,53), Heterogenität: $I^2=54,2\%$ (hoch) Gallenfistel (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,61 (95% CI: 0,32-1,15), Heterogenität: $I^2=47,3\%$ (niedrig)	- Definition der Endpunkte - Studiendesign Andere Risikofaktoren für Endpunkte nicht dokumentiert Möglicher Publikationsbias Finanzierung National Natural Science Foundation of China Henan Science and Technology Projects Interessenkonflikte Keine Angabe	28. Topal B et al. Lancet Oncol 2013 29. El Nakeeb A et al. HPB (Oxford) 2014 30. Topal B et al. Eur J Surg Oncol 2007

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Postoperative Blutungen (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 1,28 (95% CI: 0,89-1,84), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Erneute Operation (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,99 (95% CI: 0,67-1,45), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Wundinfektion (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 1,18 (95% CI: 0,64-2,19), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Mortalität (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,90 (95% CI: 0,51-1,57), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=7 Studien)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,96 (95% CI: 0,86-1,09), Heterogenität: $I^2=24\%$ (niedrig) Dauer des Krankenhausaufenthaltes Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: (-1,14) Tage (95% CI: (-2,75)-0,47), Heterogenität: $I^2=93,1\%$ (hoch)		
Ricci et al., 2017 [56] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum bis 13.12.2016 Recherchequellen Medline, Scopus, Web of Science Related Articles in Medline Referenzlisten eingeschlossener Studien Einschlusskriterien	PG vs. PJ	CR-POPF⁵⁴ Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt.</i>	Studienanzahl n=7 (gesamt) Population n=1.184 (gesamt) n=603 (PG) vs. 581 (PJ) Untersuchte Endpunkte CR-POPF (n=7 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG RD: (-0,07) (95% CI: (-0,11)-(-0,03)), Heterogenität: $I^2=62,3\%$ (hoch)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: - Definition der Risikofaktoren - Erfahrung der Chirurgen Andere Risikofaktoren für Endpunkte nicht dokumentiert	RCTs [5] Fernandez-Cruz L et al. Ann Surg 2008 [6] Wellner UF et al. J Gastrointest Surg 2012 [7] Topal B et al. Lancet Oncol 2013 [8] Figueras J et al. Br J Surg 2013 [9] El Nakeeb A et al. HPB Oxf 2014 [10] Grendar J et al. Can J Surg 2015 [11] Keck T et al. Ann Surg 2016

⁵⁴ Grad B/C nach ISGPF-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Studiendesign: RCT Population: Patienten jeden Alters mit PD und Anastomose wegen benigner oder maligner Pankreas-kopfläsionen Interventionen: PJ, PG Endpunkt: POPF entsprechend ISGPF-Definition POPF-Grad B/C berichtet Studien am Menschen Mindestens einer der Confounder in beiden Armen berichtet Ausschluss-kriterien Nur als Abstract publiziert oder nicht-publizierte Reports Studien ohne Originaldaten,				Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Keine Angabe	

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Reviews, Meta-Analysen Studien ohne extrahierbare Daten Studien die nicht Endpunkte berichten					
Salman et al., 2024 [57] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Fall-Kontroll-Studien Beobachtungsstudien Retrospektive Studien Prospektive Studien Recherchezeitraum nicht angegeben Recherchequellen Scopus, Cochrane CENTRAL, PubMed Einschlusskriterien Sprache: Englisch	PG vs. PJ	<u>PRIMÄR</u> POPF CR-POPF <u>SEKUNDÄR</u> Intraoperativer Blutverlust Dauer des Krankenhausaufenthaltes DGE Gallenfistel Postoperative Blutungen Klinisch relevante postoperative Blutungen: Grad B/C Erneute Operation	Studienanzahl n=35 (gesamt) Population n=14.666 (gesamt) n=4.547 (PG) vs. 10.119 (PJ) Untersuchte Endpunkte POPF (n=24 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG OR: 0,78 (95% CI: 0,612-0,994), Heterogenität: nicht angegeben CR-POPF (n=29 Studien) Statistisch signifikant seltener bei PG OR: 0,75 (95% CI: 0,567-0,991), Heterogenität: nicht angegeben	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren Einschluss retrospektiver Studien Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	RCTs 17. Yeo CJ et al. Annals of Surgery 1995 19. Takano S et al. British Journal of Surgery 2000 21. Bassi C et al. Annals of Surgery 2005 22. Duffas JP et al. Americas Journal of Surgery 2005 23. Fernández-Cruz L et al. Annals of Surgery 2008 28. Wellner UF et al. Journal of Gastrointestinal Surgery 2012 29. Topal B et al. The Lancet Oncology 2013

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Volltext verfügbar Vergleich PJ vs. PG nach PD Endpunkt POPF Ausschlusskriterien: Reviews, Sekundäranalysen Keine Daten zu POPF Kein Vergleich PG vs. PJ		Morbidität (gesamt) Mortalität Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt.</i>	Intraoperativer Blutverlust (n=18 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: 8,88 cc (95% CI: (-64,15)-46,39), Heterogenität: nicht angegeben Dauer des Krankenhausaufenthaltes (n=16 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: 0,955 Tage (95% CI: (-0,60)-2,51), Heterogenität: nicht angegeben DGE (n=20 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,17 (95% CI: 0,953-1,445), Heterogenität: nicht angegeben Gallenfistel (n=20 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,736 (95% CI: 0,495-1,095), Heterogenität: nicht angegeben		30. Figueras J et al. British Journal of Surgery 2013 33. El Nakeeb A et al. HPB (Oxford) 2014 34. Grendar J et al. Canadian Journal of Surgery 2015 36. Keck T et al. Annals of Surgery 2016 43. Andrianello S et al. JAMA Surg 2020 47. Timme S et al. Journal of the American College of Surgeons 2021 Fall-Kontroll-Studie 49. Garnier et al. JOURNAL ?? 2022 Beobachtungsstudien 50. Musiewicz M et al. Asian Journal of Surgery 2022 26. Niedergethmann M et al. World Journal of Surgery 2010

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Postoperative Blutungen (n=19 Studien) Statistisch signifikant häufiger nach PG OR: 1,322 (95% CI: 1,048-1,668), Heterogenität: nicht angegeben Klinisch relevante postoperative Blutungen Grad B/C (n=10 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,55 (95% CI: 0,692-3,473), Heterogenität: nicht angegeben Erneute Operation (n=17 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,207 (95% CI: 0,924-1,577), Heterogenität: nicht angegeben Morbidität (gesamt) (n=21 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,05 (95% CI: 0,793-1,272), Heterogenität: nicht angegeben Mortalität (n=21 Studien)		retrospektive Studien 20. Aranha GV et al. Journal of Gastrointestinal Surgery 2003 24. Haddad LBP et al. HPB (Oxford) 2009 25. Wellner U et al. Journal of Gastrointestinal Surg 2009 27. Klein F et al. Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International 2012 31. El Nakeeb A et al. World Journal of Surgery 2013 32. Heeger K et al. The Surgeon 2013 35. Roeyen G et al. HPB (Oxford) 2016 37. Kostov D et al. Eurasian J Med 2017 38. Ecker B et al. Annals of Surgery 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,132 (95% CI: 0,888-1,455), Heterogenität: nicht angegeben		39. Pan J et al. World Journal of Surgical Oncology 2018 40. Williamsson, C et al. World Journal of Surgery 2020 41. Jin, KM et al. BMC Surgery 2020 42. Hayama, S et al. BMC Surgery 2020 45. Marino M et al. Journal of Clinical Medicine 2021. 46. Dhayat et al JOURNAL 2021 48. Petrova E et al. Surgery 2021 51. Zimmitti G et al. Updates Surg 2022 prospektive nicht-randomisierte Studien 18. Arnaud JP et al. European Journal of Surgery 1999 44. Reddy H et al. International Surgery Journal 2021

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Wang et al., 2021 [58] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherche-zeitraum 01.1995–11.2019 Recherche-quellen PubMed, Cochrane Library, Embase Referenzen ausgewählter Artikel Einschluss-kriterien Studiendesign: RCT Vergleich PJ vs. PG Daten verfügbar für Extraktion Ausschluss-kriterien Studien erfüllen nicht Einschluss-kriterien	PJ vs. PG	<u>PRIMÄR</u> POPF CR-POPF⁵⁵ <u>SEKUNDÄR</u> DGE Postoperative Blutungen Intraperitoneale Flüssigkeit Wundinfektion Morbidität (gesamt) Erneute Operation Mortalität Exokrine Funktion Krankenhaus-Wiederaufnahme Subgruppen-Analysen <i>POPF-Definition (ISGPS⁵⁶ vs. weiche Pankreastextur)</i>	Studienanzahl n=10 (gesamt) Population n=1.629 (gesamt) n=826 (PG) vs. 803 (PJ) Untersuchte Endpunkte POPF (n=10 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG OR: 0,73 (95% CI: 0,55-0,96), Heterogenität: I ² =10% (niedrig) CR-POPF (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,61 (95% CI: 0,34-1,09), Heterogenität: I ² =61% (hoch) DGE (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,06 (95% CI: 0,67-1,69), Heterogenität: I ² =54% (hoch)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren Geringe Anzahl eingeschlossener Studien In Primärstudien Unterschiede bei: - Definition der POPF - Operationsmethoden (z.B. Pyloruserhaltend) Keine vorab Registrierung (Protokoll) des Reviews Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte	RCTs 10. Keck T et al. Annals of Surgery 2016 11. Bassi C et al. Ann Surg. 2005 12. Duffas JP et al. American journal of surgery. 2005 13. El Nakeeb A et al. HPB. 2014 14. Fernandez-Cruz L et al. Ann Surg. 2008 15. Figueras J et al. Br J Surg. 2013 16. Grendar J et al. Can J Surg. 2015 17. Topal B et al. The Lancet Oncology. 2013 18. Wellner UF et al. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2012 19. Yeo CJ et al. Annals of Surgery. 1995

⁵⁵ Grad B/C⁵⁶ International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Studien ohne Daten Endpunkte des Reviews nicht berichtet			Postoperative Blutungen (n=8 Studien) Statistisch signifikant häufiger nach PG OR: 1,52 (95% CI: 1,08-2,14), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Postoperative Blutungen Grad B/C (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,56 (95% CI: 0,90-2,67), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Intraperitoneale Flüssigkeit (n=8 Studien) Statistisch signifikant seltener bei PG OR: 0,59 (95% CI: 0,37-0,96), Heterogenität: I²=45% (niedrig) Wundinfektion (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,94 (95% CI: 0,61-1,45), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=8 Studien)	Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,97 (95% CI: 0,73-1,28), Heterogenität: $I^2=28\%$ (niedrig) Erneute Operation (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,01 (95% CI: 0,69-1,49), Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Mortalität (n=10 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,99 (95% CI: 0,60-1,64), Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Exokrine Funktion (n=2 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,29 (95% CI: 0,27-6,28), Heterogenität: $I^2=86\%$ (hoch) Krankenhaus-Wiederaufnahme (n=2 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				OR: 0,58 (95% CI: 0,08-4,19), Heterogenität: I ² =86% (hoch) Subgruppen-Analysen Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener nach PG)		
Zhang et al., 2015 [59] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherche-zeitraum bis 10.08.2013 Recherche-quellen Medline, PubMed, Embase, Science Citation Index, Cochrane CENTRAL, ACP Journal Club Clinicaltrials.gov Referenzlisten aller relevanten Reviews und Originalstudien Einschluss-kriterien	PG vs. PJ	<u>PRIMÄR</u> POPF CR-POPF⁵⁷ <u>SEKUNDÄR</u> DGE Gallenfistel Intraabdominale Flüssigkeit Postoperative Blutungen Wundinfektion Morbidität (gesamt) Mortalität	Studienanzahl n=6 (gesamt) Population n=890 (gesamt) n=444 (PG) vs. 446 (PJ) Untersuchte Endpunkte POPF (n=6 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG RR: 0,65 (95% CI: 0,43-0,97), Heterogenität: I ² =28% (niedrig) CR-POPF (n=3 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG RR: 0,45 (95% CI: 0,24-0,82), Heterogenität: I ² =21% (niedrig)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: • Definition der Endpunkte • Eigenschaften der eingeschlossenen Patienten • Perioperativem Management (z.B. Medikamente) • Erfahrung der Chirurgen	RCTs 21. Topal B et al. Lancet Oncol. 2013 27. Yeo CJ et al. Ann Surg. 1995 28. Bassi C et al. Ann Surg. 2005 29. Duffas JP et al. Am J Surg. 2005 30. Fernandez-Cruz L et al. Ann Surg. 2008 31. Wellner UF et al. J Gastrointest Surg. 2012

⁵⁷ Grad B/C nach ISGPF-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Studiendesign: RCT Endpunkt: POPF Keine Einschränkungen bei Alter, Gender und Ethnie der Patienten Ausschlusskriterien Keine klare Definition der Endpunkte Beobachtungsstudien, Kohortenstudien Studien nicht am Menschen Reviews, Editorials, Briefe, Fallberichte		Subgruppen-Analysen <i>POPF-Definition (CR POPF nach ISGPF vs. POPF nach MJHH)⁵⁸</i>	DGE (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,92 (95% CI: 0,47-1,80), Heterogenität: I²=66% (hoch) Gallenfistel (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,52 (95% CI: 0,10-2,60), Heterogenität: I²=47% (niedrig) Intraabdominale Flüssigkeit (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,60 (95% CI: 0,35-1,04), Heterogenität: I²=44% (niedrig) Postoperative Blutungen (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 1,18 (95% CI: 0,78-1,79), Heterogenität: I²=0% (niedrig)	Andere Risikofaktoren für Endpunkte nicht dokumentiert Finanzierung Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education China National Natural Science Foundation Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	

⁵⁸ Modification Johns Hopkins Hospital (MJHH)

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Wundinfektion (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,97 (95% CI: 0,58-1,61), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,86 (95% CI: 0,63-1,16), Heterogenität: I²=52% (hoch) Mortalität (n=4 Studien)⁵⁹ Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,85 (95% CI: 0,43-1,68), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Subgruppen-Analysen POPF Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener nach PG): • CR-POPF nach ISGPF-Klassifikation Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied):		

⁵⁹ Eine weitere Studie wurde eingeschlossen, konnte jedoch aufgrund unzureichender Daten für die Effektschätzung nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden.

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				POPF (MJHH-Definition)		
Zhou et al., 2015 [60] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum Keine Angabe Recherchequellen Medline, Embase, OVID, Cochrane Recherchequellen Referenzlisten aller gefundenen Artikel Einschlusskriterien Sprache: Englisch Studiendesign: RCT Population: Patienten mit PD wegen benigner oder maligner Erkrankungen des Pankreas oder der periampulären Region	PG vs. PJ	<u>PRIMÄR</u> POPF POPF (ISGPF-Klassifikation) CR-POPF⁶⁰ <u>SEKUNDÄR</u> Intraabdominale Flüssigkeit Gallenfistel Morbidität (gesamt) Mortalität DGE Postoperative Blutungen Wundinfektion Erneute Operation Dauer des Krankenhausaufenthalts	Studienanzahl n=6 (gesamt) Population n=1.005 (gesamt) n=503 (PG) vs. 502 (PJ) Untersuchte Endpunkte POPF (n=6 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG OR: 0,58 (95% CI: 0,42-0,81), Heterogenität: I ² =1% (niedrig) POPF (ISGPF-Klassifikation) (n=3 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG OR: 0,47 (95% CI: 0,31-0,71), Heterogenität: I ² =0% (niedrig) CR-POPF (n=3 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG OR: 0,29 (95% CI: 0,17-0,49), Heterogenität: I ² =0% (niedrig)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren Andere Risikofaktoren für Endpunkte nicht dokumentiert Alle Primärstudien wurden in westlichen Ländern durchgeführt Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	RCTs 4. Yeo CJ et al Ann Surg. 1995 5. Bassi C et al. Ann Surg. 2005 6. Duffas JP et al. Am J Surg. 2005 7. Fernandez-Cruz L et al. Ann Surg. 2008 8. Figueras J et al. Br J Surg. 2013 9. Topal B et al. Lancet Oncol. 2013

⁶⁰ Grad B/C nach ISGPF-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Interventionen: PJ, PG Ausschlusskriterien Tierstudien Studien mit totaler oder zentraler Pankreatektomie Patienten mit PD ohne sofortige Anastomose oder duodenum-erhaltende Pankreatektomie Nicht-randomisierte und Beobachtungsstudien			Intraabdominale Flüssigkeit (n=6 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG OR: 0,43 (95% CI: 0,28-0,65), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Gallenfistel (n=5 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PG OR: 0,28 (95% CI: 0,11-0,74), Heterogenität: I²=9% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,29 (95% CI: 0,67-2,48), Heterogenität: I²=32% (niedrig) Mortalität (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,81 (95% CI: 0,41-1,60), Heterogenität: I²=0% (niedrig) DGE (n=5 Studien)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,84 (95% CI: 0,40-1,78), Heterogenität: I²=66% (hoch) Postoperative Blutungen (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,27 (95% CI: 0,81-1,79), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Wundinfektion (n=2 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,36 (95% CI: 0,62-2,98), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Erneute Operation (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,87 (95% CI: 0,53-1,42), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Dauer des Krankenhausaufenthalts (n=5 Studien)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied WMD: (-1,46) Tage (95% CI: (-3,43)-0,52), Heterogenität: I ² =96% (hoch)		

Tabelle 38: Evidenztabelle Rekonstruktion PJ vs. PD (Systematische Reviews)

A3.1.2 Braun'sche Fußpunktanastomose

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Halle-Smith et al., 2022 [46] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum bis 03.2021 Recherchequellen Medline, Embase Referenzlisten relevanter Studien Einschlusskriterien Sprache: Englisch	Braunsche Fußpunktanastomose (Braun) vs. konventionelle Anastomose ⁶¹	POPF CR-POPF <i>Subgruppen-Analysen</i> <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt.</i>	Studienanzahl n=55 (gesamt) n=2 (Braun vs. konventionelle Anastomose) Population n=7.512 (gesamt) n=90 (Braun vs. konventionelle Anastomose) Untersuchte Endpunkte POPF (n=2 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren Nicht diskutiert Finanzierung Keine Angabe	Relevant für PICO Frage RCTs 60. Hwang HK et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016 61. Kakaie F et al. Can J Surg 2015

⁶¹ Weitere Interventionen untersucht, hier nur für PICO-Frage relevante extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Ausschlusskriterien Nur distale Pankreatektomie betrachtet Keine eigene Auswertung für PD Rate POPF nicht berichtet Kein RCT			OR: 0,51 (95% CI: 0,16-1,65), Heterogenität: I ² =0% (niedrig) CR-POPF (n=1 Studie) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 2,07 (95% CI: 0,18-24,2)	Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	
Huang et al., 2015 [61] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Prospektive/retrospektive Beobachtungsstudien Recherchezeitraum bis 15.05.2015 Recherchequellen PubMed, Embase, Science Citation Index, Cochrane Library	traditionelle Gastrojejunostomie mit Braunscher Fußpunktanastomose (Braun) vs. traditionelle Gastrojejunostomie (TG)	<u>PRIMÄR</u> DGE <u>SEKUNDÄR</u> Morbidität (gesamt) Intraoperativer Blutverlust Mortalität POPF Galleleckage Intraabdominaler Abszess Dauer des Krankenhausaufenthaltes	Studienanzahl n=7 (gesamt) Population n=1.401 (gesamt) n=875 (Braun) vs. 526 (TG) <u>Untersuchte Endpunkte</u> DGE (n=7 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Braun OR: 0,30 (95% CI: 0,15-0,60) Heterogenität: I ² =64% (hoch) DGE Grad B (n=4 Studien)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren Keine RCTs als Primärstudien Geringe Fallzahlen in Beobachtungsstudien Signifikante Heterogenität zwischen Primärstudien In Primärstudien Unterschiede bei:	Prospektive Beobachtungsstudien [12] Hochwald SN et al. J. Surg. Oncol. 2010 [13] Nikfarjam M et al. JOP 2012 [18] Meng HB et al. World J. Gastroenterol. 2015 Retrospektive Beobachtungsstudien [10] Zhang XF et al. Medicine (Baltimore) 2014

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Referenzlisten ausgewählter Studien Einschluss-kriterien Sprache: Englisch Population: Patienten mit PD Vergleich Fußpunktanastomose mit traditioneller Gastrojejunostomie Endpunkte berichtet Ausschluss-kriterien Abstracts, Reviews, Fallberichte und Kommentare Keine Kontrollgruppe Daten nicht ausreichend berichtet		Subgruppen-Analysen <i>Studiendesign (prospektiv, retrospektiv) für alle sekundären Outcomes außer Dauer des Krankenhausaufenthaltes)</i>	Statistisch signifikant seltener nach Braun OR=0,24 (95% CI: 0,07-0,80) Heterogenität: I ² =52% (hoch) DGE Grad C (n=4 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Braun OR: 0,28 (95% CI: 0,16-0,48) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=5 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Braun OR: 0,61 (95% CI: 0,47-0,80) Heterogenität: I ² =3% (niedrig) Intraoperativer Blutverlust (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied WMD: (-64,71) (95% CI: (-239,94)-110,52) Heterogenität: I ² =97% (hoch) Mortalität (n=4 Studien)	- Rekonstruktionsverfahren - Anastomosetechnik - Erfahrung der Chirurgen - Postoperativem Management Fokus der Primärstudien auf Kurzzeitfolgen, keine Aussage zu Langzeitfolgen Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	[19] Wang L et al. J. Surg. Res. 2014 [20] Xu B et al. Am. J. Surg. 2015 [21] Watanabe Y et al. Am. J. Surg. 2015

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Weniger als 20 Patienten			Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,03 (95% CI: 0,36-2,91) Heterogenität: I²=0% (niedrig) POPF (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,70 (95% CI: 0,35-1,40) Heterogenität: I²=69% (hoch) Galleleckage (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,61 (95% CI: 0,34-1,08) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Intraabdominaler Abszess (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,92 (95% CI: 0,58-1,45) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (n=2 Studien)⁶²		

⁶² Aus den 5 eingeschlossenen Primärstudien wurden nur zwei in die Meta-Analyse eingeschlossen

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Statistisch signifikant kürzer nach Braun WMD: (-1,80) (95% CI: (-3,4)-(-0,18)) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Subgruppen-Analysen DGE Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener nach Braun): • Prospektive Studien Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied): • Retrospektive Studien Subgruppen-Analysen Morbidität (gesamt) Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener nach Braun): • Prospektive Studien Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied): • Retrospektive Studien Subgruppen-Analysen Mortalität Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) Subgruppen-Intraoperativer Blutverlust		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) Subgruppen-Analysen POPF Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) Subgruppen-Analysen Galleleckage Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) Subgruppen-Analysen Intraabdominaler Abszess Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied)		
Schorf et al., 2019 [62] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Prospektive Studien Retrospektive Studien Recherchezeitraum bis 04.2017	Rekonstruktion nach CHILd mit Braunschauer Fußpunktanastomose (Braun) vs. Rekonstruktion nach CHILd (CHILd)⁶³	Mortalität Morbidität (gesamt) POPF CR-POPF⁶⁴ DGE Blutungen Wundinfektion	Studienanzahl n=18 (gesamt) n=13 (Braun vs. CHILd) Population n=2.327 (Braun vs. CHILd) n=1.217 (Braun) vs. 1.110 (CHILd) Untersuchte Endpunkte	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren	RCTs 26. Hwang HK et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016 29. Fujieda H et al. Dig Surg 2017 30. Kakaei F et al. Can J Surg 2015 Prospektive Studien

⁶³ Weitere Interventionen untersucht, hier nur für PICO-Frage relevante extrahiert

⁶⁴ Grad B/C

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Recherchequellen PubMed/Medline, Web of Science, Scopus, Cochrane Library Einschlusskriterien Population: Patienten mit PD Interventionen: Rekonstruktion nach CHILd mit Braunschauer Fußpunktanastomose (Braun) vs-Rekonstruktion nach CHILd Roux-Y-Rekonstruktion, Isolierter Loop nach PJ Alle Erkrankungen Alle Studienarten Sprache: Englisch Peer-reviewed Zeitschriften Endpunkte POPF und DGE berichtet		Pulmonale Infektionen Perioperativer Blutverlust Dauer des Krankenhausaufenthaltes Galleleckage Dauer der Operation Postoperative Blutungen <i>Subgruppen-Analysen für Mortalität, Morbidität, POPF, CR POPF, DGE, DGE Grad B/C</i> <i>Studiendesign (RCT, prospektiv, retrospektiv)</i> <i>OP-Technik (Pylorus-erhaltende PD (ppPD), klassische PD)</i>	Mortalität (n=10 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,72 (95% CI: 0,32-1,61) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=6 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Braun RR: 0,80 (95% CI: 0,66-0,97) Heterogenität: I²=29% (niedrig) POPF (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,88 (95% CI: 0,74-1,05) Heterogenität: I²=0% (niedrig) CR-POPF (n=7 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Braun RR: 0,50 (95% CI: 0,31-0,81) Heterogenität: I²=46% (niedrig) DGE (n=6 Studien)	In Primärstudien Unterschiede bei: Definition der Endpunkte Hoher Anteil von Patienten aus retrospektiven Studien (1.897 von 2.327) Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	25. Hochwald SN et al. J Surg Oncol 2010 39. Meng HB et al. World J Gastroenterol 2015 40. Nikfarjam M et al. JOP 2012 Retrospektive Studien 41. Cordesmeier S et al. J Gastrointest Surg 2014 42. Hu BY et al. World J Gastroenterol 2016 43. Liu QY et al. ANZ J Surg 2016 44. Wang L et al. J Surg Res 2014 45. Watanabe Y et al. Am J Surg 2015 46. Xu B et al. Am J Surg 2015 47. Zhang XF et al. Medicine (Baltimore) 2014

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,72 (95% CI: 0,46-1,14) Heterogenität: I²=53% (hoch) DGE Grad B/C (n=10 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Braun RR: 0,40 (95% CI: 0,22-0,75) Heterogenität: I²=73% (hoch) Postoperative Blutungen (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 1,17 (95% CI: 0,69-1,97) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Wundinfektion (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,97 (95% CI: 0,67-1,42) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Pulmonale Infektionen (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				RR: 1,00 (95% CI: 0,45-2,23) Heterogenität: $I^2=45\%$ (niedrig) Galleleckage (n=9 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Braun RR: 0,52 (95% CI: 0,31-0,88) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Perioperativer Blutverlust (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: 0,29 (95% CI: (-0,02)-0,61) Heterogenität: $I^2=78\%$ (hoch) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: (-1,37) (95% CI: (-2,77)-0,03) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Dauer der Operation (n=5 Studien) Statistisch signifikant länger nach Braun*		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				MD: 17,72 (95% CI: 8,27-3,66)*, Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) * fehlerhafte Werte⁶⁵ Subgruppen-Analysen Mortalität Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) Subgruppen-Analysen Morbidität (gesamt) Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener nach Braun) • Prospektive Studien • Klassische PD Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • RCTs • Retrospektive Studien • ppPD Subgruppen-Analysen POPF Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) Subgruppen-Analysen CR POPF Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener nach Braun)		

⁶⁵ Die angegebenen Werte sind fehlerhaft: der Wert für MD liegt nicht innerhalb des angegebenen Konfidenzintervalls. Der Effekt ist unklar.

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				• Prospektive Studien • PD Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • RCTs • Retrospektive Studien • ppPD Subgruppen-Analysen DGE Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • RCTs • PD • ppPD Subgruppen-Analysen DGE Grad B/C Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener nach Braun) • Prospektive Studien • PD • ppPD Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • RCTs • Retrospektive Studien		
Xu et al., 2015 [63]	Studiendesign Prospektive Studien	PD mit Braunscher Fußpunktanastomose (Braun) vs.	Dauer der Operation in Minuten (min)	Studienanzahl n=10 (gesamt) Population	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe	Prospektive Studie 20. Liu QY et al. ANZ J Surg. 2014*

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-Analyse	Retrospektive Studien Recherche-zeitraum bis 21.12.2014 Recherche-quellen PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, Chinesische Recherche-quellen (VIP, WanFang, CNKI) Referenzlisten Einschluss-kriterien Sprachen: Englisch, Chinesisch Population: Patienten mit PD Interventionen: Braunsche Fußpunktanastomose (Braun) nach PD, PD ohne Braunsche Fußpunktanastomose (PD)	PD ohne Braunsche Fußpunktanastomose (PD)	Intraoperativer Blutverlust in Milliliter (ml) Mortalität Morbidität (gesamt) POPF Galleleckage DGE Dauer bis zur Entfernung der nasogastralen Sonde (d) Dauer bis zum Beginn flüssiger Nahrung in Tagen (d) Wiedereinsetzen der nasogastralen Sonde Postoperatives Erbrechen Postoperative Blutungen Intraabdominaler Abszess Wundkomplikation Erneute Operation	n=1.614 (gesamt) n=894 (Braun) vs. 710 (PD) Untersuchte Endpunkte Dauer der Operation (min) (n=5 Studien) Statistisch signifikant länger nach Braun SMD: 0,39 (95% CI: 0,02-0,78), Heterogenität: I²=86,55% (hoch) Intraoperativer Blutverlust (ml) (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied SMD: (-0,035) (95% CI: (-0,253)-0,183), Heterogenität: I²=55,64% (hoch) Mortalität (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,65 (95% CI: 0,26-1,60), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=4 Studien)	Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren Primärstudien überwiegend retrospektiv Signifikante Heterogenität zwischen Primärstudien Keine Langzeitfolgen berichtet Finanzierung National Natural Science Foundation of China Fudan University Youth Fund Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, Chinese Ministry of Education Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	*Fehlerhafte Referenzierung der Primärstudien in SR Retrospektive Studien 3. Xu B et al. Am J Surg. 2015 13. Zhang XF et al. Medicine. 2014 14. Watanabe Y et al. Am J Surg. 2015 17. Cordesmeier S et al. J Gastrointest Surg. 2014 18. Hochwald SN et al. J Surg Oncol. 2010 19. Li X et al. Chin J Surg. 2009 21. Nikfarjam M et al. J Pancreas. 2012 22. Wang L et al. J Surg Res. 2014 23. Wang YG et al. J Clin Res. 2006

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Mindestens einer der untersuchten Endpunkte berichtet Ausschlusskriterien Tierstudien Konferenzabstracts, Briefe, Kommentare, Editorials, Expertenmeinungen Reviews ohne Originaldaten Sprachen: Nicht Englisch oder Chinesisch Duplikate		Dauer des Krankenhaus-aufenthaltes <i>Subgruppen-Analysen DGE</i> <i>DGE-Definition (ISGPS Grad B, ISGPS Grad C)</i>	Statistisch signifikant seltener nach Braun OR: 0,66 (95% CI: 0,49-0,91), Heterogenität: $I^2=2,73\%$ (niedrig) POPF (n=9 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,67 (95% CI: 0,35-1,67), Heterogenität: $I^2=57,06\%$ (hoch) Galleleckage (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,537 (95% CI: 0,287-1,004), Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) DGE (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,922 (95% CI: 0,350-2,424) Heterogenität: $I^2=71,117\%$ (hoch) DGE Grad B/C (n=7 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Braun		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				OR: 0,375 (95% CI: 0,164-0,858), Heterogenität: $I^2=75,862\%$ (hoch) Dauer bis zur Entfernung der nasogastralen Sonde (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied SMD: (-0,013) (95% CI: (-0,231)-0,204), Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Dauer bis zum Beginn flüssiger Nahrung (n=2 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied SMD: (-0,089) (95% CI: (-0,324)-0,147) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Wiedereinsetzen der nasogastralen Sonde (n=3 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Braun OR: 0,436 (95% CI: 0,232-0,818) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Postoperatives Erbrechen (n=2 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Braun		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				OR: 0,444 (95% CI: 0,262-0,755) Heterogenität: $I^2=53,60\%$ (hoch) Postoperative Blutungen (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,17 (95% CI: 0,578-2,385), Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Intraabdominaler Abszess (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,793 (95% CI: 0,444-1,419) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Wundkomplikation (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,806 (95% CI: 0,490-1,325), Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Erneute Operation (n=5 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Braun		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				OR: 0,380 (95% CI: 0,149-0,968), Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied SMD: (-0,098) (95% CI: (-0,23)-0,033), Heterogenität: $I^2=12,72\%$ (niedrig) Subgruppen-Analysen DGE Grad B/C Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener nach Braun) - ISGPS Grad C Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - ISGPS Grad B		
Zhou et al., 2018 [64] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien Recherche-zeitraum	PD mit Braunscher Fußpunktanastomose (Braun) vs. PD ohne Braunsche Fußpunktanastomose (PD)	<u>PRIMÄR</u> DGE Klinisch relevante DGE⁶⁶ <u>SEKUNDÄR</u>	Studienanzahl n=11 (gesamt) Population n=1.672 (gesamt) n=1.005 (Braun) vs. 667 (PG) Untersuchte Endpunkte	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren	RCTs 4. Kakei F et al. Can J Surg. 2015 5. Hwang HK et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016 6. Fujieda H et al. Dig Surg. 2017

⁶⁶ Grad B/C nach ISGPS-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	bis 05.2017 Recherchequellen PubMed, Embase, Cochrane Library Referenzlisten gefundener Artikel Einschlusskriterien Population: Patienten mit PD Interventionen: Braunsche Fußpunktanastomose (Braun) Endpunkt: Verzögerte DGE Ausschlusskriterien Sprache: Nicht Englisch Tierstudien, Abstracts, Briefe, Konferenz-Proceedings, Editorials, Expertenmeinungen Duplikate		Dauer der Operation in Minuten (min) Intraoperativer Blutverlust in Milliliter (ml) Intraoperative Bluttransfusion Postoperatives Erbrechen Wiedereinsetzen der nasogastralen Sonde Prokinetika oder Antiemetika POPF Galleleckage Intraabdominaler Abszess Wundinfektion Postoperative Blutungen Pneumonie Harnwegsinfektion Mortalität Dauer des Krankenhaus-	DGE (n=11 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Braun OR: 0,32 (95% CI: 0,24-0,43) Heterogenität: I²=46% (niedrig) Klinisch relevante DGE (n=9 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Braun OR: 0,27 (95% CI: 0,15-0,51) Heterogenität: I²=55% (hoch) Dauer der Operation (min) (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied WMD: 21,8 (95% CI: (-3,37)-45,72) Heterogenität: I²=83% (hoch) Intraoperativer Blutverlust (ml) (n=9 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied WMD: (-55,15) (95% CI: (-151,46)-41,15) Heterogenität: I²=90% (hoch)	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Signifikante Heterogenität zwischen Primärstudien In Primärstudien Unterschiede bei: • Operationstechnik • Perioperativem Management Methodische Qualität der nicht-randomisierten Primärstudien mit Verzerrungsrisiko Finanzierung Natural Science Foundation of Fujian province Major Diseases Joint Research Program of Xiamen City Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	nicht-randomisierte kontrollierte Studien 11. Hochwald SN et al. J Surg Oncol. 2010 12. Nikfarjam M et al. JOP. 2012 13. Cordesmeier S et al. J Gastrointest Surg. 2014 14. Wang L et al. J Surg Res. 2014 15. Zhang XF et al. Medicine (Baltimore). 2014 16. Xu B et al. Am J Surg. 2015 17. Meng HB et al. World J Gastroenterol. 2015 18. Watanabe Y et al. Am J Surg. 2015

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Studien ohne Vergleichsgruppe Fallserien		aufenthaltes in Tagen (d) Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	Intraoperative Bluttransfusion (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,73 (95% CI: 0,49-1,09) Heterogenität: I ² =28% (niedrig) Postoperatives Erbrechen (n=4 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Braun OR: 0,42 (95% CI: 0,27-0,65) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Wiedereinsetzen der nasogastralen Sonde (n=3 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Braun OR: 0,43 (95% CI: 0,23-0,81) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Prokinetika oder Antiemetika (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,58 (95% CI: 0,34-1,00) Heterogenität: I ² =0% (niedrig)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				POPF (n=11 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,62 (95% CI: 0,38-1,02) Heterogenität: I²=50% (hoch) Galleleckage (n=9 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Braun OR: 0,50 (95% CI: 0,29-0,86) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Intraabdominaler Abszess (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,80 (95% CI: 0,46-1,41) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Wundinfektion (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,99 (95% CI: 0,64-1,15) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Postoperative Blutungen (n=6 Studien)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,14 (95% CI: 0,63-2,08) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Pneumonie (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,91 (95% CI: 0,53-1,58) Heterogenität: I²=44% (niedrig) Harnwegsinfektion (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,48 (95% CI: 0,18-1,24) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Mortalität (n=11 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,75 (95% CI: 0,34-1,68) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (d) (n=7 Studien) Statistisch signifikant kürzer nach Braun		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				WMD: (-1,66) (95% CI: (-2,95)-(-0,37)) Heterogenität: I ² =0% (niedrig)		

Tabelle 39: Evidenztabelle Rekonstruktion Braun'sche Fußpunktanastomose (Systematische Reviews)

A3.1.3 Pylorus-resezierende (prPD) vs. Pylorus-erhaltende Pankreatoduodenektomie (ppPD)

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Chen et al., 2015 [65] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherche-zeitraum bis 20.06.2014 Recherche-quellen PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science Referenzlisten ausgewählter Artikel Kontakt zu Forschern und Experten auf dem Gebiet der Pankreaschirurgie	ppPD inklusive pylorus-erhaltende Whipple-Operation vs. prPD, inklusive Konventionelle PD (kPD) und subtotale magenerhaltende PD (smPD)	Morbidität (gesamt) POPF Wundinfektion Postoperative Blutungen Galleleckage Aszites DGE Subgruppen-Analysen <i>prPD-Prozedur (kPD vs. ppPD und smPD vs. ppPD) für DGE</i>	Studienanzahl n=9 (gesamt) Population n=722 (gesamt) n=357 (ppPD) vs. 365 (prPD) Untersuchte Endpunkte Morbidität (gesamt) (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,94 (95% CI: 0,75-1,19) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) POPF (n=8 Studien)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren Eine Primärstudie untersuchte auch Patienten mit weiteren Krebsarten und benignen Erkrankungen Unterschiede in Primärstudien bei: • Operationstechnik	RCTs 3 Matsumoto I et al. J Surg Oncol, 2014 12 Seiler CA et al. Br J Surg, 2005 13 Tran KT et al. Ann Surg, 2004 16 Srinarmwong C et al. J Med Assoc Thai, 2008 17 Kawai M et al. Ann Surg, 2011 26 Lin PW et al. Hepatogastroenterology, 2005 27 Wenger FA et al. Chirurg (German), 1999

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Einschlusskriterien Studiendesign: RCT Population: Patienten mit Pankreas- oder periampullärem Karzinom Mindestens einer der Endpunkte berichtet Ausschlusskriterien Keine Kontrollgruppe Nicht als Original-Studie veröffentlicht, z.B. Konferenz-abstrakts, Briefe Duplikate			Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,97 (95% CI: 0,69-1,37) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Wundinfektion (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,97 (95% CI: 0,52-1,81) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Postoperative Blutungen (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,74 (95% CI: 0,35-1,57) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Galleleckage (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,98 (95% CI: 0,32-3,02) Heterogenität: $I^2=29\%$ (niedrig) Aszites (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	Definition der Endpunkte (DGE und POPF) Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	28 Bloechle C et al. Dtsch Gesellschaft Chir (German), 1999 29 Paquet KJ et al. Chir Gastroenterol (German), 1998

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				RR: 0,95 (95% CI: 0,53–1,69) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) DGE (n=8 Studien) Statistisch signifikant häufiger bei ppPD RR: 2,15 (95% CI: 1,09–4,23) Heterogenität: I ² =71% (hoch) Subgruppen-Analysen DGE Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant häufiger bei ppPD) - Vergleich mit smPD Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Vergleich mit kPD		
Huang et al., 2015 [66] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Prospektive Studien Retrospektive Studien Recherche-zeitraum 01.1978 bis 07.2014	ppPD vs. smPD	<u>PRIMÄR</u> DGE <u>SEKUNDÄR</u> Wundinfektion Dauer der Operation Intraoperativer Blutverlust POPF	Studienanzahl n=8 (gesamt), Population n=650 (gesamt) n=294 (ppPD) vs. 356 (smPD) Untersuchte Endpunkte DGE (n=8 Studien)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren Geografische Einschränkung: alle Studien	RCTs 29 Kawai M et al. Ann Surg 2011 35 Matsumoto I et al. J Surg Oncol 2014 Prospektive nicht-randomisierte Studien 27 Akizuki E et al. J Gastrointest Surg 2008

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Recherchequellen PubMed, Embase, Science Citation Index, Cochrane CENTRAL Referenzen eingeschlossener Artikel Forscher und Experten zu Pankreaschirurgie kontaktiert Einschlusskriterien Sprache: Englisch Volltext vorhanden Publiziert in Peer-Reviewed Journal Studien am Menschen Vergleich ppPD und subtotaler magenerhaltende PD (smPD) Endpunkte: DGE Bei Mehrfachpublikation Studie		Postoperative Blutungen Intraabdominaler Abszess Wundinfektion Dauer bis zum Beginn flüssiger Nahrung Dauer bis zum Beginn fester Nahrung Dauer der nasogastralen Intubation Wiedereinsetzen der nasogastralen Sonde Mortalität Dauer des Krankenhausaufenthaltes Subgruppen-Analyse <i>DGE-Definition (ISGPS, andere Definitionen)</i> <i>OP-Technik (PJ, PG)</i>	Statistisch signifikant häufiger bei ppPD OR: 2,75 (95% CI: 1,75-4,30) Heterogenität: I ² =43% (niedrig) Wundinfektion (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,88 (95% CI: 0,39-1,97) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Dauer der Operation (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied WMD: (-5,30) (95%CI: (-43,33)-32,84) Heterogenität: I ² =77% (hoch) Intraoperativer Blutverlust (n=8 Studien) Statistisch signifikant geringer bei ppPD WMD: (-217,70) (95%CI: (-429,77)-(-5,63)) Heterogenität: I ² =68% (hoch) POPF (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	aus Japan (Übertragbarkeit fraglich) Mehrzahl der Studien nicht-randomisiert und retrospektiv In Primärstudien Unterschiede bei: Operationstechnik (keine Möglichkeit für Subgruppen-Analysen z.B. für PJ oder PG wegen fehlender Daten in Primärstudien) Keine Daten in Primärstudien für langfristige Endpunkte Finanzierung Research Special Fund for Public Welfare Industry of Health, Science and Technology Support Program of Sichuan Province National Institute for Health Research BRU Award. Interessenkonflikte Keine Angabe	Retrospektive Studien 17 Hayashibe A et al. J Surg Oncol 2007 28 Kurahara H et al. J Surg Oncol 2010 30 Oida T et al. Hepatogastroenterology 2011 31 Fujii T et al. Ann Surg Oncol 2012 33 Nanashima A et al. Hepatogastroenterology 2013

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	mit höherer Qualität Ausschlusskriterien Abstrakts, Fallberichte, Briefe, Editorials, Expertenmeinungen, Reviews DGE nicht berichtet Studien mit Fokus auf Langzeit-Endpunkten		<i>Studiendesign (nicht-RCTs)</i> <i>Lymphknoten-Dissektion (D1, D2)</i> <i>Jeweils für alle Endpunkte</i>	OR: 0,91 (95% CI: 0,56-1,49) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Postoperative Blutungen (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,51 (95% CI: 0,15-1,74) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Intraabdominaler Abszess (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,05 (95% CI: 0,54-2,05) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Wundinfektion (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,88 (95% CI: 0,39-1,97) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Dauer bis zum Beginn flüssiger Nahrung (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				WMD: 2,97 (95%CI: (-0,43)-6,38) Heterogenität: I²=82% (hoch) Dauer bis zum Beginn fester Nahrung (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied WMD: 3,69 (95%CI: (-0,46)-7,83) Heterogenität: I²=91% (hoch) Dauer der nasogastralen Intubation (n=6 Studien) Statistisch signifikant länger bei ppPD WMD: 2,68 (95%CI: 0,77-4,58) Heterogenität: I²=96% (hoch) Wiedereinsetzen der nasogastralen Sonde (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,90 (95% CI: 0,91-3,97) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Mortalität (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,31 (95% CI: 0,05-2,01) Heterogenität: I²=0% (niedrig)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Dauer des Krankenhausaufenthaltes (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied WMD: 3,92 (95%CI: (-0,37)-8,22) Heterogenität: I ² =64% (hoch) Subgruppen-Analysen Für detaillierte Ergebnisse siehe Tabelle 4 des SR		
Hüttner et al., 2016 [67] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherche-zeitraum bis 18.08.2015 Recherche-quellen Medline, Embase, Cochrane CENTRAL, Cochrane CDSR, Cochrane DARE Abstracts American Digestive Week und United European	ppPD vs. prPD	<u>PRIMÄR</u> POPF DGE Galleleckage <u>SEKUNDÄR</u> Überleben Mortalität Intraoperativer Blutverlust in Liter (l) Transfusion roter Blutzellen	Studienanzahl n=8 (gesamt) Population n=512 (gesamt) n=255 (ppPD) vs. 257 (prPD) Untersuchte Endpunkte POPF (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,95 (95% CI: 0,49-1,84) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) DGE (n=7 Studien)	LoE 1* * Keine Abwertung aufgrund des Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: • Methodik des RCTs (z.B. Randomisierung, Verblindung, analysierte Patienten) • Follow-up-Zeit und Sequenz	RCTs Bloechle C et al. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie 1999 Lin PW et al. British Journal of Surgery 1999 Lin PW et al. Hepatogastroenterology 2005 Paquet K-J. Chirurgische Gastroenterologie 1998 Seiler CA et al. British Journal of Surgery 2005

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Gastroenterology Week Anfrage bei Cochrane Upper Gastrointestinal and Pancreatic Diseases Group und Experten Referenzlisten gefundener Artikel Related Articles Funktion in PubMed Einschluss-kriterien Studiendesign: RCT Population: Patienten mit elektiver ppPD, pylorus-erhaltender Whipple-Operation oder prPD, Standard Whipple-Operation Endpunkte		Dauer der Operation in Minuten (min) Postoperative Blutungen Wundinfektion Pulmonale Komplikationen Erneute Operation Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen (d) Lebensqualität Resektionsstatus (R0/R1) Subgruppen-Analysen <i>Karzinom Lokalisation (peripankreatisch, Pankreaskopf) für Überleben</i>	Statistisch signifikant häufiger bei ppPD OR: 3,03 (95% CI: 1,05-8,70) Heterogenität: $I^2=73,1\%$ (hoch) Galleleckage (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,96 (95% CI: 0,15-6,17) Heterogenität: $I^2=37,29\%$ (niedrig) Überleben (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied HR: 0,84 (95% CI: 0,61-1,16) Heterogenität: $I^2=9,47\%$ (niedrig) Mortalität (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,64 (95% CI: 0,26-1,54) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Intraoperativer Blutverlust (l) (n=5 Studien) Statistisch signifikant geringer bei ppPD MD: (-0,32) (95% CI: (-0,62)-(-0,03)) Heterogenität: $I^2=83,01\%$ (hoch)	- Definitionen der Endpunkte, z.B. POPF, DGE - Perioperativem Management Geringe Anzahl Patienten in Primärstudien Finanzierung Nicht angegeben Interessenkonflikte Ein Autor gibt nicht-finanzielle Interessenkonflikte an.	Srinarmwong C et al. Journal of the Medical Association of Thailand 2008 Taher MA et al. Mymensingh Medical Journal 2015 Tran KT et al. Annals of Surgery 2004 Wenger FA et al. Chirurg 1999

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Transfusion roter Blutzellen (n=5 Studien) Statistisch signifikant geringer bei ppPD MD: (-0,47) (95% CI: (-0,86)-(-0,07)) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Dauer der Operation (min) (n=7 Studien) Statistisch signifikant kürzer bei ppPD MD: (-45,22) (95% CI: (-74,67)-(-15,78)) Heterogenität: I²=84,26% (hoch) Postoperative Blutungen (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,74 (95% CI: 0,32-1,74) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Wundinfektion (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,85 (95% CI: 0,35-2,05) Heterogenität: I²=0% (niedrig)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Pulmonale Komplikationen (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,67 (95% CI: 0,29-1,58) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Erneute Operation (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,80 (95% CI: 0,38-1,68) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (d) (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: 0,26 (95% CI: (-2,04)-2,56) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) R0-Resektionsrate (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,92 (95% CI: 0,39-2,15) Heterogenität: I ² =56,87% (hoch) Lebensqualität (n=3 Studien)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Narrative Zusammenfassung Die Primärstudien fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied Subgruppen-Analysen Überleben Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied)		
Klaiber et al., 2018 [68] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Prospektive nicht-randomisierte Studien Retrospektive Studien Recherche-zeitraum bis 05.07.2017 Recherche-quellen Medline, Web of Science, Cochrane CENTRAL Studienregister Related citations in Medline	ppPD vs. prPD	<u>PRIMÄR</u> DGE <u>SEKUNDÄR</u> CR-POPF⁶⁷ Postoperative Blutungen Intraabdominale Flüssigkeit/Abszess Galleleckage Leckage der Anastomose Lymphatische Fistel Wundinfektion Pulmonale Komplikationen	Studienanzahl n=11 (gesamt) Population n=992 (gesamt) n=466 (ppPD) vs. 526 (prPD) Untersuchte Endpunkte DGE (n=11 Studien) Statistisch signifikant häufiger bei ppPD OR: 2,71 (95% CI: 1,48-4,96) Heterogenität: I²=63% (hoch) CR-POPF (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR:1,19 (95% CI: 0,74-1,89) Heterogenität: I²=0% (niedrig)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: • Operationen • Perioperativem Management Methodische Qualität der nicht-randomisierten Primärstudien niedrig Geografische Einschränkung: 8 von 11	RCTs 6 Kawai M et al. Ann Surg 2011 11 Hackert T et al. Ann Surg 2017 20 Matsumoto I et al. J Surg Oncol 2014 Prospektive nicht-randomisierte Studien 21 Hackert T et al. Am J Surg 2013 25 Akizuki E et al. J Gastrointest Surg 2008 Retrospektive Studien

⁶⁷ Grad B/C nach ISGPF-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Referenzlisten relevanter Artikel und systematischer Reviews Einschlusskriterien Vergleich von ppPD und prPD Postoperative Endpunkte, inklusive DGE Keine Beschränkung bei Alter der Patienten oder Erkrankung Ausschlusskriterien Nicht-vergleichende Studien		Mortalität Erneute Operation Perioperativer Blutverlust (ml) Dauer der Operation (min) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (d) Lebensqualität <i>Subgruppen-Analysen DGE</i> <i>Studiendesign (RCTs, nicht-randomisierte Studien)</i>	Postoperative Blutungen (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,86 (95% CI: 0,41-1,78) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Intraabdominale Flüssigkeit/Abszess (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,23 (95% CI: 0,78-1,92) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Galleleckage (n=2 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,60 (95% CI: 0,03-13,16) Heterogenität: I ² =49% (niedrig) Wundinfektion (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,98 (95% CI: 0,52-1,84) Heterogenität: I ² =0% (niedrig)	Studien aus Japan (Übertragbarkeit fraglich) Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	10 Zhou Y et al. HPB (Oxford) 2015 22 Nanashima A et al. Hepatogastroenterology 2013 23 Fujii T et al. Ann Surg Oncol 2012 24 Kurahara H et al. J Surg Oncol 2010 26 Hayashibe A et al. J Surg Oncol 2007 27 Oida T et al. Hepatogastroenterology 2011

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Pulmonale Komplikationen (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,64 (95% CI: 0,29-1,43) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Mortalität (n=10 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,74 (95% CI: 0,23-2,41) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Erneute Operation (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,06 (95% CI: 0,51-2,17) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Perioperativer Blutverlust (ml) (n=11 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: (-92,01) (95% CI: (-198,56)-14,55) Heterogenität: I²=67% (hoch)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Dauer der Operation (min) (n=11 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: 3,11 (95% CI: (-15,30)-21,52) Heterogenität: I²=73% (hoch) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (d) (n=11 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: (-3,26) (95% CI: (-1,04)-5,48) Heterogenität: I²=68% (hoch) Lebensqualität (n=2 Studien) narrative Zusammenfassung Unzureichende Daten (Unterschiedliche Erhebungsinstrumente) In Studien jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied Unzureichende Daten⁶⁸ Leckage der Anastomose Lymphatische Fistel		

⁶⁸ Diese Endpunkte wurden jeweils nur in einer Primärstudie erfasst, daher keine Meta-Analyse

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Subgruppen-Analysen DGE Konsistent mit Gesamtanalyse (Statistisch signifikant häufiger bei ppPD) - Nicht-randomisierte Studien Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - RCTs		
Li et al., 2019 [69] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherche-zeitraum bis 01.10.2017 Recherche-quellen Cochrane Library, PubMed, Web of Science, Embase Referenzen eingeschlossener Studien und ähnlicher Publikationen Forscher und Autoren zu Pankreaschirurgie kontaktiert Einschluss-kriterien	ppPD vs. prPD (inklusive konventionelle PD (kPD) und smPD)	Mortalität Morbidität (gesamt) POPF Postoperative Blutungen Wundinfektion Galleleckage Aszites DGE Überleben Dauer der Operation (min) Intraoperativer Blutverlust (ml) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (d) Erneute Operation	Studienanzahl n=11 (gesamt) Population n=930 (gesamt) n=464 (ppPD) vs. 466 (prPD) Untersuchte Endpunkte Mortalität (n=10 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,73 (95% CI: 0,37-1,43) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,94 (95% CI: 0,75-1,19) Heterogenität: I ² =0% (niedrig)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: - Operationsverfahren - Definitionen von DGE und POPF Nicht-publizierte Studien Möglicher Publikationsbias Adjuvante Behandlung Finanzierung	RCTs [6] Tran KT et al. Ann Surg 2004 [7] Seiler CA et al. Br J Surg 2005 [10] Hackert T et al. Ann Surg 2018 [19] Matsumoto I et al. J Surg Oncol 2014 [20] Kawai M et al. Ann Surg 2011 [21] Taher MA et al. Mymensingh Med J 2015 [22] Wenger FA et al. Chirurg 1999 [23] Lin PW et al. Hepato-gastroenterology 2005

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Studiendesign: RCT Patienten: Menschen Interventionen: ppPD und prPD Quantitative Daten für mindestens einen der Endpunkte Ausschlusskriterien keine Kontrollgruppe Konferenzabstrakts, Briefe Duplikate		Subgruppen-Analysen DGE <i>prPD-Prozedur (kPD, smPD)</i>	POPF (n=10 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 1,13 (95% CI: 0,86-1,49) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Postoperative Blutungen (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,82 (95% CI: 0,47-1,43) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Wundinfektion (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 1,06 (95% CI: 0,61-1,84) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Galleleckage (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,69 (95% CI: 0,27-1,79) Heterogenität: I²=29% (niedrig) Aszites (n=5 Studien)	Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	[24] Srinarmwong C et al. J Med Assoc Thai 2008 [25] Bloechle C et al. Dtsch Gesellschaft Chir 1999. [26] Paquet KJ et al. Chir Gastroenterol 1998.

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,95 (95% CI: 0,53-1,69) Heterogenität: I²=0% (niedrig) DGE (n=10 Studien) Statistisch signifikant häufiger bei ppPD RR: 1,73 (95% CI: 1,03-2,92) Heterogenität: I²=67% (hoch) Überleben (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied HR: 0,82 (95% CI: 0,63-1,06) Heterogenität: I²=14% (niedrig) Dauer der Operation (min) (n=8 Studien) Statistisch signifikant kürzer bei ppPD MD: (-33,99) (95% CI: (-59,25)-(-8,73)) Heterogenität: I²=85% (hoch) Intraoperativer Blutverlust (ml) (n=8 Studien) Statistisch signifikant geringer bei ppPD MD: (-0,24) (95% CI: (-0,46)-(-0,02)) Heterogenität: I²=83% (hoch)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Dauer des Krankenhausaufenthaltes (d) (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: 0,78 (95% CI: (-0,77)-2,32) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Erneute Operation (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,99 (95% CI: 0,61-1,59) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Subgruppen-Analysen DGE Alle Subgruppen-Analysen inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied)		
Rebello et al., 2024 [70] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Prospektive nicht-randomisierte Studien Retrospektive Studien	ppPD vs. prPD) ⁶⁹	DGE POPF Postoperative Blutungen Intraabdominale Flüssigkeit	Studienanzahl n=29 (gesamt) n=16 (ppPD vs. prPD) Population n=5.930 (gesamt) n=2.2865 (ppPD vs. prPD) n=908 (ppPD) vs. 1.377 (prPD)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren	Relevant für PICO-Frage RCTs 22. Busquets J et al. Langenbecks Arch Surg. 2022

⁶⁹ Weitere Interventionen untersucht, hier nur für PICO-Frage relevante extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Recherche-zeitraum bis 02.02.2023 Recherche-quellen Medline, Web of Science, Cochrane Library ClinicalTrials.gov Referenzlisten eingeschlossener Studien Einschluss-kriterien Sprache: englisch Interventionen: ppPD versus prPD, ERAS vs. keine ERAS Epiduralanästhesie (EA) versus keine EA, nasogastrale Dekompression (NGD) vs. keine NGD jejunostomische/ nasojejunale Ernährungs-		Leck in der Darmwand Galleleckage Wundinfektion Pulmonale Komplikationen Mortalität Erneute Operation Dauer der Operation Intraoperativer Blutverlust Dauer des Krankenhausaufenthaltes Subgruppen-Analysen DGE <i>Studiendesign (RCTs, nicht randomisierte Studien)</i>	Untersuchte Endpunkte DGE (n=16 Studien) Statistisch signifikant seltener bei prPD logOR: (-0,95) (95% CI: (-1,57)-(-0,34)) Heterogenität: I ² =nicht angegeben POPF (n=13 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied logOR: (-0,26) (95% CI: (-0,58)-0,09) Heterogenität: I ² =nicht angegeben Postoperative Blutungen (n=11 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied logOR: 0,11 (95% CI: (-0,47)-0,70) Heterogenität: I ² =nicht angegeben Intraabdominale Flüssigkeit (n=11 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied logOR: (-0,238) (95% CI: (-0,600)-0,124) Heterogenität: I ² =nicht angegeben	Limitationen aus der Diskussion der Autoren RCTs und Beobachtungsstudien In Primärstudien Unterschiede bei: - Definition der Endpunkte - Durchführung der Intervention Insgesamt hohes Bias-Risiko in Primärstudien Finanzierung Advanced Clinician Scientist Program of the Medical Faculty of the Martin-Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale) to A.R. Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	29. Hackert T et al. Ann Surg. 2018 32. Kawai M et al. Ann Surg. 2011 39. Matsumoto I et al. J Surg Oncol. 2014 Prospektive nicht-randomisierte Studien 18. Akizuki E et al. J Gastrointest Surg. 2008 28. Hackert T et al. Am J Surg. 2013 Retrospektive Studien 19. Arango NP et al. J Gastrointest Surg. 2021 21. Bilgiç C et al. Pancreas. 2022 23. Cai X et al. BMC Surg. 2020 26. Fujii T et al. Ann Surg Oncol. 2012 30. Hayashibe A et al. J Surg Oncol. 2007

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	sondenplatzierung (J/NJF) vs. keine J/NJF. Ausschlusskriterien Reviews, Fallberichte, Fallserien mit weniger als 5 Patienten, Kommentare, Briefe			Leck in der Darmwand (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied logOR: 0,184 (95% CI: (-0,545)-0,913) Heterogenität: I²=nicht angegeben Galleleckage (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied logOR: 1,005 (95% CI: (-0,272)-2,282) Heterogenität: I²=nicht angegeben Wundinfektion (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied logOR: 0,043 (95% CI: (-0,633)-0,719) Heterogenität: I²=nicht angegeben Pulmonale Komplikationen (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied logOR: 0,478 (95% CI: (-0,335)-1,292) Heterogenität: I²=nicht angegeben Mortalität (n=12 Studien)		34. Kurahara H et al. J Surg Oncol. 2010 35. Lee YH et al. Asian J Surg. 2021 41. Nanashima A et al. Hepatogastroenterology. 2013 44. Zhao R et al. Oncol Lett. 2018 45. Zhou Y et al. HPB (Oxford). 2015

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied logOR: (-0,057) (95% CI: (-0,956)-0,843) Heterogenität: I²=nicht angegeben Erneute Operation (n=nicht angegeben) Kein statistisch signifikanter Unterschied logOR: 0,085 (95% CI: (-0,708)-0,878) Heterogenität: I²=nicht angegeben Dauer der Operation (n=15 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied logOR: 0,040 (95% CI: (-0,136)-0,216) Heterogenität: I²=nicht angegeben Intraoperativer Blutverlust (n=13 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied logOR: 0,058 (95% CI: (-0,173)-0,290) Heterogenität: I²=nicht angegeben Dauer des Krankenhausaufenthaltes (n=nicht angegeben)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied logOR: (-0,196) (95% CI: (-0,418)-0,026) Heterogenität: I²=nicht angegeben Subgruppen-Analysen DGE Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) RCTs		
Zhou et al., 2015 [71] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Nicht-randomisierte Studien Recherchezeitraum bis 05.2014 Recherchequellen PubMed Referenzlisten gefundener Artikel Einschlusskriterien	prPD vs. ppPD	DGE Klinisch relevante DGE⁷⁰ POPF Intraabdominaler Abszess Postoperative Blutungen Galleleckage Wundinfektion Erneute Operation Mortalität Dauer des Krankenhausaufenthaltes (d)	Studienanzahl n=10 (gesamt) Population n=804 (gesamt) n=433 (prPD) vs. 371 (ppPD) Untersuchte Endpunkte DGE (n=10 Studien) Statistisch signifikante seltener bei prPD OR: 0,33 (95% CI: 0,17-0,63) Heterogenität: I²=58% (hoch) Klinisch relevante DGE (n=8 Studien)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.1 Rekonstruktionsverfahren Limitationen aus der Diskussion der Autoren Publikationsbias gefunden Geografische Einschränkung: meisten Studien aus Japan (Übertragbarkeit fraglich) Anzahl der Patienten in Primärstudien klein	RCTs 7. Kawai M et al. Ann Surg 2011 12. Matsumoto I et al. J Surg Oncol 2014 Nicht-randomisierte Studien 4. Hayashibe A et al. J Surg Oncol 2007 5. Akizuki E et al. J Gastrointest Surg 2008 6. Kurahara H et al. J Surg Oncol 2010

⁷⁰ Grad B/C nach ISGPS-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Studien am Menschen Sprache: Englisch Ausschlusskriterien Tierstudien Fallberichte, Reviews Population: Patienten mit totaler/zentraler/distaler Pankreatektomie Studien ohne Kontrollgruppe		Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	Statistisch signifikante seltener bei prPD OR: 0,13 (95% CI: 0,05–0,40) Heterogenität: I ² =76% (hoch) POPF (n=9 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,87 (95% CI: 0,60–1,26) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Intraabdominaler Abszess (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,87 (95% CI: 0,48–1,60) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Postoperative Blutungen (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,46 (95% CI: 0,51–4,18) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Galleleckage (n=2 Studien)	Anzahl der randomisierten Primärstudien gering Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	8. Oida T et al. Hepatogastroenterology 2011 9. Fujii T et al. Ann Surg Oncol 2012 10. Hackert T et al. Am J Surg 2013 11. Nanashima A et al. Hepatogastroenterology 2013 Eigene Studie im Review beschrieben

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,17 (95% CI: 0,02–1,49) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Wundinfektion (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,01 (95% CI: 0,46–2,24) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Erneute Operation (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 2,56 (95% CI: 0,73–8,99) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Mortalität (n=10 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 2,25 (95% CI: 0,48–10,65) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (d) (n=9 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				WMD: (-3,53) (95% CI: (-7,18)–0,05) Heterogenität: I ² =74% (niedrig)		

Tabelle 40: Evidenztabelle Rekonstruktion prPD vs. ppPD (Systematische Reviews)

A3.2 Ligamentum teres patch

A3.2.1: Systematische Reviews

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Andreasi et al., 2020 [74] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Retrospektive Beobachtungsstudien Retrospektive Befragungen Recherchezeitraum bis 11.03.2020 Recherchequellen Medline, Web of Science, Cochrane CENTRAL, Scopus	PD mit Umhüllung (Wrapping) (PD-W) vs. PD ohne Umhüllung (PD-nW)	POPF⁷¹ CR-POPF⁷² Postoperative Blutungen (extraluminal) Postoperative Blutungen (gesamt) Komplikationen durch Umhüllung Subgruppen-Analyse POPF, CR-POPF	Studienanzahl n=9 (gesamt) Population n=4.384 (gesamt) n=1.564 (PD-W) vs. 2.820 (PD-nW) Untersuchte Endpunkte POPF (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,70 (95% CI: 0,44-1,13) Heterogenität: I ² =80% (hoch)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.2.1 Systematische Reviews Limitationen aus der Diskussion der Autoren Keine RCTs Alle Studien retrospektiv Patienten in PD-W Gruppen möglicherweise mit	Retrospektive Beobachtungsstudien 9. Choi SB et al. Arch Surg 2012 10. Matsuda H et al. HepatoGastroenterology 2012 18. Xu C et al. Chin J Canc Res 2014 19. Rosso E et al. World J Surg 2012 28. Shah OJ et al. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2015

⁷¹ Nach ISGPF-Klassifikation⁷² Grad B/C nach ISGPF-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Related articles in PubMed Referenzlisten aller potenziell relevanten Studien Einschlusskriterien Männliche und weibliche Patienten Elektive PD Benigne und maligne Erkrankungen Intervention: omentale Umhüllung (Wrapping) der Pankreasanastomose und/oder Umhüllung der peripankreatischen Gefäße durch omentales oder falciformes ligamentum Kontrolle: keine Umhüllung Endpunkte: POPF, extraluminale Blutungen nach		OP-Technik (PJ, PG)	CR-POPF (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,42 (95% CI: 0,09-2,05) Heterogenität: I²=79% (hoch) Postoperative Blutungen (extraluminal) <i>peripankreatische Gefäße (n=4 Studien)</i> Statistisch signifikant seltener nach PD-W RR: 0,58 (95% CI: 0,37-0,92) Heterogenität: I²=0% (gering) <i>Pankreasanastomose (n=4 Studien)</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,77 (95% CI: 0,28-2,14) Heterogenität: I²=65% (hoch) Postoperative Blutungen (gesamt) <i>peripankreatische Gefäße (n=4 Studien)</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,72 (95% CI: 0,49-1,05) Heterogenität: I²=18% (gering) <i>Pankreasanastomose (n=5 Studien)</i>	höherem Komplikationsrisiko Unterschiede in Studien bezüglich: - Intra- und postoperatives Management - Umhüllungstechniken - Definitionen von postoperativen Blutungen Größte Studie: retrospektive Befragung: Hohes Biasrisiko und hohe Heterogenität Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	29. Kapoor VK et al. JOP 2016 30. Mussle B et al. J Surg Res 2017 31. Xenaki S et al. JOP 2017 Retrospektive Befragung 14. Tani M et al. Surgery 2012

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	der Panktreatektomie (PPH) Studiendesign: RCTs, nicht-randomisierte prospektive oder retrospektive kontrollierte Studien Mindestens 10 Patienten			Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,97 (95% CI: 0,71-1,33) Heterogenität: I ² =60% (hoch) Komplikationen durch Umhüllung (n=5 Studien) Keine Komplikationen berichtet Subgruppen-Analysen POPF Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) Subgruppen-Analysen CR-POPF Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) - PG Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener bei PD-W) - PJ		
Hang et al., 2024 [72]	Studiendesign RCTs Retrospektive Beobachtungs-, Kohorten- und	PD mit gestieltem Ligament Lappen (PD-W) vs.	<u>PRIMÄR</u> ⁷³ Postoperative Blutungen (von Leberarterie (LA) oder dem Stumpf der Arteria	Studienanzahl n=6 (in Meta-Analyse) Population n=3.538 (gesamt) n=917 (PD-W) vs. 2.621 (PD-nW)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.2.1 Systematische Reviews	RCT 19. Welsch T et al. Br J Surg 2021

⁷³ Alle Endpunkte während des Krankenhausaufenthaltes oder innerhalb von 90 Tagen

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-Analyse	Fall-Kontroll-Studien Recherchezeitraum bis 01.2023 Recherchequellen PubMed, Embase, ScienceDirect, Web of Science Einschlusskriterien Sprache: Englisch Intervention: PD mit oder ohne gestieltem Ligament Lappen um die Arterien Population: Menschen Endpunkte: Mindestens einer der Endpunkte berichtet Ausschlusskriterien	PD ohne gestielten Ligament Lappen (PD-nW)	gastroduo-denalis (AG)) Postoperative Blutungen (gesamt)⁷⁴ <u>SEKUNDÄR</u> DGE⁷⁵ CR-POPF⁷⁶ Morbidität (gesamt) Mortalität Erneute Operation Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	Untersuchte Endpunkte Postoperative Blutungen (LA, AG) (n=4 Studien) Statistisch signifikant geringer nach PD-W OR: 0,41 (95% CI: 0,22–0,75) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Postoperative Blutungen (gesamt) (n=4 Studien) Statistisch signifikant geringer nach PD-W OR: 0,65 (95% CI: 0,46–0,93) Heterogenität: I²=33% (niedrig) DGE (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,90 (95% CI: 0,69–1,18) Heterogenität: I²=0% (niedrig) CR-POPF (n=6 Studien)	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Studiendesign: 1 RCT und 5 retrospektive Studien Risikofaktoren für postoperative Blutungen nicht betrachtet Eingeschlossene Primärstudien zum Teil mit hohem Verzerrungsrisiko Finanzierung Sichuan Science and Technology Program Science and Technology Planning Project of Sichuan Province Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	retrospektive Kohortenstudien 6. Okada K et al. World J Surg 2020 25. Xu C et al. Chin J Cancer Res 2014 27. Müssle B et al. J Surg Res 2017 retrospektive Fall-Kontroll-Studie 28. Meng L et al. BMC Surg 2021 retrospektive Beobachtungsstudie 9. Tani M et al. Surgery 2012

⁷⁴ nach ISGPS-Klassifikation⁷⁵ nach ISGPS-Klassifikation⁷⁶ nach ISGPF-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Abstrakts, Briefe, Editorials, Reviews, Leitlinien, Fallberichte Studien ohne Daten oder mit Daten, die nicht extrahiert werden können			Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,93 (95% CI: 0,73–1,19) Heterogenität: I²=13% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,03 (95% CI: 0,82–1,31) Heterogenität: I²=25% (niedrig) Mortalität (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,40 (95% CI: 0,84–2,33) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Erneute Operation (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,15 (95% CI: 0,72–1,85) Heterogenität: I²=0% (niedrig)		
Müssle et al., 2017 [77]	Studiendesign Retrospektive Studien Recherchezeitraum	PD mit Falciformer oder runder Ligament Umhüllung (Wrapping) (PD-W) vs.	Postoperative Blutungen	Studienanzahl n=2 (in Meta-Analyse) Population n=533 (gesamt)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe	Retrospektive Beobachtungsstudien 22. Xu C et al. Chin J Cancer Res. 2014

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-Analyse	bis 02.12.2015 Recherchequellen Medline, Embase, Web of Science, Cochrane Library Referenzlisten eingeschlossener Artikel Einschlusskriterien Intervention: Falciforme oder runde Ligament Umhüllung (Wrapping) der Leberarterie Ausschlusskriterien Ausschließlich andere Techniken Andere Endpunkte	PD ohne Umhüllung (Wrapping) (PD-nW)		n=476 (Meta-Analyse) n=179 (PD-W) vs. 297 (PD-nW) Untersuchte Endpunkte Postoperative Blutungen (n=2 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,36 (95% CI: 0,05–2,57) Heterogenität: I²=65% (hoch)	Anhang D3.2.1 Systematische Reviews Limitationen aus der Diskussion der Autoren Retrospektive Studien Auswahl der Patienten verzerrt Alle Primärstudien hohes Verzerrungsrisiko Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	Studie des SR
Nour et al., 2022 [78]	Studiendesign RCTs Retrospektive Studien Recherchezeitraum	PD mit Omentum oder Falciformes / Teres Umhüllung (Wrapping) (PD-W) vs. PD Umhüllung (Wrapping) (PD-nW)	Postoperative Blutungen (extraluminal)	Studienanzahl n=7 (gesamt) Population n=4.100 (gesamt)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risiko, siehe Anhang D3.2.1 Systematische Reviews	RCTs [5] Müsle B et al. Trials 2018 [9] Welsch T et al. BJS 2022

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-Analyse	nicht angegeben Recherche-quellen Medline, Embase, Cochrane Library Referenzlisten ausgewählter Artikel Einschluss-kriterien Endpunkt: Postoperative Blutungen Intervention: Omentum oder Falciformes/Teres Umhüllung (Wrapping)			n=1.404 (PD-W) vs. 2.696 (PD-nW) Untersuchte Endpunkte Postoperative Blutungen (extraluminal) (n=7 Studien) Statistisch signifikant seltener nach PD-W OR: 0,51 (95% CI: 0,31–0,85) Heterogenität: I ² =36% (niedrig)	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Meta-Analyse kombiniert RCTs und retrospektive Studien Retrospektive Studien niedrige Qualität Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	Retrospektive Studien [4] Meng L et al. BMC Surg. 2021 [10] Matsuda H et al. Hepatogastroenterology 2012 [11] Okada K et al. World J. Surg. 2020 [12] Tokyo W et al. Surgery 2012 * [13] Xu C et al. Chin. J. Cancer Res 2014 * in den Ergebnissen des SR : Tani 2012

Tabelle 41: Evidenztabelle Ligamentum teres patch (Systematische Reviews)

A3.2.3: RCTs

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studiendesign	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
Hassenpflug et al., 2016	Population n=161 randomisiert	Intervention n=76	<u>PRIMÄR</u> POPF⁷⁷	Untersuchte Endpunkte POPF	Evidenzlevel 2*

⁷⁷ nach ISGPF-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studiendesign	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
[75] RCT	n=152 analysiert (mITT) Altersdurchschnitt: 66 (29-85) Jahre BMI (kg/m²) Durchschnitt: 24.9 (22.5-27.5) Geschlecht männlich 44.7% (68) Einschlusskriterien ≥ 18 Jahre alt Vorgesehen für elektive offene distale Pankreatektomie aufgrund benignen und malignen Tumoren, Pankreatitis oder Pseudozysten des Pankreaskörpers/-schwanzes Ausschlusskriterien Teilnahme an einer anderen Interventionsstudie	distale Pankreatektomie (bei Bedarf ausgeweitet: vaskulär, weiteres Organ) mit Umhüllung (DP-W) Kontrolle n=76 distale Pankreatektomie (bei Bedarf ausgeweitet: vaskulär, weiteres Organ) ohne Umhüllung durch das Teres Ligament und Falziforme ligament (DP-nW)	<u>SEKUNDÄR</u> Dauer der Operation Wundinfektion DGE⁷⁸ Postoperative Blutungen Abdominalruptur Intraabdominale Flüssigkeit Operative oder interventionelle Revisionen Mortalität Dauer des Krankenhausaufenthaltes (d) Krankenhaus-Wiederaufnahme	<i>Grad A/B/C</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied DP-W: 47.4% (n=36/76) DP-nW: 51.3% (n=39/76) <i>Grad B/C</i> kein statistisch signifikanter Unterschied DP-W: 22.4% (n=17/76) DP-nW: 32.9% (n=25/76) Wundinfektion kein statistisch signifikanter Unterschied DP-W: 7.9% (n=6/76) DP-nW: 11.8% (n=9/76) DGE kein statistisch signifikanter Unterschied DP-W: 7.9% (n=6/76) DP-nW: 13.2% (n=10/76) Postoperative Blutungen kein statistisch signifikanter Unterschied DP-W: 6.6% (5/76) DP-nW: 10.5% (n=8/76) Abdominalruptur kein statistisch signifikanter Unterschied DP-W: 0% (0/76) DP-nW: 1.3% (1/76)	* keine Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.2.2 Randomisierte kontrollierte Studien Studiendauer Oktober 2010 bis Juli 2014 Drop-out nach Randomisierung DP-nW: 4/80 DP-W: 5/81 ITT-Analyse Ja Randomisiert Ja adäquat Verblindet nein, objektive Endpunkte Finanzierung keine Finanzierung Limitationen aus Diskussion der Autoren

⁷⁸ nach ISGPF-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studiendesign	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Gegenwärtige Immunsuppressive Therapie Mangel an Compliance			Intraabdominale Flüssigkeit kein statistisch signifikanter Unterschied DP-W: 53.3% DP-nW: 56.1% Operative oder interventionelle Revisionen statistisch signifikant häufiger ohne Abdeckung DP-W: 19.7% (n=15/76) DP-nW: 35.5% (n=27/76) <i>Erneute Operation</i> statistisch signifikant häufiger bei PD-nW DP-W: 1.3% (n=1/76) DP-nW: 13.2% (n=10/76) <i>Angiographie</i> kein statistisch signifikanter Unterschied DP-W: 3.9% (n=3/76) DP-nW: 5.3% (n=4/76) <i>Endoskopie mit Stentimplantation</i> kein statistisch signifikanter Unterschied DP-W: 3.9% (n=3/76) DP-nW: 11.8% (n=9/76) <i>Interventionelle Drainage</i> kein statistisch signifikanter Unterschied DP-W: 15.8% (n=12/76) DP-nW: 27.6% (n=21/76)	ISGPF Klassifikation könnte ungenau sein. Die Intervention wurde ausschließlich als „offene Operation“, nicht als „laparoskopisches Vorgehen“ durchgeführt.

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studiendesign	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
				Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied DP-W: 0% (n=0/76) DP-nW: 1.3% (n=1/76) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (d): kein statistisch signifikanter Unterschied DP-W: 11.5 (7-128) DP-nW: 12 (6-88) Krankenhaus-Wiederaufnahme: statistisch signifikanter häufiger bei DP-nW DP-W: 13.2% (n=10/76) DP-nW: 31.6% (n=24/76)	
Jayaratham et al., 2024 [76] RCT	Population n=68 Einschlusskriterien Patienten mit PD Zustimmung zur Operation Ausschlusskriterien Kein Patientenkonsent	Intervention n=29 Standardisierte offene PD mit PJ und omental roll-up (PD-W) Kontrolle n=29 offene PD mit PJ ohne omental roll-up (PD-nW)	Intraoperativer Blutverlust (ml) Amylase-Konzentration der Drainageflüssigkeit (IU/L) POPF⁷⁹ DGE⁸⁰ Wundinfektion Clavien-Dindo-Klassifikation Dauer des Krankenhausaufenthaltes (d)	Intraoperativer Blutverlust (ml): statistisch signifikant höher bei PD-nW PD-W: 233.33 ± 9.57 PD-nW: 343.33 ± 177.14 Amylase-Konzentration der Drainageflüssigkeit (IU/L): <u>1. Tag post-OP</u> kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: 1,280.0 ± 1,812.6 PD-nW: 1,299.7 ± 1,626.9	Evidenzlevel 3* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.2.2 Randomisierte kontrollierte Studien Studiendauer Januar 2020 bis Juli 2023 Drop-out nach Randomisierung

⁷⁹ nach ISGPF-Klassifikation⁸⁰ nach ISGPF-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studiendesign	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Metastatische Erkrankungen			<u>3. Tag post-OP</u> kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: 372.9 ± 503.6 PD-nW: 392.7 ± 649.4 POPF: <i>Grad A</i> kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: (n=8/29) PD-nW: (n=8/29) <i>Grad B</i> kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: (n=2/29) PD-nW: (n=3/29) <i>Grad C</i> PD-W: (n=0/29) PD-nW: (n=0/29) DGE: <i>Grad A</i> kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: (n=2/29) PD-nW: (n=3/29) <i>Grad B</i>	PD-W: 0 PD-nW: 0 ITT-Analyse nein Randomisiert Ja Verblindet nein, objektive Endpunkte Finanzierung: PGIMER Chandigarh (IN) Limitationen aus Diskussion der Autoren Höherer BMI in Gruppe PD-nW mit statistischer Signifikanz. Höherer Anteil von Frauen in beiden Gruppen ohne statistische Signifikanz. Höherer Blutverlust ohne Abdeckung mit statistischer Signifikanz möglicherweise aufgrund des erhöhten BMIs. Unzureichende Daten für Subgruppen-Analyse nach Risiko

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studiendesign	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
				kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: (n=10/29) PD-nW: (n=6/29) <i>Grad C</i> kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: (n=2/29) PD-nW: (n=2/29) Wundinfektion: kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: (n=7/29) PD-nW: (n=8/29) Clavien-Dindo-Klassifikation <i>Grad II</i> kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: (n=24/29) PD-nW: (n=1/29) <i>Grad III A</i> kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: (n=4/29) PD-nW: (n=0/29) <i>Grad III B</i> kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: (n=1/29) PD-nW: (n=0/29)	

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studiendesign	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
				Dauer des Krankenhausaufenthalts (d): kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: 14.9 ± 5.7 PD-nW: 14.6 ± 4.9	
Welsch et al., 2022 [73] RCT	Population n=445 randomisiert n=417 analysiert (mITT) Altersdurchschnitt: 68 (59-76) Jahre BMI (kg/m ²) Durchschnitt: 24.9 (22.8-27.7) Geschlecht männlich: 58.5% Einschlusskriterien ≥ 18 Jahre alt ≤ ASA III Indikation für elektive PD mit PJ Verständnis von Vorgehen und Ziel der Studie mit schriftlicher Einverständniserklärung	Intervention n=207 PD mit intraoperativer Abdeckung der Leberarterie einschließlich des Gastroduodenalarterienstumpfes mittels standardisierter Umwicklung des Ligamentum falciforme (PD-W) Kontrolle: n=210 PD ohne intraoperative Abdeckung der Leberarterie (PD-nW)	<u>PRIMÄR</u> klinisch relevante postoperative Blutungen (von Leberarterie (LA) oder dem Stumpf der Arteria gastroduodenalis (AG)) <u>SEKUNDÄR</u> Postoperative Blutungen⁸¹ (gesamt) Postoperative Blutungen⁸² (pro Patient) Postoperative Angiographie CR-POPF⁸³ Postoperative CT-Intervention Leberversagen Erneute Operation Morbidität (gesamt) Mortalität	Postoperative Blutungen (LA, AG) kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: 2.9 % (n=6/207) PD-nW: 7.1% (n=15/210) OR: 0.39 (95% CI: 0.15-1.02) Postoperative Blutungen (gesamt) kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: 9.7% (n=20/207) PD-nW: 14.8% (n=31/210) OR: 0.62 (95% CI: 0.34-1.12) Postoperative Blutungen (pro Patient) statistisch signifikant häufiger mit Abdeckung PD-W: 11.6 % (n=24/207) PD-nW: 20.0% (n=42/210) OR: 1.69 (95% CI: 1.02-2.80) Postoperative Angiographie kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: 6.8% (n=14/207) PD-nW: 11.0% (n=23/210) OR: 0.59 (95% CI: 0.29-1.18)	Evidenzlevel 2* * keine Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.2.2 Randomisierte kontrollierte Studien Studiendauer November 2015 bis Juli 2020 Drop-out nach Randomisierung PD-W: 15/222 PD-nW: 13/223 ITT-Analyse Ja Randomisiert Ja, adäquat

⁸¹ Grad B/C nach ISGPS-Klassifikation⁸² Grad B/C nach ISGPS-Klassifikation⁸³ Grad B/C nach ISGPS-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studiendesign	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Ausschlusskriterien Nicht erfüllen der anatomischen Voraussetzungen Keine Durchführung einer PJ			CR-POPF: kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: 19.8% (41/207) PD-nW: 19.0% (n=40/210) OR: 1.05 (95% CI: 0.65-1.71) Postoperative CT-Intervention: kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: 3.9% (n =8/207) PD-nW: 6.7% (n =14/210) OR: 0.56 (95% CI: 0.23-1.37) Leberversagen: kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: 6.3% (n=13/207) PD-nW: 6.2% (n=13/210) OR: 1.02 (95% CI: 0.46-2.25) Erneute Operation: kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: 10.1% (n=21/207) PD-nW: 11.4% (n=24/210) OR: 0.88 (95% CI: 0.47-1.63) Morbidität (gesamt): kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: 73.4% (n=152/207) PD-nW: 72.4% (n=152/210)	Verblindet Teilnehmer, objektive Endpunkte Finanzierung Teilnehmende Zentren Limitationen aus Diskussion der Autoren Geringe Häufigkeit des primären Endpunktes (PPH-Häufigkeit) Versuchsprotokoll sieht nicht die Dokumentation aller Eingriffe der Interventionsgruppe vor, Erfahrung der operierenden Personen wurde nicht kontrolliert Interessenkonflikte der Autoren Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studiendesign	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
				OR: 1.05 (95% CI: 0.69-1.62) Mortalität: kein statistisch signifikanter Unterschied PD-W: 9.2% (n=19/207) PD-nW: 5.2% (n=11/210) OR: 1.83 (95% CI: 0.85-3.94)	

Tabelle 42: Evidenztabelle Ligamentum teres patch (RCTs)

A3.3 Perioperative Medikation

A3.3.1 Somatostatin und Somatostatin-Analoga

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Adiamah et al., 2019 [79] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum 2000 bis 05/2017 Recherchequellen Medline, Embase, Cochrane	Prophylaxe mit Somatostatin oder SSA nach PD vs. Placebo	PRIMÄR POPF CR-POPF⁸⁴ SEKUNDÄR DGE Intraabdominaler Abszess	Studienanzahl n=12 (gesamt) Population n=1.615 (gesamt) n=820 (SSA) vs. 795 (Placebo) Untersuchte Endpunkte POPF (n=12 Studien)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.3 Perioperative Medikation Limitationen aus der Diskussion der Autoren	RCTs 16. Allen PJ et al. N Engl J Med 2014 17. Fernandez-Cruz et al. HPB 2013 18. Gouillat C et al. Br J Surg 2001 19. Hesse UJ et al. World J Surg 2005

⁸⁴ Grad B/C

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Recherche- quellen Related Articles in Medline Referenzlisten Einschluss- kriterien Studiendesign: RCT Patienten mit prPD oder ppPD Intervention: Prophylaxe mit Somatostatin oder SSA nach PD Vergleich: Placebo Nachvollziehbare Definition POPF Ausschluss- kriterien Quasi-randomi- sierte Studien, Review-Artikel, retrospektive Analysen, nur Abstrakt verfügbar, Beobachtungs- studien, Briefe		Erneute Operation Dauer des Krankenhaus- aufenthalts Mortalität Subgruppen- Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen- Analysen durchgeführt</i>	Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,73 (95% CI: 0,51-1,05) Heterogenität: $I^2=37\%$ (niedrig) <i>POPF nach ISGPF-Klassifikation von 2005 (n=12 Studien)</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,57 (95% CI: 0,30-1,10) Heterogenität: $I^2=51\%$ (hoch) CR-POPF (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,48 (95% CI: 0,22-1,06) Heterogenität: $I^2=66\%$ (hoch) DGE (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,98 (95% CI: 0,57-1,69) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Intraabdominaler Abszess (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	Aufgrund unzureichender Daten in den Primärstudien sind Subgruppen-Analysen nach Patienten- charakteristika, Erkrankungen oder Art des Somatostatin nicht möglich Publikationsbias möglich Primärstudien teilweise von Industrie finanziert oder ohne Angabe zur Finanzierung Definition der Endpunkte unterschiedlich in Primärstudien Finanzierung National Institute for Health Research Academic Clinical Fellowship Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	20. Katsourakis A et al. Clin Exp Gastroenterol 2010 21. Kollmar O et al. Eur J Surg Oncol 2008 22. Kurumboor P et al. J Gastrointest Surg 2015 23. Sarr MG J Am Coll Surg 2003 24. Shan YS et al. World J Surg 2005 25. Suc B et al. Arch Surg 2004 26. Wang W et al. Hepatogastroenterology 2013 27. Yeo CJ et al. Ann Surg 2000

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				OR: 0,80 (95% CI: 0,44-1,43) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Erneute Operation (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,24 (95% CI: 0,73-2,13) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: (-0,23) (95% CI: (-1,59)-1,13) Heterogenität: I²=89% (hoch) Mortalität (n=12 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,78 (95% CI: 0,94-3,39) Heterogenität: I²=0% (niedrig)		
Halle-Smith et al., 2022 [46]	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum bis 03.2021	Somatostatin-Infusion (SS-I) vs. Placebo ⁸⁵	POPF <i>Subgruppen-Analysen</i>	Studienanzahl n=55 (gesamt) n=1 (SS-I vs. Placebo) Population n=7.512 (gesamt)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.3 Perioperative Medikation	<u>SS-I</u> RCT 45. Gouillat C et al. Br J Surg 2001

⁸⁵ Weitere Interventionen untersucht, hier nur für PICO-Frage relevante extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-Analyse	Recherchequellen Medline, Embase Referenzlisten relevanter Studien Einschlusskriterien Sprache: Englisch Ausschlusskriterien Nur distale Pankreatektomie Keine eigene Auswertung für PD Rate POPF nicht berichtet Kein RCT		<i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	n=75 (SS-I vs. Placebo) n=38 (SS-I) vs. 37 (Placebo) Untersuchte Endpunkte POPF (n=1 Studie) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,32 (95% CI: 0,09-1,13)	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Nicht diskutiert Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	
Jin et al., 2015 [82] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum bis 07.2013 Recherchequellen	prophylaktische Gabe von SSA nach PD vs. Kontrolle (Placebo oder keine Intervention)	<u>PRIMÄR</u> POPF CR-POPF Mortalität <u>SEKUNDÄR</u>	Studienanzahl n=15 (gesamt) Population n=1.352 (gesamt) n=693 (SSA) vs. 659 (Kontrollen) Untersuchte Endpunkte	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.3 Perioperative Medikation Limitationen aus der Diskussion der Autoren	RCTs <u>Somatostatin</u> 30 Beguiristain A et al. Rev Esp Enferm Dig 1995 32 Buccoliero F et al. Minerva Chir 1992 34 Gouillat C et al. Br J Surg 2001

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Medline, Embase, Science Citation Index, Cochrane CENTRAL Referenzlisten von Original-Artikeln und Reviews Einschluss-kriterien Studiendesign: RCT Population: Patienten mit PD, einschließlich ppPD Intervention: Prophylaxe mit SSA Endpunkt: POPF Ausschluss-kriterien SSA in beiden Gruppen als Intervention (z.B. verschiedene SSA, verschiedene Dosierungen) Vergleich SSA mit anderer Prophylaxe		Abdominale Infektion DGE Postoperative Blutungen Pulmonale Komplikationen Morbidität (gesamt) Erneute Operation Dauer des Krankenhausaufenthalts Subgruppen-Analysen POPF, CR-POPF <i>SSA (Somatostatin, Octreotide, Pasireotide)</i>	POPF (n=14 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,87 (95% CI: 0,69-1,11) Heterogenität: I²=0% (niedrig) CR-POPF (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,70 (95% CI: 0,47-1,05) Heterogenität: I²=27% (niedrig) Mortalität (n=11 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 1,42 (95% CI: 0,76-2,65) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Abdominale Infektion (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,78 (95% CI: 0,44-1,37) Heterogenität: I²=4% (niedrig) DGE (n=5 Studien)	In Primärstudien Unterschiede bei: - Definitionen für Endpunkte - Einschlusskriterien - Operationstechnik - Weitere prophylaktische Interventionen Aufgrund unzureichender Daten sind Subgruppen-Analysen nach Risiko für Pankreasfistel nicht möglich Nicht-publizierte Studienergebnisse nicht gefunden Finanzierung National Natural Science Foundation of China, Shanghai nanotechnology program) Shanghai Rising Star Program Interessenkonflikte	36 Klempa I et al. Chirurg 1991 41 Shan YS et al. World J Surg 2003 <u>Octreotid</u> 31 Briceño Delgado FJ et al. Rev Esp Enferm Dig 1998 33 Fernández-Cruz L et al. HPB (Oxford) 2013 35 Hesse UJ et al. World J Surg 2005 37 Kollmar O et al. Eur J Surg Oncol 2008 38 Kurumboor P et al. HPB (Oxford) 2012 39 Lowy AM et al. Ann Surg 1997 40 Montorsi M et al. Surgery 1995 42 Suc B et al. Arch Surg 2004 43 Yeo CJ et al. Ann Surg 2000 <u>Pasireotid</u>

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	keine separate Auswertung für PD			Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,84 (95% CI: 0,55-1,29) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Postoperative Blutungen (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,45 (95% CI: 0,20-1,01) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Pulmonale Komplikationen (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,90 (95% CI: 0,31-2,57) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,89 (95% CI: 0,71-1,11) Heterogenität: I²=31% (niedrig) Erneute Operation (n=7 Studien)	Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	44 Allen PJ. N Engl J Med 2014

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,93 (95% CI: 0,42-2,05) Heterogenität: $I^2=51\%$ (hoch) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: (-1,32) (95% CI: (-4,22)-1,58) Heterogenität: $I^2=80\%$ (hoch) Subgruppen-Analysen POPF Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • Octreotid Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener) • Somatostatin Subgruppen-Analysen CR-POPF Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • Somatostatin • Octreotid Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener) • Pasireotid		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Rompen et al., 2023 [83] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum bis 11.2022 Recherchequellen Medline, Embase, Cochrane CENTRAL, Web of Science Einschlusskriterien Studiendesign: RCTs Intervention: Perioperative Medikamente (SSA, Steroide, Supplementierung von Pankreasenzymen, Prokinetika, Antidiabetika, PPI) Vergleich: Medikamente untereinander, Placebo	SSA ⁸⁶ vs. Placebo	Mortalität POPF CR-POPF Morbidität (gesamt) Galleleckage Postoperative Blutungen DGE Intraabdominale Flüssigkeit/ Abszess Dauer des Krankenhausaufenthalts (d) Subgruppen-Analysen POPF Verfahren (PD, DP)	Studienanzahl n=49 (gesamt) n=33 (SSA vs. Placebo) Population n=3.742 (SSA vs. Placebo) Untersuchte Endpunkte Mortalität (n=26 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,09 (95% CI: 0,71-1,69) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) POPF (n=25 Studien) Statistisch signifikant seltener nach SSA OR: 0,58 (95% CI: 0,45-0,74) Heterogenität: I ² =20% (niedrig) CR-POPF (n=6 Studien) Statistisch signifikant seltener nach SSA OR: 0,48 (95% CI: 0,31-0,73) Heterogenität: I ² =0% (niedrig)	LoE 1* * Keine Abwertung aufgrund des Bias-Risikos, siehe Anhang D3.3 Perioperative Medikation Limitationen aus der Diskussion der Autoren Moderate bis sehr geringe Gewissheit der Evidenz nach GRADE In Primärstudien Unterschiede bei: - Behandlungsregimen (Wirkstoff, Dosierung) - Erfahrung der Chirurgen Einfluss Risikofaktoren für POPF unklar Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte	<u>SSA vs. Plazebo</u> RCTs (nur 29 Publikationen als Literatur angegeben) 17. Allen, P.J. et al. N. Engl. J. Med. 2014, 18. Beguiristain, A. et al. Rev. Esp. Enferm. Dig. 1995 19. Belyaev, O et al. Scand. J. Surg. 2013 20. Bonora, A. et al. Chir. Ital. 2001 21. Buccoliero, F et al. Minerva Chir. 1992 22. Buchler, M et al. Am. J. Surg. 1992 23. Cao, Z et al. J. Gastroenterol. 2021 24. Closset, J et al. Hepatogastroenterology 2008 25. El Nakeeb, A et al. Hepatobiliary Pancreat Dis. Int. 2018

⁸⁶ Weitere Interventionen untersucht, hier nur für PICO-Frage relevante extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Population: Patienten mit jeder Art Pankreatektomie, mit Risiko für exokrine oder endokrine Insuffizienzen Studien mit einer geringen Anzahl anderer Interventionen Erwachsene			Morbidität (gesamt) (n=nicht angegeben) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,76 (95% CI: 0,56-1,02) Heterogenität: I²=49% (niedrig) Galleleckage (n=nicht angegeben) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,85 (95% CI: 0,47-1,55) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Postoperative Blutungen (n=nicht angegeben) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,02 (95% CI: 0,70-1,49) Heterogenität: I²=0% (niedrig) DGE (n=nicht angegeben) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,03 (95% CI: 0,73-1,45) Heterogenität: I²=0% (niedrig)	Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	26. Falconi, M et al. Dig. Liver Dis. 2002 27. Fernandez-Cruz, L et al. HPB 2013 28. Friess, H et al. Br. J. Surg. 1995 29. Gouillat, C et al. Br. J. Surg. 2001 30. Hesse, U.J et al. World J. Surg. 2005 31. Katsourakis, A et al. Clin. Exp. Gastroenterol. 2010 32. Klempa, I et al. Chirurg 1991 33. Kollmar, O et al. Eur. J. Surg. Oncol. 2008 34. Kurumboor, P et al. J. Gastrointest. Surg. 2015 35. Lange, J.R et al. Surgery 1992 36. Lowy, A.M et al. Ann. Surg. 1997 37. Montorsi, M et al. Surgery 1995 38. Pederzoli, P et al. Br. J. Surg. 1994

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Intraabdominale Flüssigkeit/Abszess (n=nicht angegeben) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,00 (95% CI: 0,72-1,40) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Dauer des Krankenhausaufenthalts (d) (n=nicht angegeben) Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: (-2,14) (95% CI: (-4,40)-0,12) Heterogenität: I ² =99% (hoch) Subgruppen-Analysen POPF Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener)		39. Sarr, M.G et al. J. Am. Coll. Surg. 2003 40. Shan, Y.S et al. World J. Surg. 2003 41. Suc, B et al. Arch. Surg. 2004 42. Tulassay, Z et al. Acta Biomed. Ateneo Parmense 1993 43. Wang, W et al. Hepatogastroenterology 2013 44. Yeo, C.J et al. Ann. Surg. 2000 45. You, D.D et al. Asian J. Surg. 2019
Schorf et al. 2020 [84] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherche-zeitraum bis 10.2019 Recherche-quellen	SSA vs. Kontrollen ⁸⁷	<u>PRIMÄR</u> POPF CR-POPF <u>SEKUNDÄR</u> Mortalität	Studienanzahl n=18 (gesamt) n=13 (SSA bei PD) Population n=1.436 (SSA bei PD) n=732 (SSA) vs. 704 (Kontrolle)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.3 Perioperative Medikation	<u>SSA bei PD</u> RCTs [11] El Nakeeb A et al. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2018 [12] Kurumboor P et al. J Gastrointest Surg 2015

⁸⁷ Nicht näher spezifiziert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane CENTRAL Systematische Reviews, Meta-Analysen Einschluss-kriterien Studiendesign: RCT Intervention: SSA, Kontrollen Sprache: Englisch, Deutsch Veröffentlicht in Peer-Reviewed Journals Endpunkte: Postoperative Endpunkte Numerische Daten Ausschluss-kriterien Nicht-randomisierte, prospektive, retrospektive Studien		Morbidität (gesamt) Intraabdominaler Abszess Subgruppen-Analysen <i>SSA (Vapreotid, Octreotid, Somatostatin, Pasireotid), für alle Outcomes</i>	Untersuchte Endpunkte POPF (n=13 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,87 (95% CI: 0,71-1,07) Heterogenität: I²=0% (niedrig) CR-POPF (n=3 Studien) <i>Octreotid bei PD (n=3 Studien)</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,69 (95% CI: 0,34-1,39) Heterogenität: I²=0% (niedrig) <i>Keine Daten für SSA gesamt und weitere Subgruppen für CR-POPF</i> Mortalität (n=9 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 1,07 (95% CI: 0,67-1,71) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=9 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: Dosierung und Dauer der medikamentösen Behandlung Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	[13] Allen PJ et al. N Engl J Med 2014 [14] Fernandez-Cruz L et al. HPB 2013 [15] Kollmar O et al. Eur J Surg Oncol 2008 [17] Hesse UJ et al. World J Surg 2005 [19] Gouillat C et al. Br J Surg 2001 [20] Yeo CJ et al. Ann Surg 2000 [21] Montorsi M et al. Surgery 1995 [28] Klempa I et al. Chirurg 1991 [29] Suc B et al. Arch Surg 2004 [38] Lowy AM et al. Ann Surg 1997 [40] Shan YS et al. World J Surg 2005

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Alle Patienten erhalten SSA Einarmige Phase-I/II-Studien Systematische Reviews, Meta-Analysen			RR: 0,87 (95% CI: 0,72-1,05) Heterogenität: $I^2=23\%$ (niedrig) Intraabdominaler Abszess (n=11 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,92 (95% CI: 0,73-1,16) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Subgruppen-Analysen POPF Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • Octreotid • Somatostatin Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener) • Pasireotid Subgruppen-Analysen Mortalität Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) Subgruppen-Analysen Morbidität (gesamt) Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • Octreotid		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener) Somatostatin Subgruppen-Analysen Intraabdominaler Abszess Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied)		

Tabelle 43: Evidenztabelle Perioperative Medikation Somatostatin und SSA (Systematische Reviews)

A3.3.2 Pasireotid

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Dalton et al., 2020 [80] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Nicht-randomisierte prospektive Studien Recherche-zeitraum	prophylaktische Gabe von Pasireotid vs. Kontrolle ⁸⁸	<u>PRIMÄR</u> CR-POPF⁸⁹ <u>SEKUNDÄR</u> POPF Mortalität	Studienanzahl n=5 (gesamt) Population n=1.806 (gesamt) n=1.571 (Einschluss in Meta-Analyse) n=1.070 (Pasireotid) vs. 501 (Kontrollen)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.3 Perioperative Medikation	RCT 12. Allen PJ et al. N Engl J Med. 2014 Nicht-randomisierte prospektive Studien⁹⁰

⁸⁸ Nicht näher spezifiziert⁸⁹ Nach verschiedenen Klassifikationen: Memorial Sloan Kettering Cancer Center Surgical Secondary Events (MSKCC) Grad 3; International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF) Grad $\geq$ B (ISGPF); Modified Accordion Grading System (MAGS); Grad 3.⁹⁰ mit historischen/propensity score Kontrollen

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	bis 01.08.2019 Recherchequellen Medline, Embase, PubMed, Scopus, Cochrane CENTRAL Related articles relevanter Studien Referenzlisten gefundener Studien Einschlusskriterien Prospektives Design Sprache: Englisch Intervention: prophylaktische Gabe von Pasireotid nach distaler Pankreatektomie oder PD		Dauer des Krankenhausaufenthalts Krankenhaus-Wiederaufnahme <i>Subgruppen-Analysen CR-POPF</i> <i>OP-Verfahren (distale Pankreatektomie, PD)</i>	Untersuchte Endpunkte CR-POPF (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,84 (95% CI: 0,60-1,16) Heterogenität: I²=0% (niedrig) POPF (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,76 (95% CI: 0,52-1,12) Heterogenität: I²=33% (niedrig) Mortalität (90 Tage) (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,91 (95% CI: 0,34-2,48) Heterogenität: I²=nicht angegeben Dauer des Krankenhausaufenthaltes (n=nicht angegeben) Kein statistisch signifikanter Unterschied Durchschnittliche Dauer bei Pasireotid: 8,0 Tage	Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: - Definitionen für POPF - Patientencharakteristika - Operationstechnik Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	13. Kunstman JW et al. J Am Coll Surg. 2019 14. Young S et al. HPB. 2018 15. Elliott IA et al. HPB. 2018 16. Dominguez-Rosado I et al. J Am Coll Surg. 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Durchschnittliche Dauer bei Kontrolle: 8,3 Tage Heterogenität: I^2=nicht angegeben Krankenhaus-Wiederaufnahme (n=4 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Pasireotid OR=0,61 (95% CI: 0,44-0,85) Heterogenität: I^2=0% (niedrig) Subgruppen-Analysen CR-POPF Konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • Distale Pankreatektomie Inkonsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener) • PD		
Jin et al., 2015 [82] SR mit Meta-Analyse	Subgruppen-Analysen in Tabelle 50: Evidenztabelle Perioperative Medikation Somatostatin und SSA (Systematische Reviews)					
Schorf et al. 2020 [84]	Subgruppen-Analysen in Tabelle 50: Evidenztabelle Perioperative Medikation Somatostatin und SSA (Systematische Reviews)					

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-Analyse						

Tabelle 44: Evidenztabelle Perioperative Medikation Pasireotid (Systematische Reviews)

A3.3.3 Octreotid

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Garg et al., 2018 [81] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum bis 10.2016 Recherchequellen PubMed Einschlusskriterien Studiendesign: RCTs Intervention: prophylaktische Gabe von Octreotid nach (PD)	prophylaktische Gabe von Octreotid nach PD vs. Placebo	POPF CR-POPF DGE Dauer des Krankenhausaufenthalts Mortalität Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	Studienanzahl n=8 (gesamt) Population n=959 (gesamt) n=492 (Octreotid) vs. 467 (Placebo) Untersuchte Endpunkte POPF (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,03 (95% CI: 0,73-1,45) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) CR-POPF (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.3 Perioperative Medikation Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: - Definitionen für Endpunkte - Dosierungen von Octreotid - Operationstechnik - Risikofaktoren für POPF	RCTs 4 Yeo CJ et al. Ann Surg 2000 5 Montorsi M et al. Surgery 1995 6 Kurumboor P et al. J Gastrointest Surg 2015 7 Suc B et al. Arch Surg 2004 8 Kollmar O et al. Eur J Surg Oncol 2008 9 Hesse UJ et al. World J Surg 2005 10 Lowy AM et al. Ann Surg 1997 11 Fernández-Cruz L et al. HPB 2013

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Vergleich: Placebo Outcome: POPF Ausschlusskriterien Niedrige Qualität (Jadad-Score ≤ 2) Verschiedene Operationen ohne separate Auswertung für PD			OR: 0,76 (95% CI: 0,35-1,65) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) DGE (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,76 (95% CI: 0,41-1,40) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Dauer des Krankenhausaufenthaltes (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: 1,19 (95% CI: (-1,84)-4,23) Heterogenität: $I^2=77\%$ (hoch) Mortalität (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 2,04 (95% CI: 0,87-4,78) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig)	Finanzierung Nicht angegeben Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	
Halle-Smith et al., 2022 [46]	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum bis 03.2021	Octreotid vs. Placebo ⁹¹	POPF CR-POPF Subgruppen-Analysen	Studienanzahl n=55 (gesamt) n=7 (Octreotid vs. Placebo) Population n=7.512 (gesamt)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.3 Perioperative Medikation	<u>Octreotid vs. Placebo</u> RCTs 34. Yeo CJ et al Ann Surg 2000

⁹¹ Weitere Interventionen untersucht, hier nur für PICO-Frage relevante extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-Analyse	Recherchequellen Medline, Embase Referenzlisten relevanter Studien Einschlusskriterien Sprache: Englisch Ausschlusskriterien Nur distale Pankreatektomie betrachtet Keine eigene Auswertung für PD Rate POPF nicht berichtet Kein RCT		<i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	n=799 (Octreotid vs. Placebo) Untersuchte Endpunkte POPF (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,80 (95% CI: 0,49-1,32) Heterogenität: I ² =35% (niedrig) CR-POPF (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,47 (95% CI: 0,20-1,11) Heterogenität: I ² =0% (niedrig)	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Nicht diskutiert Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	36. Lowy AM et al. Ann Surg 1997 40. Belyaev O et al. Scand J Surg 2013 41. Kurumboor P et al. J Gastrointest Surg 2015 42. Kollmar O et al. Eur J Surg Oncol 2008 43. Fernández-Cruz L et al. HPB (Oxford) 2013 44. You DD et al. Asian J Surg 2019
Jin et al., 2015 [82] SR mit Meta-Analyse	Subgruppen-Analysen in Tabelle 50: Evidenztabelle Perioperative Medikation Somatostatin und SSA (Systematische Reviews)					
Schorn et al. 2020 [84]	Subgruppen-Analysen in Tabelle 50: Evidenztabelle Perioperative Medikation Somatostatin und SSA (Systematische Reviews)					

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-Analyse						
Wang et al., 2017 [85] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherche-zeitraum 1980 bis 11.2016 Recherche-quellen PubMed, Medline, Embase, SinoMed, Cochrane Library Konferenz-abstrakts Ihpba World Congress Einschluss-kriterien Studiendesign: RCT Population: Ambulante Patienten jeden Geschlechts Klinisch und histologisch diagnostizierte chronische Pankreatitis,	prophylaktische Gabe von Octreotid im Rahmen von Pankreaschirurgie vs. Placebo oder keine Intervention	<u>PRIMÄR</u> POPF CR-POPF⁹² <u>SEKUNDÄR</u> Mortalität Morbidität (gesamt) Leckage der Anastomose Abszess Flüssigkeits-ansammlung Schock Sepsis Pulmonale Insuffizienz Nieren-Insuffizienz Postoperative Blutungen Postoperative Pankreatitis	Studienanzahl n=12 (gesamt) Population n=1.902 (gesamt) n=964 (Octreotid) vs. 938 (Kontrollen) Untersuchte Endpunkte POPF (n=12 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Octreotid RR: 0,75 (95% CI: 0,57–0,98) Heterogenität: I ² =49% (niedrig) CR-POPF (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,91 (95% CI: 0,55–1,49) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Mortalität (n=11 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.3 Perioperative Medikation Limitationen aus der Diskussion der Autoren Wenige hoch-qualitative, multizentrische RCTs mit großen Patientengruppen In Primärstudien Unterschiede bei: - Definitionen für POPF - Operationstechnik - Patientencharakteristika Mögliche Verzerrung durch Berechnung fehlender Werte für Review Keine Daten zur Kosten-Effizienz Finanzierung	RCTs [18] Lowy AM et al. Ann Surg 1997 [19] Hesse UJ et al. World J Surg 2005 [20] Kollmar O et al. Eur J Surg Oncol 2008 [21] Fernandez-Cruz L et al. HPB (Oxford) 2013 [22] Prakash K et al. Ihpba World Congress; 2012. [23] Kurumboor P et al. J Gastrointest Surg 2015 [24] Fiess H et al. Digestion 1994 [25] Pederzoli P et al. Br J Surg 1994 [26] Friess H et al. Br J Surg 1995 [27] Montorsi M et al. Surgery 1995 [28] Yeo CJ et al. Ann Surg 2000

⁹² Grad B/C

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Pankreasadenokarzinom oder benigne Pankreastumore Elektive Pankreasoperation Intervention: Octeotrid als Prophylaxe zur Prävention von Komplikationen Vergleich mit Placebo oder keiner Intervention Octeotrid: Verabreichung subkutan Endpunkte: POPF, Mortalität, andere Postoperative Komplikationen Ausschlusskriterien Unzureichende Daten zu Patientencharakteristika		Wundinfektion DGE Nebenwirkungen von Octreotid Subgruppen-Analysen POPF <i>Studiendesign (multicenter, single-center)</i> <i>Geographische Region (Europa, Amerika, Asia)</i> Subgruppen-Analysen Morbidität (gesamt) <i>Risikogruppe (niedrig, hoch⁹³)</i>	RR: 1,24 (95% CI: 0,77–2,02) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Morbidität (gesamt) (n=8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,77 (95% CI: 0,58–1,03) Heterogenität: I²=64% (hoch) Leckage der Anastomose (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,94 (95% CI: 0,56–1,60) Heterogenität: I²=27% (niedrig) Abszess (n=9 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,84 (95% CI: 0,61–1,15) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Flüssigkeitsansammlung (n=5 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Octreotid	Tianjin Science and Technology Committee, China Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	[29] Suc B et al. Arch Surg 2004

⁹³ Patienten mit Tumoren, wie Pankreaskarzinom, periampullärem Karzinom, endokrinem Tumor

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Anwendung anderer Medikamente			RR: 0,61 (95% CI: 0,42–0,89) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Schock (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,90 (95% CI: 0,40–2,01) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Sepsis (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,48 (95% CI: 0,17–1,32) Heterogenität: I ² =12% (niedrig) Pulmonale Insuffizienz (n=9 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,94 (95% CI: 0,62–1,43) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Nieren-Insuffizienz (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,66 (95% CI: 0,21–2,10) Heterogenität: I ² =0% (niedrig)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Postoperative Blutungen (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 1,08 (95% CI: 0,66–1,77) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Postoperative Pankreatitis (n=6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,45 (95% CI: 0,18–1,09) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Wundinfektion (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,86 (95% CI: 0,52–1,41) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) DGE (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,80 (95% CI: 0,46–1,38) Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Nebenwirkungen von Octreotid (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,99 (95% CI: 0,66–1,48) Heterogenität: $I^2=27\%$ (niedrig) Subgruppen-Analysen POPF Konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener) • Multizentrische Studien • Europa Inkonsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied) • Unizentrische Studien • Amerika • Asien Subgruppen-Analysen Morbidität (gesamt) Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (kein statistisch signifikanter Unterschied)		

Tabelle 45: Evidenztabelle Perioperative Medikation Octreotid (Systematische Reviews)

A3.3.4 Ulinastatin

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Halle-Smith et al., 2022 [46] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum bis 03.2021 Recherchequellen Medline, Embase Referenzlisten relevanter Studien Einschlusskriterien Sprache: Englisch Ausschlusskriterien Nur distale Pankreatektomie betrachtet, keine eigene Auswertung für PD Rate POPF nicht berichtet Kein RCT	Ulinastatin vs. Placebo ⁹⁴	POPF CR-POPF Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	Studienanzahl n=55 (gesamt) n=2 (Ulinastatin vs. Placebo) Population n=7.512 (gesamt) n=132 (Ulinastatin vs. Placebo) n=62 (Ulinastatin) vs. 70 (Placebo) Untersuchte Endpunkte POPF (n=2 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,58 (95% CI: 0,26-1,26) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) CR-POPF (n=2 Studie) Statistisch signifikant seltener bei Ulinastatin OR: 0,24 (95% CI: 0,06-0,93)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.3 Perioperative Medikation Limitationen aus der Diskussion der Autoren Nicht diskutiert Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	Ulinastatin vs. Placebo RCTs 16. Zhang H et al. Medicine (Baltimore) 2016 17. Uemura K et al. J Surg Oncol 2008

Tabelle 46: Evidenztabelle Perioperative Medikation Ulinastatin (Systematische Reviews)

⁹⁴ Weitere Interventionen untersucht, hier nur für PICO-Frage relevante extrahiert

A3.3.5 Kortikosteroide

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Liu et al., 2025 [86] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Prospektive Datenbankauswertungen Recherchezeitraum bis 01.07.2024 Recherchequellen PubMed, Embase, Web of Science Einschlusskriterien Studien an Menschen Studiendesign: RCTs, retrospektive Studien (inkl. Kohorten und Fall-Kontroll-Studien) Intervention: Kortikosteroide	Perioperative Kortikosteroide (Hydrokortison, Dexamethason) vs. Nicht-Kortikosteroide ⁹⁵ (Kontrollen)	<u>PRIMÄR</u> Schwerwiegende postoperative Morbidität⁹⁶ <u>SEKUNDÄR</u> POPF⁹⁷ Infektionen DGE Postoperative Blutungen Galleleckage Mortalität (30 Tage) Erneute Operation Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	Studienanzahl n=5 (gesamt) Population n=1.449 (gesamt) n=537 (Kortikosteroide) vs. 912 (Kontrollen) Untersuchte Endpunkte Schwerwiegende postoperative Morbidität (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,88 (95% CI: 0,65-1,20) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) POPF (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,74 (95% CI: 0,51-1,09) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Infektionen (n=5 Studien)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D3.3 Perioperative Medikation Limitationen aus der Diskussion der Autoren Wenige Primärstudien eingeschlossen Teilnehmer der Studien aus verschiedenen Ländern und Regionen In Primärstudien Unterschiede bei: • Ein- und Ausschlusskriterien • Methoden der Administration Finanzierung Keine Finanzierung	RCTs 18. Laaninen M et al. Ann Surg. 2016 19. Chen H et al. Ann Surg. 2024 20. Newhook TE et al. Ann Surg Oncol. 2020 Prospektive Datenbankauswertungen 21. Sandini M et al. Ann Surg Oncol. 2018 22. Kant K et al. Ann Hepato-Biliary-Pancreatic Surg. 2024

⁹⁵ Nicht genauer spezifiziert⁹⁶ Clavien-Dindo Grad ≥ 3 ⁹⁷ POPF, DGE und Postoperative Blutungen entsprechend ISGPS-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Vergleich: Nicht-Kortikosteroide Ausschlusskriterien Meetings, Abstrakts, Briefe, Expertenmeinungen, Fallberichte, Reviews Sprache nicht englisch Keine Daten verfügbar			Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,73 (95% CI: 0,48-1,12) Heterogenität: I²=39% (niedrig) DGE (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,95 (95% CI: 0,63-1,43) Heterogenität: I²=31% (niedrig) Postoperative Blutungen (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,78 (95% CI: 0,44-1,41) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Galleleckage (n=2 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,17 (95% CI: 0,55-2,51) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Mortalität (30 Tage) (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				OR: 0,99 (95% CI: 0,33-2,98) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Erneute Operation (n=3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,50 (95% CI: 0,15-1,66) Heterogenität: I ² =23% (niedrig)		
Rompen et al., 2023 [83] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum bis 11.2022 Recherchequellen Medline, Embase, Cochrane CENTRAL, Web of Science Einschlusskriterien Studiendesign: RCTs Intervention: Perioperative Medikamente (Somatostatin-Analoga,	Kortikosteroide (Hydrocortison) vs. Placebo	Mortalität POPF Postoperative Blutungen DGE Intraabdominale Flüssigkeit/ Abszess Dauer des Krankenhausaufenthalts (d) Subgruppen-Analysen POPF <i>POPF-Definition (POPF, CR-POPF)⁹⁸</i> <i>Verfahren (PD, DP)</i>	Studienanzahl n=49 (gesamt) n=2 (Kortikosteroide vs. Placebo) Population n=93 (Kortikosteroide vs. Placebo) Untersuchte Endpunkte Mortalität (90 Tage) (n=2 Studien) Kein Inzident POPF (n=2 Studien) Statistisch signifikant seltener nach Kortikosteroiden OR: 0,22 (95% CI: 0,07-0,77) Heterogenität: I ² =3% (niedrig)	LoE 1* * Keine Abwertung aufgrund des Bias-Risikos, siehe Anhang D3.3 Perioperative Medikation Limitationen aus der Diskussion der Autoren Moderate bis sehr geringe Gewissheit der Evidenz nach GRADE Intervention nur an Patienten mit erwartet höherem Effekt untersucht Keine Nebenwirkungen der Kortikosteroide berichtet Geringe Fallzahlen in Primärstudien	<u>Kortikosteroide vs. Placebo</u> RCTs 51. Antila, A et al. Pancreatology 2019 52. Laaninen, M et al. Ann. Surg. 2016

⁹⁸ Grad B/C nach ISGPS-Klassifikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Steroide, Supplementierung von Pankreasenzymen, Prokinetika, Antidiabetika, Protonenpumpen-Inhibitoren) Vergleich: Medikamente untereinander, Placebo Population: Patienten mit jeder Art Pankreatektomie, mit Risiko für exokrine oder endokrine Insuffizienzen Studien mit einer geringen Anzahl anderer Interventionen Erwachsene			Postoperative Blutungen (n=2 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,54 (95% CI: 0,14–2,03) Heterogenität: I²=nicht angegeben DGE (n=2 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,54 (95% CI: 0,20–1,45) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Intraabdominale Flüssigkeit/Abszess (n=nicht angegeben) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 0,47 (95% CI: 0,15–1,52) Heterogenität: I²=0% (niedrig) Dauer des Krankenhausaufenthalts (d) (n=2 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied MD: (-0,63) (95% CI: (-3,93)–2,67) Heterogenität: I²=0% (hoch)	Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Subgruppen-Analysen POPF Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch signifikant seltener)		

Tabelle 47: Evidenztabelle Perioperative Medikation Kortikosteroide (Systematische Reviews)

A4 Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studiendesign	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention	Untersucher Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
Versteijne et al., 2022 (PREOPANC-1 Studie) [87] Multi-zentrischer RCT (Open-Label)	Population n=248 randomisiert n=246 (Beginn der Behandlung, ITT) Patientencharakteristika siehe Tabelle 1 in Originalpublikation (unklar, ob Unterschiede zwischen Gruppen statistisch signifikant) Einschlusskriterien Histologisch oder zytologisch bestätigtes resektables oder borderline resektables Pankreaskarzinom ⁹⁹	Intervention (CRT) n=120 n=119 (ITT) Gallengangsdrainage bei Serumbilirubin über 1,5 mg/dl (25 mmol/l), vorzugsweise mit selbstexpandierenden Metallstent Staging Laparoskopie <u>NEOADJUVANTE CHEMORADIO-THERAPIE</u> Start innerhalb von 4 Wochen nach Randomisierung	Kontrolle (OP) n=128 (ITT) n=127 (ITT) Gallengangsdrainage bei Serumbilirubin über 14,6 mg/dl (250 mmol/l) Operative Exploration innerhalb von 4 Wochen nach Randomisierung <u>OPERATION</u> Pankreaskopf: PD mit lokoregionaler Lymphknotendissektion Pankreaskörper oder -schwanz: Resektion mit Splenektomie	<u>PRIMÄR</u> OS <u>SEKUNDÄR</u> DFS Zeitraum ohne lokoregionales Rezidiv Zeitraum ohne Fernmetastasen Resektionsrate R0-Resektionsrate SAE Subgruppen-Analysen OS <i>Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)</i> <i>Geschlecht (Männer, Frauen)</i> <i>WHO-Performance Status (0, 1 oder 2)</i>	Untersuchte Endpunkte OS (Medianes Follow-up 59 Monate) Statistisch signifikant seltener Tod nach CRT: HR 0,73 (95% CI 0,56–0,96) CRT: 15,7 Monate (95% CI 12,9–20,6) OP: 14,3 Monate (95% CI 12,7–17,9) DFS Statistisch signifikant selteneres Fortschreiten oder Tod nach CRT: HR 0,69 (95% CI 0,53–0,91) Zeitraum ohne lokoregionales Rezidiv Statistisch signifikant selteneres Fortschreiten oder Tod nach CRT: HR 0,57 (95% CI 0,39–0,83) Zeitraum ohne Fernmetastasen Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,74 (95% CI 0,54–1,03)	Evidenzlevel 2* * Keine Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D4 Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie Studiendauer 24. April 2013 bis 25. Juli 2017 Drop-out nach Randomisierung NEO: 29/120 (vor der neoadjuvanten Therapie) OP: 36/128 (keine Resektion) ITT-Analyse Ja Randomisiert Ja adäquat

⁹⁹ Resektabilität nach Kriterien der Dutch Pancreatic Cancer Group durch CT-Bildgebung, Resektabe=Tumor Kontakt zur V. mesenterica superior oder zur Pfortader von ≤ 90° ohne arteriellen Kontakt, Borderline resektabel=Tumor Kontakt zur V. mesenterica superior oder zur Pfortader ≤ 270° ohne Okklusion oder Kontakt zur Axis coeliacus, zur A. hepatica oder zur A. mesenterica superior ≤ 90°

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studiendesign	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention	Untersucher Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Keine Fernmetastasen WHO-Performance Status ≤ 1 Normales Blutbild, Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin ausreichende Nierenfunktion Einverständniserklärung unterzeichnet Ausschlusskriterien T1-Resektable Tumore Lokal fortgeschrittene, nicht-resektable Tumore Fernmetastasen Zytologisch bestätigte N2 Lymphknoten-Metastasen Karzinome der Papilla Vateri oder des distalen Gallengangs	3 Zyklen Gemcitabin: 1. und 3. Zyklus: (Dauer 3 Wochen) Gemcitabin 1.000 mg/m² (1x wöchentlich in den ersten zwei Wochen) 2. Zyklus: (Dauer 4 Wochen), Gemcitabin 1.000 mg/m² (1x wöchentlich in den ersten drei Wochen) + hypofractionierte Radiotherapie 36 Gy in 15 Fraktionen (5 Fraktionen pro Woche)) Erneutes Staging innerhalb von 4 Wochen nach letzter Chemotherapie <u>OPERATION</u> innerhalb von 4-6 Wochen nach	<u>ADJUVANTE THERAPIE:</u> 4 Zyklen Gemcitabin, (Dauer 4 Wochen) Gemcitabin 1.000 mg/m² (1x wöchentlich in den ersten drei Wochen) Beginn innerhalb von 12 Wochen nach der Operation <u>FOLLOW-UP</u> CT und CA 19-9 alle 6 Monate, ab 3. Jahr jährlich (bis Dezember 2020 (Minimum: 35 Monate))	<i>Resektabilität (Resektable, Borderline resektabel)</i> <i>Ort des Tumors (Kopf, andere)</i> <i>Tumorgroße (<30 mm, ≥ 30 mm)</i> <i>CA 19-9 (<500 U/ml, ≥ 500 U/ml)</i>	Resektionsrate CRT: 61% (72/119) OP: 72% (92/127) R0-Resektionsrate Statistisch signifikant häufiger bei NEO CRT: 41% (49/119) OP: 28% (35/127) p=0,025 SAE Kein statistisch signifikanter Unterschied CRT: 52% (62/119) OP: 41% (52/127) p=0,096 Subgruppen-Analysen OS Konsistent mit Gesamtergebnis (Statistisch signifikant seltener Tod nach CRF) - Frauen - WHO-Performance Status 0 - Borderline Resektable - Tumorgroße ≥ 30 mm Inkonsistent mit Gesamtergebnis (kein statistisch signifikanter Unterschied) - Alter <65 Jahre, ≥ 65 Jahre - Männer - WHO-Performance Status 1 oder 2 - Resektable	Verblindet nein Finanzierung Dutch Cancer Foundation Interessenkonflikte der Autoren https://doi.org/10.1200/ICO.21.02233 Limitationen aus Diskussion der Autoren Adjuvante Therapie: Gemcitabin Monotherapie–nicht mehr Standard Resektabilitätskriterien leicht unterschiedlich zu denen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Subgruppe die laut NCCN Borderline resektabel nicht eingeschlossen

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studiendesign	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention	Untersucher Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Aktive Tumorerkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Diagnose des Pankreaskarzinoms Komorbiditäten oder vorherige Behandlung, die eine Operation oder Radiochemotherapie ausschließen	letzter Chemotherapie Pankreaskopf: PD mit lokoregionaler Lymphknotendissektion Pankreaskörper oder -schwanz: Resektion mit Splenektomie <u>ADJUVANTE THERAPIE:</u> 4 Zyklen Gemcitabin, (Dauer 4 Wochen) Gemcitabin 1.000 mg/m² (1x wöchentlich in den ersten drei Wochen) Beginn innerhalb von 12 Wochen nach der Operation <u>FOLLOW-UP</u> CT und CA 19-9 alle 6 Monate, ab 3. Jahr jährlich (bis Dezember			- Tumorgroße <30 mm - CA 19-9 <500 U/ml, ≥500 U/ml	

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studiendesign	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention	Untersucher Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
		2020 (Minimum: 35 Monate))				
Janssen et al., 2025 (PREOPANC-2-Studie) [88] Multi-zentrischer RCT (Open-Label)	Population n=375 randomisiert n=369 (Beginn der Behandlung (mITT)) Patienten-charakteristika siehe Tabelle 1 in Originalpublikation (unklar, ob Unterschiede zwischen Gruppen statistisch signifikant) Einschluss-kriterien Alter ≥ 18 Jahre Histologisch oder zytologisch bestätigtes resektables oder borderline resekt-	Intervention (FFX) n=188 n=185 (mITT) <u>NEOADJUVANTE CHEMO-THERAPIE</u> 8 Zyklen FOLFIRINOX (FFX) intravenös, alle 14 Tage: Oxaliplatin: 85 mg/m ² , Leucovorin: 400 mg/m ² , Irinotecan 180 mg/m ² , Fluorouracil: 400mg/m ² (Bolus), gefolgt von Fluorouracil 2.400 mg/m ² (über 46 Stunden) Testung auf DPYD-Gen	Kontrolle (CRT) n=187 n=184 (mITT) <u>NEOADJUVANTE CHEMORADIO-THERAPIE</u> Start innerhalb von 4 Wochen nach Randomisierung 3 Zyklen Gemcitabin: 1. und 3. Zyklus: (Dauer 3 Wochen) Gemcitabin 1.000 mg/m ² (1x wöchentlich in den ersten zwei Wochen) 2. Zyklus: (Dauer 4 Wochen), Gemcitabin 1.000 mg/m ²	<u>PRIMÄR</u> OS <u>SEKUNDÄR</u> PFS Rate Behandlungsbeginn ¹⁰¹ Rate Vollständige Behandlung ¹⁰² Rate Dosisreduktionen Resektionsrate Pathologische Ergebnisse AE ¹⁰³ <u>NICHT BERICHTET (Separate Publikation)</u> Rate Staging-Laparoskopie Ergebnis Staging Laparoskopie Postoperative Komplikationen	Untersuchte Endpunkte OS (Medianes Follow-Up 42,3 Monate) Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,88 (95% CI 0,69–1,13) FFX: 21,9 Monate (95% CI 17,7–27,0) CRT: 21,3 Monate (95% CI 16,8–25,5) PFS (Median) Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,84 (95% CI 0,67–1,06) FFX: 12,1 Monate (95% CI 11,3–15,0) CRT: 11,9 Monate (95% CI 10,0–13,7) Resektionsrate Kein statistisch signifikanter Unterschied FFX: 77% (142/185) CRT: 75% (138/184) p=0,69 Rate Behandlungsbeginn (Safety Population) Kein statistisch signifikanter Unterschied	Evidenzlevel 2* * Keine Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D4 Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie Studiendauer 05. Juni 2018 bis 28. Januar 2021 Drop-out nach Randomisierung FFX: 13/185 CRT: 11/184 ITT-Analyse Ja (modifiziert) Randomisiert Ja adäquat

¹⁰¹ Anteil Patienten mit mindestens 1 Zyklus Chemotherapie¹⁰² Anteil Patienten mit vollständiger Chemotherapie¹⁰³ Einstufung nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE; Version 4.03); Erfassung bis 30 Tage nach der letzten Chemotherapie

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studiendesign	Charakteristika der Teilnehmer	Untersuchter Vergleich: Intervention	Untersuchter Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	bles Pankreas-karzinom¹⁰⁰ Keine Fernmetastasen WHO-Performance Status ≤ 1 Auch möglich bei vorheriger Krebserkrankung: Kein aktueller Nachweis einer Erkrankung und Diagnose länger als 3 Jahre vor der Diagnose des Pankreaskarzinoms oder Lebenserwartung >5 Jahre ab Studieneinschluss Fähigkeit eine Operation/Chemo-radiotherapie/ Chemotherapie zu erhalten Normales Blutbild: Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin	Primärprophylaxe mit G-CSF nach jedem Zyklus FOLFIRINOX Erneutes Staging innerhalb nach 4 Zyklen und nach letztem Zyklus <u>OPERATION</u> Resektion innerhalb von 3-6 Wochen nach letzter Chemotherapie <u>FOLLOW-UP</u> CT, CA 19-9, CEA alle 3 Monate in ersten 2 Jahren; alle 6 Monate in Jahren 3-5 bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder maximal 5 Jahre	(1x wöchentlich in den ersten drei Wochen) + hypofraktionierte Radiotherapie 36 Gy in 15 Fraktionen (5 Fraktionen pro Woche) Erneutes Staging nach Ende der Chemotherapie <u>OPERATION</u> Resektion innerhalb von 3-6 Wochen nach letzter Chemotherapie <u>ADJUVANTE THERAPIE:</u> 4 Zyklen Gemcitabin, (Dauer 4 Wochen) Gemcitabin 1.000 mg/m² (1x wöchentlich in den ersten drei Wochen)	Zeitraum ohne lokoregionales Rezidiv Zeitraum ohne Fernmetastasen DFS Klinische Ansprechrate Tumor-Marker-Ansprechrate (CA 19-9 und CEA) Lebensqualität Kosteneffektivität Prädikative Biomarker <u>POST-HOC</u> Postoperative Mortalität Subgruppen-Analysen OS <i>Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)</i> <i>Geschlecht (Männer, Frauen)</i> <i>Resektabilität (Resektable, Borderline resektabel)</i>	FFX: 95% (175/185) CRT: 96% (176/184) p=0,69 Rate Vollständige Behandlung Statistisch signifikant häufiger bei FFX FFX: 62% (114/185) CRT: 39% (72/184) p < 0,0001 Rate Dosisreduktionen Statistisch signifikant häufiger bei FFX FFX: 82% (143/175) CRT: 27% (47/176) p < 0,0001 Postoperative Mortalität (30 Tage nach OP) Kein statistisch signifikanter Unterschied FFX: 0% (0/142) CRT: 2% (3/138) p=0,12 Postoperative Mortalität (90 Tage nach OP) Kein statistisch signifikanter Unterschied	Verblindet nein Finanzierung Dutch Cancer Society ZonMw Interessenkonflikte der Autoren Mehrere Autoren erhielten Forschungsstipendien, Honorare für Beratertätigkeiten oder hatten eine Funktion in Aufsichtsgremien Limitationen aus Diskussion der Autoren Heterogene Kohorte: resektable und borderline resektable Patienten Resektabilitätskriterien leicht unterschiedlich zu denen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Subgruppe die laut NCCN Borderline

¹⁰⁰ Resektabilität nach Kriterien der Dutch Pancreatic Cancer Group durch CT-Bildgebung innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung: Resektable=keine arterielle Beteiligung (Truncus coeliacus, A. mesenterica superior oder A. hepatica communis) und weniger als 90° venöse Beteiligung (V. mesenterica superior, V. portalis oder beide); Borderline resektabel=arterielle Beteiligung unter 90°, venöse Beteiligung von 90–270° ohne venöse Okklusion oder beides

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studiendesign	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention	Untersucher Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	ausreichende Nierenfunktion Einverständnis-erklärung unterzeichnet Ausschluss-kriterien Vorherige Behandlung eines Pankreaskarzinoms durch Operation/Chemo-radiotherapie/Chemotherapie Komorbiditäten oder vorherige Behandlungen, die Durchführung von Intervention/Vergleich-ausschließen Schwangerschaft		Beginn innerhalb von 12 Wochen nach der Operation <u>FOLLOW-UP</u> CT, CA 19-9, CEA alle 3 Monate in ersten 2 Jahren; alle 6 Monate in Jahren 3-5 bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder maximal 5 Jahre	<i>WHO-Performance Status (0, 1)</i> <i>CA 19-9 (<500 U/ml, ≥500 U/ml)</i> <i>Tumorgroße (<30 mm, ≥30 mm)</i> <i>Ort des Tumors (Kopf, andere)</i>	FFX: 1% (2/142) CRT: 3% (4/138) p=0,44 AE, (CTCAE Grad ≥ 3) Kein statistisch signifikanter Unterschied FFX: 67% (117/175) CRT: 60% (106/176) p=0,20 AE die zum Tode führen (CTCAE Grad 5) Kein statistisch signifikanter Unterschied FFX: 1% (2/175) CRT: 1% (1/176) p=0,62 weitere Informationen zu AE, siehe Originalpublikation, Tabelle 3 Pathologische Ergebnisse siehe Originalpublikation, Tabelle 2 Subgruppen-Analysen Alle Subgruppen-Analysen konsistent mit Gesamtergebnis (kein statistisch signifikanter Unterschied)	resektabel nicht eingeschlossen Unerwünschte Ereignisse möglicherweise höher durch volle Dosierung von FOLFIRINOX, inzwischen modifizierte Dosierungen in Studien

Tabelle 48: Evidenztabelle PREOPANC1/2 (RCTs)

A5 Palliative Therapie

A5.1 BRCA-Mutationen

A5.1.1 Prävalenz und Prognose

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Astiazaran-Symonds et al., 2021 [96] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Nicht angegeben Recherchezeitraum Anfang bis 08.2020 Recherchequellen PubMed, Scopus Einschlusskriterien Patienten mit PDAC (wie von Autoren der Primärstudien berichtet) Genetische Testung	Patienten mit PDAC* und BRCA1/2 ¹⁰⁴ -Mutation vs. Patienten mit PDAC ohne BRCA1/2-Mutation * Patientengruppen: 1. PDAC gesamt (PDAC) 2. Familiäres Pankreaskarzinom (FPC) ¹⁰⁵ 3. Nicht-Familiäres Pankreaskarzinom mit	Prävalenz	Studienanzahl n=35 (gesamt) n=28 (BRCA1/BRCA2) Population n=14.887 (PDAC) Untersuchte Endpunkte Prävalenz BRCA1 (n=28 Studien) PDAC: 0,99% (124 / 12.577) FPC: 1,06% (11 / 1.036) SPC: 0,33% (5 / 1.512) unklar: 1,08% (21 / 1.512) Prävalenz BRCA2 (n=27 Studien) PDAC: 2,90% (363 / 12.507) FPC: 2,61% (27 / 1.036)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D5.1.1 Systematische Reviews Limitationen aus der Diskussion der Autoren Deutlich weniger Studien zu Patienten mit FPC als zu Patienten mit nicht-familiärem Pankreaskarzinom → Vergleichbarkeit der Gruppen eingeschränkt Nicht auszuschließen, dass in Primärstudien zu Patienten mit unklarem	<u>BRCA1/BRCA2</u> 11). Alimirzaie S et al. Arch Iran Med. 2018 12). Axilbund JE et al. Cancer Biol Ther. 2009 13). Blair AB et al. J Am Coll Surg. 2018 15). Brand R et al. Cancer. 2018 16). Chaffee KG et al. Genet Med. 2018 17). Cremin C et al. Cancer Med. 2020 18). Earl J et al. EBioMedicine. 2020 19). Ferrone CR et al. J Clin Oncol. 2009

¹⁰⁴ Weitere Varianten wurden untersucht, hier wurden nur die für PICO-Frage relevanten Daten extrahiert

¹⁰⁵ Mehr als zwei Familienmitglieder 1. Grades mit Pankreaskarzinom

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	(candidate gene sequencing, whole exome sequencing, whole genome sequencing) BRCA1 und BRCA2 bei der Population Aschkenasischer Juden (gewertet als äquivalent zu kompletter genetischer Testung) Ausschlusskriterien Pankreatitis-Gene (PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC, CPA1) Gezielte Testung einzelner Gene Andere Arten von Pankreaskarzinomen Copy number variants Systematische Reviews, andere	den Untergruppen: • Sporadisches Pankreaskarzinom (SPC)¹⁰⁶ • Unklare familiäre Vorbelastung (unklar)¹⁰⁷		SPC: 1,39% (108 / 10.029) unklar: 3,16% (315 / 9.959)	Status auch Patienten mit FPC enthalten Untersuchte Ethnien in Studien nicht ausreichend divers=Übertragbarkeit fraglich Zur Testung in meisten Studien multigene panels bekannter Gene genutzt → BRCA1/2 höhere Prävalenz Finanzierung Intramural Research Program / Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health. Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	21). Golan T et al. J Clin Oncol. 2020 22). Grant RC et al. Gastroenterology. 2015 23). Grant RC et al. Gastroenterology. 2018 24). Holter S et al. J Clin Oncol. 2015 25). Hu C et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016 26). Hu C et al. JCO Precis Oncol. 2018 27). Hu C et al. JAMA. 2018 29). Krepline AN et al. HPB (Oxford). 2020 30). Lee K et al. Invest New Drugs. 2018 31). Lowery MA et al. J Natl Cancer Inst. 2018

¹⁰⁶ Keine familiäre Vorbelastung

¹⁰⁷ In den Primärstudien wurde die familiäre Vorbelastung nicht erfasst.

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Reviews, Meta-Analysen, Fallberichte, Fallserien Doppelte Fälle publiziert in verschiedenen Artikeln					32). Lucas AL et al. Clin Cancer Res. 2013 33). Lucas AL et al. Cancer. 2014 36). Ohmoto A et al. Pancreas. 2016 38). Roberts NJ et al. Cancer Discov. 2016 39). Salo-Mullen EE et al. Cancer. 2015 40). Schwartz M et al. Clin Genet. 2019 41). Shindo K et al. J Clin Oncol. 2017 43). Slavin TP et al. Fam Cancer. 2018 44). Takai E et al. Oncotarget. 2016 45). Yurgelun MB et al. Genet Med. 2019
Casolino et al., 2021 [97]	Studiendesign Retrospektive Studien Prospektive Studien Registerstudien	Patienten mit PDAC* und BRCA1/2-Mutation vs. Patienten mit PDAC ohne BRCA1/2-Mutation	<u>PRIMÄR</u> Prävalenz somatischer und Keimbahn-Mutationen in den Genen BRCA1/2¹¹⁰	Studienanzahl n=60 (gesamt, 59 Studien, 1 Daten-Set) n=54 (BRCA1/BRCA 2) Population n=21.842 (gesamt)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D5.1.1 Systematische Reviews	Prospektive Studien 4. Golan T, et al: Annals of oncology 2019 5. Bailey P et al: Nature 2016

¹¹⁰ Weitere Varianten untersucht (PALB2, ATM, ATR, CHEK2, RAD51, FANC), hier nur die für PICO-Frage relevanten extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-Analyse	Fall-Kontroll-Studien Recherchezeitraum Anfang bis 28.02.2020 Recherchequellen PubMed, Scopus, the Cochrane Library Einschlusskriterien Homologe Rekombinations-Defizienz (HRD) Gene BRCA1, BRCA2, PALB2, ATR, ATM, CHEK2, RAD51, FANC-Gene Pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten der Gene Weitere HRD-Gene n>= 20 Patienten	* Patientengruppen: 1. PDAC gesamt (PDAC) 2. Familiärem Pankreaskarzinom (FPC)¹⁰⁸ 3. sporadisches Pankreaskarzinom (SPC)¹⁰⁹ 4. Aschkenasische Juden (AJ)	(Keimbahn + Somatisch) <u>SEKUNDÄR</u> Prävalenz von Keimbahnmutationen in den Genen BRCA1/2 (Keimbahn) nach Patientengruppen	Untersuchte Endpunkte Prävalenz BRCA1 (n=42 Studien) <u>Keimbahn + Somatisch</u> PDAC: 0,9% (95% CI 0,6-1,4), Heterogenität: I²=54,4% (hoch) <u>Keimbahn</u> PDAC: 0,9% (95% CI 0,5-1,3), Heterogenität: I²=53,3% (hoch) FPC: 1% (95% CI 0,4-1,6), Heterogenität: I²=64,7% (hoch) SPC: 0,9% (95% CI 0,5-1,3), Heterogenität: I²=53,3% (hoch) AJ: 2,4% (95% CI 0,9-4,4), Heterogenität: I²=Insignifikant Prävalenz BRCA2 (n=49 Studien) <u>Keimbahn + Somatisch</u> PDAC: 3,5% (95% CI 2,5-4,6), Heterogenität: I²=85,7% (hoch) <u>Keimbahn</u> PDAC: 3,8% (95% CI 2,7-5,1), Heterogenität: I²=87,9% (hoch) FPC: 3,7% (95% CI 2,3-5,3), Heterogenität: I²=86% (hoch)	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Ausschluss von Publikationen mit ungenau berichteten Methoden/Resultaten → Erhebungsbias Unzureichende Daten zu Patientencharakteristika in den meisten Primärstudien Heterogenität zwischen den Primärstudien und untersuchten Populationen Unterschiede in der Sequenzierungs-Methode Heterogenität in den Resultaten der Meta-Analyse Publikationsbias durch die bevorzugte Publikation signifikanter Ergebnisse Verzerrungsrisiko in den Primärstudien Finanzierung Associazione Italiana Ricerca Cancro.	6. Waddell N et al: Nature 2015 13. Bertelsen B et al: NPJ Genom Med 2019 15. Yurgelun MB et al: Genet Med 2019 19. Tuli R et al: EBioMedicine 2019 26. Lowery MA et al: J Natl Cancer Inst 2018 27. Kondo T et al: Oncotarget 2018 29. Aung KL et al: Clin Cancer Res 2018 30. Alimirzaie S et al: Arch Iran Med 2018 31. Aguirre AJ et al: Cancer Discov 2018 32. Cancer Genome Atlas Research Network. Cancer Cell 2017 36. Gleeson FC et al: Oncotarget 2016 41. Holter S et al: Journal of Clinical Oncology 2015

¹⁰⁸ Nach den Kriterien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und des American College of Medical Genetics and Genomics

¹⁰⁹ Keine familiäre Vorbelastung

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Ausschlusskriterien Selektionsbias Keine separate Auswertung für PDAC Doppelte Fälle publiziert in verschiedenen Artikeln Benigne, wahrscheinlich benigne Varianten und Varianten mit unklarer Signifikanz			SPC: 3,6% (95% CI 2,3-5,1), Heterogenität: $I^2=82,4\%$ (hoch) AJ: 8,2% (95% CI 4,9-12), Heterogenität: $I^2=$ Insignifikant	Fondazione Italiana Malattie Pancreas—Italian Ministry of Health Fondazione Cariverona: Oncology Biobank Project Antonio Schiavi Cancer Research UK Wellcome Trust Senior Investigator Award Pancreatic Cancer UK Future Research Leaders Fund Scottish Genomes Partnership SEHHD-CSO MRC/EPSRC Glasgow Molecular Pathology Node The Howat Foundation Interessenkonflikte Philip A. Beer Tessellex Ltd Karus Therapeutics Talia Golan MSD, Rafael Pharmaceuticals, AbbVie, AstraZeneca, Bayer, Teva Chiara Braconi Bayer, Menarini Silicon Biosystems, Pfizer, Merck Serono, Lilly, Incucyte	48. Ghorzo P et al: Fam Cancer 2012 52. Lawniczak M et al: Pol Arch Med Wewn 2008 55. Cho JH et al: Pancreas 2008 60. Real FX et al: Gut 2002 Fall-Kontroll-Studie 8. Hu C et al: JAMA 2018 Registerstudien 9. Zhen DB et al: Genet Med 2015 10. Roberts NJ et al: Cancer Discov 2016 11. Earl J et al: EBioMedicine 2020 17. Pishvaian MJ et al: JCO Precision Oncology 2019 21. Smith AL et al: JCO Precision Oncology 2018 22. Slavin TP et al: Fam Cancer 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
					Michele Milella Pfizer, MSD, AstraZeneca, Roche, EUSA Pharma, Boehringer Ingelheim, Ipsen Aldo Scarpa Incyte, MSD, Amgen, GlaxoSmithKline /Tesar Giuseppe Malleo FibroGen David K. Chang Celgene, Viatris, AstraZeneca, MSD Oncology Andrew V. Biankin AstraZeneca/MedImmune, BMSi, Cambridge Cancer Genomics, Concur, Wollema Oncology, Gabriel Precision Oncology, Cumulus Oncology, Modulus Oncology, human.ai, Havas Lynx Group, Celgene Agilent Technologies	40. Grant RC et al: Gastroenterology 2015 45. Lucas AL et al: Cancer 2014 49. Slater EP et al: Clin Genet 2010 54. Axilbund JE et al: Cancer Biol Ther 2009 58. Hahn SA et al: J Natl Cancer Inst 2003 59. Murphy KM et al: Cancer Res 2002 Retrospektive Studien 7. Heeke AL et al: JCO precision oncology 2018 12. Goldstein JB et al: Clin Cancer Res 2020 14. Schwartz M et al: Clin Genet 2019 16. Palacio S et al: J Gastrointest Oncol 2019 18. Singhi AD et al: Gastroenterology 2019

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
						20. Takeuchi S et al: Sci Rep 2018 23. Shahda S et al: JCO Precision Oncology 2018 24. Sehdev A et al: Clin Cancer Res 2018 25. Macklin SK et al: Front Oncol 2018 28. Brand R et al: Cancer 2018 33. Connor AA et al: JAMA Oncol 2017 34. Cerami E et al: Cancer Discov 2012 35. Shindo K et al: J Clin Oncol 2017 38. Catts ZA et al: Ann Surg Oncol 2016 39. Takai E et al: Oncotarget 2016 42. Salo-Mullen EE et al: Cancer 2015 43. Sausen M et al: Nat Commun 2015 44. Witkiewicz AK et al: Nat Commun 2015 53. Ferrone CR et al: J Clin Oncol 2009

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
						57. Figer A et al: Br J Cancer 2001 61. Lal G et al: Cancer Res 2000 62. Ozcelik H et al: Nat Genet 1997 63. Goggins M et al: Cancer Res 1996
Hu et al., 2023 [99] SR ohne Meta-Analyse	Studiendesign Retrospektive Studien Fall-Kontroll-Studien Recherchezeitraum Ab 2015 Recherchequellen PubMed, Embase, Web of Science Einschlusskriterien Patienten mit bestätigtem Pankreaskarzinom, reseziert oder fortge-	Patienten mit PDAC* und BRCA-Mutation vs. Patienten mit PDAC* ohne BRCA-Mutation * Patientengruppen: 1. Reseziert (nach Operation)	Prognose	Studienanzahl n=19 (gesamt) n=3 (BRCA1/2) Population n=nicht angegeben Untersuchte Endpunkte <i>(keine separate Meta-Analyse für BRCA1/2, Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt)</i> Prognose Kein Unterschied in Prognose zwischen Patienten mit und ohne BRCA1/2-Mutation nach Operation (Chang et al., 2022, Emelyanova et al., 2022) Schlechtere Prognose für Patienten mit BRCA1/2-Mutation nach Operation (Blair et al., 2018)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D5.1.1 Systematische Reviews Limitationen aus der Diskussion der Autoren Überwiegend retrospektive Primärstudien Möglicher Selektionsbias in Primärstudien Zum Teil kleine Sample-Größen in Primärstudien Heterogenität der Charakteristika eingeschlossener Patienten in Primärstudien	<u>BRCA1/2¹¹¹</u> Retrospektive Studien 11. Emelyanova M et al. Ther Adv Med Oncol 2022 16. Chang AE et al. Pancreas 2021 Fall-Kontroll-Studie 18. Blair AB et al. J Am Coll Surg 2018

¹¹¹ Inkonsistente Autorenzitierung im SR

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	schrittenes Stadium Platin-basierte Chemotherapie vs. nicht Platin-basierte Chemotherapie Keimbahn- oder somatische Mutationen in DNA-Schadensreparaturgenen (DDRM) vs. keine DDRM oder wild-Type Primäre Endpunkte OS oder PFS Vergleichende Studien Menschen Sprache: Englisch Ausschlusskriterien Patienten mit benignen Pankreaserkrankungen oder nicht bestätigtes Pankreaskarzinom				Heterogenität der Methoden für genetische Testung in Primärstudien Finanzierung project for disciplines of excellence, West China Hospital, Sichuan University project for disciplines of excellence Clinical Research Incubation Project, West China Hospital, Sichuan University Natural Science Foundation of Sichuan Province National Natural Science Foundation of China for Young Scientists Fund Sichuan Science and Technology Program The fellowship of China Postdoctoral Science Foundation Sichuan University-Zigong School-local Cooperation project Sichuan University-Sui Lin School-local Cooperation project	

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Keine Überlebensendpunkte berichtet Weniger als 3 Patienten Fallberichte Einarmige Studien Nur Patienten mit DDRm				Science and Technology project of the Health planning committee of Sichuan Post-Doctor Research Project, West China Hospital, Sichuan University Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	
Limijadi et al., 2024 [100] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Recherche-zeitraum 2013 bis 20.09.2023 Recherche-quellen Scopus, PubMed, ProQuest, Science Direct Einschluss-kriterien BRCA-Mutationen	Patienten mit PDAC und BRCA1/2-Mutation vs. Patienten mit PDAC ohne BRCA1/2-Mutation	Risiko für Familiäres Pankreas-karzinom (FPC) Prognose	Studienanzahl n=9 (gesamt) Population n=2.044 Familien und Patient*innen Untersuchte Endpunkte Risiko für FPC bei BRCA1 (n=6 Studien) kein statistisch signifikanter Unterschied OR: 1,26 (95% CI 0,64–2,49), Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Risiko für FPC bei BRCA2 (n=5 Studien) statistisch signifikant erhöhtes Risiko bei BRCA2-Mutation	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D5.1.1 Systematische Reviews Limitationen aus der Diskussion der Autoren Die in der Publikation beschriebenen Limitationen sind inkonsistent mit Inhalt und Ergebnissen der Studie und wurden daher nicht extrahiert Finanzierung	Kohortenstudien 7. Catts ZAK et al. Ann Surg Oncol 2016 13. Toss A et al. Cancers (Basel). 2019 14. Puccini A et al. Cancers (Basel). 2022 16. Vietri MT et al. Genes (Basel). 2022 18. Zhen David B et al. Genetics in Medicine, 2015 19. Takai E et al. Oncotarget. 2016 20. Chaffee KG et al. Genetics in Medicine. 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Männliche und weibliche Patient*innen mit familiärem Pankreaskarzinom Keimbahnmutationen (wenn spezifiziert) Alle Mutationen Ausschlusskriterien Technische Berichte, Editor-Antworten, Narrative Reviews, Systematische Reviews, nicht-vergleichende Studien, Computersimulationen, in vitro-Studien, Wissenschaftliche Poster, Forschungsvorschläge, Konferenzabstrakts Nicht englisch Unvollständiger Inhalt			OR: 1,68 (95% CI 1,01–2,78), Heterogenität: I²=0% (niedrig) Prognose (n=5 Studien) <i>(narrative Zusammenfassung)</i> Bei Vorhandensein von BRCA1/2 Mutationen ist Gesamtüberleben höher/länger bei Patienten mit FPC. Nach platinhaltiger Chemotherapie ist Gesamtüberleben vergleichbar zwischen Patienten mit und ohne BRCA1/2 Mutation. Die Statistische Signifikanz der Ergebnisse ist inkonsistent bzw. nicht angegeben für Primärstudien.	Keine Finanzierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	Fall-Kontroll-Studien 15. Lener Marcin R et al. Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association, 2017 17. Hu C et al. JAMA. 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Nicht BRCA in Verbindung mit familiärem Pankreaskarzinom					
Paiella et al., 2023 [105] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Prospektive Studien Fall-Kontroll-Studien Registerstudien Retrospektive Studien Mixed-Methods-Studien Fallserien Recherchezeitraum 01.2000 bis 19.02.2022 Recherchequellen PubMed, Scopus, Cochrane Library Öffentlich verfügbare genetische Krebs-Daten	Patienten mit PDAC und BRCA1/2-Mutation vs. Patienten mit PDAC ohne BRCA1/2-Mutation	<u>PRIMÄR</u> Anteil der in verschiedenen Ethnien getesteten Patienten <u>SEKUNDÄR</u> Prävalenz von Keimbahnmutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 nach Ethnien	Studienanzahl n=51 (gesamt) Population n=16.621 (gesamt) Untersuchte Endpunkte Anteil getesteter Patienten (n=29 Studien) Weiße Hautfarbe: 88,7% (95% CI 83,4–93,2), Heterogenität: I ² =100% (hoch) Afroamerikanisch: 3,6% (95% CI 2,5–4,9), Heterogenität: I ² =91% (hoch) Asiatisch: 34,8% (95% CI 16,1–56,4), Heterogenität: I ² =100% (hoch) Hispanisch: 5,2% (95% CI 1,7–10,2), Heterogenität: I ² =90% (hoch) Prävalenz BRCA (gesamt) (n=32 Studien)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D5.1.1 Systematische Reviews Limitationen aus der Diskussion der Autoren Heterogenität zwischen den Primärstudien und untersuchten Populationen Inkonsistenzen bei der Definition der ethnischen Kategorien in Primärstudien Geringer Anteil „non-White“ Patienten in Primärstudien Einflussfaktoren auf den Zugang zur genetischen Testung nicht untersucht Hohe Heterogenität in Meta-Analysen Publikations-Bias und Bias in Primärstudien	Prospektive Studien 14. Lowery MA et al. J Natl Cancer Inst. 2018 17. Golan T et al. J Clin Oncol. 2020 71. Chittenden A et al. JCO Oncol Pract. 2021 75. Uson PLS Jr et al. Clin Transl Gastroenterol. 2021 76. Hata T et al. Ann Gastroenterol Surg. 2021 79. Zimmermann MT et al. Front Oncol. 2021 84. Park W et al. Clin Cancer Res. 2020 85. Cremin C et al. Cancer Med. 2020 87. McIntyre CA et al. Cancer. 2020

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Einschluss-kriterien Keimbahn-Mutationen von BRCA Patienten mit Pankreaskarzinom Mindestens 20 Patienten Sprache: englisch Ausschluss-kriterien Unvollständige Daten zur Ethnie der getesteten Patienten Studien mit Fokus auf Patienten mit ethnischer Herkunft als Aschkenasische Juden			Weiße Hautfarbe: 3,3% (95% CI 1,7–5,3), Heterogenität: $I^2=84\%$ (hoch) Afroamerikanisch: 0,2% (95% CI 0–0,7), Heterogenität: $I^2=64\%$ (hoch) Asiatisch: 1,7% (95% CI 0,3–3,9), Heterogenität: $I^2=93\%$ (hoch) Hispanisch: 0% (95% CI 0–0), Heterogenität: $I^2=0\%$ (niedrig) Prävalenz BRCA1 (n=nicht angegeben) Weiße Hautfarbe: 0,3% (95% CI 0–0,9), Heterogenität: $I^2=72\%$ (hoch) Afroamerikanisch: 0% (95% CI 0–0), Heterogenität: $I^2=2\%$ (niedrig) Asiatisch: 0% (95% CI 0–0,1), Heterogenität: $I^2=23\%$ (niedrig) Hispanisch: nicht angegeben Prävalenz BRCA2 (n=nicht angegeben) Weiße Hautfarbe: 2,2% (95% CI 1,1–3,6), Heterogenität: $I^2=76\%$ (hoch)	Finanzierung Fondazione Italiana Malattie Pancreas d Italian Ministry of Health Cancer Research UK Wellcome Trust Senior Investigator Award Pancreatic Cancer UK Future Research Leaders Fund Scottish Genomes Partnership MRC/EPSC Glasgow Molecular Pathology Node The Howat Foundation. Interessenkonflikte AVB: AstraZeneca, Cumulus, Modulus Wollema, Cambridge Cancer Genomics, Agilent Technologies-IP, Novartis, Gabriel Precision DMS: Tempus, Micronoma, Bayer, Interpace, Immunicon, Fibrogen.	88. Bertelsen B et al. NPJ Genom Med. 2019 89. Yurgelun MB et al. Genet Med. 2019 98. Kondo T et al. Oncotarget. 2018 102. Aung KL et al. Clin Cancer Res. 2018 104. Alimirzaie S et al. Arch Iran Med. 2018 105. Aguirre AJ et al. Cancer Discov. 2018 112. Ghiorzo P et al. Fam Cancer. 2012 114. Lawniczak M et al. Pol Arch Med Wewn. 2008 115. Cho JH et al. Pancreas. 2008 118. Real FX et al. Gut. 2002 Fall-Kontroll-Studie 100. Hu C et al. JAMA. 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Afroamerikanisch: 0% (95% CI 0–0,1), Heterogenität: $I^2=14\%$ (niedrig) Asiatisch: 2% (95% CI 0,4–4,5), Heterogenität: $I^2=91\%$ (hoch) Hispanisch: nicht angegeben	Alle anderen Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	Registerstudien 81. Earl J et al. EBioMedicine. 2020 95. Smith AL et al. JCO Precis Oncol. 2018 96. Slavin TP et al. Fam Cancer. 2018 109. Roberts NJ et al. Cancer Discov. 2012 110. Zhen DB et al. Genet Med. 2015 111. Lucas AL et al. Cancer. 2014 113. Axilbund JE et al. Cancer Biol Ther. 2009 116. Hahn SA et al. J Natl Cancer Inst. 2003 117. Murphy KM et al. Cancer Res. 2002 Retrospektive Studien 72. Varghese AM et al. J Natl Cancer Inst. 2021

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
						73. Shui L et al. J Transl Med. 2021 74. Walker EJ et al. Oncologist. 2021 78. Fountzilas E et al. Cancers (Basel). 2021 80. Takai E et al. Ann Surg. 2022 82. Krepline AN et al. HPB (Oxford). 2020 83. Mizukami K et al. EBioMedicine. 2020 86. Goldstein JB et al. Clin Cancer Res. 2020 90. Palacio S et al. J Gastrointest Oncol. 2019 91. Takeuchi S et al. Sci Rep. 2018 92. Bannon SA et al. Cancer Prev Res (Phila). 2018 93. Chaffee KG et al. Genet Med. 2018 94. Ohmoto A et al. J Gastroenterol. 2018 97. Sehdev A et al. Clin Cancer Res. 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
						99. Shahda S et al. JCO Precis Oncol. 2018 101. Brand R et al. Cancer. 2018 103. Macklin SK et al. Front Oncol. 2018 106. Shindo K et al. J Clin Oncol. 2017 107. Connor AA et al. JAMA Oncol. 2017 108. Takai E et al. Oncotarget. 2016 Mixed-Methods Studie 77. Wieme G et al. Cancers (Basel). 2021 Fallserie 70. Yin L et al. JAMA Netw Open. 2022
Shao et al., 2022 [98]	Studiendesign Nicht angegeben Recherche-zeitraum	Patienten mit PDAC ¹¹² und BRCA1/2-Mutation vs.	Prävalenz somatischer und Keimbahn-Mutationen in den Genen BRCA1/2	Studienanzahl n=396 (gesamt) n=11 (Pankreaskarzinom) Population	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe	Pankreaskarzinom* * in Tabelle im Supplement 10 Studien identifiziert

¹¹² Weitere genetische Veränderungen und Tumorarten wurden untersucht, die Daten wurden nur für BRCA bei Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
SR mit Meta-Analyse	Mai 2010 bis 21. Mai 2020 Recherchequellen OVID, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Reviews Referenzlisten von Reviews Einschlusskriterien Patienten mit soliden Tumoren Getestet für BRCA1, BRCA2, HRR-Mutationen oder HRD Prospektive und retrospektive Kohortenstudien Fall-Kontroll-Studien Querschnittsstudien Sprache: Englisch	Patienten mit PDAC ohne BRCA1/2-Mutation	(Keimbahn + Somatisch)	n=380.352 (gesamt) n=13.145 (Pankreaskarzinom) Untersuchte Endpunkte Prävalenz BRCA1 Keimbahn (n=8 Studien): 1,1% (95% CI 0,5–1,8) Heterogenität: nicht angegeben Somatisch (n=2 Studien): 1,2% (95% CI 0,8–1,7) Heterogenität: nicht angegeben Prävalenz BRCA2 Keimbahn (n=8 Studien): 4,1% (95% CI 1,7–7,4) Heterogenität: nicht angegeben Somatisch (n=2 Studien): 2,9% (95% CI 2,3–3,6) Heterogenität: nicht angegeben	Anhang D5.1.1 Systematische Reviews Limitationen aus der Diskussion der Autoren Patienten mit Familiärem Pankreaskarzinom einbezogen → Prävalenz möglicherweise überschätzt Möglicher Selektionsbias in Primärstudien Heterogenität der Methoden für genetische Testung in Primärstudien Zum Teil kleine Sample-Größen in Primärstudien Finanzierung Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA. Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	Chaffee et al. Genetics in Medicine 2018 Cheng et al. International Journal of Cancer, 2017 Grant et al. Gastroenterology 2015 Hu et al. JAMA 2018 Lowery et al. JNCI J Natl Cancer Inst 2018 Lucas et al. Clin Can Res, 2013 Saldia et al., Canc Prev Res. 2019 Stadler et al. Canc Genet 2010 Yurgelun et al. Genetics in Medicine 2019 Zhen et al. Genet Men 2015

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Publiziert in den vergangenen 10 Jahren Konferenz-abstrakts publiziert in vergangenen 3 Jahren					

Tabelle 49: Evidenztabelle BRCA-Mutationen Prävalenz/Prognose (Systematische Reviews)

A5.1.2 Therapie: Systematische Reviews

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Ding et al., 2022 [101] SR ohne Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherche-zeitraum 01.01.1998 bis 30.09.2022 Recherche-quellen	Olaparib Erhaltungstherapie bei Patienten mit PDAC ¹¹³ und Keimbahn-BRCA-Mutation vs. Placebo Erhaltungstherapie bei Patienten mit PDAC	Kosten pro Quality Adjusted Life Year (QUALY)¹¹⁴	Studienanzahl n=25 (gesamt) n=3 (Pankreaskarzinom) Population n=nicht angegeben Untersuchte Endpunkte Kosten / QUALY (n=3 Studien)	LoE 1* * Keine Abwertung aufgrund des Bias-Risikos, siehe Anhang D5.1.1 Systematische Reviews Limitationen aus der Diskussion der Autoren	RCTs 29. Wu B et al. J Natl Compr Canc Netw. 2020 30. Zhan M et al. Cancer Manag Res. 2020 32. Li N et al. Front Pharmacol. 2021

¹¹³Weitere Tumorarten untersucht, hier nur Daten zu Pankreaskarzinom extrahiert

¹¹⁴Lebensjahre mit Gewichtung der Lebensqualität. Sie werden ermittelt durch Multiplikation der (erwarteten) Lebensjahre mit dem Nutzwert des Gesundheitszustandes, d. h. der durchschnittlichen Lebensqualität, mit der die jeweiligen Jahre verbracht werden. QALYs dienen in der Gesundheitsökonomie und Pharmakoökonomie als Messgröße, z.B. um die Ergebnisse verschiedener Therapien zu vergleichen. In Deutschland existieren keine Schwellenwerte für die Kosten/QALY, die die Kosten-effektivität definieren.

<https://www.pschyrembel.de/Quality%20Adjusted%20Life%20Years/HOFKW>

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	PubMed, Web of Science, the Cochrane Library Einschluss-kriterien Patienten mit Krebserkrankungen Poly(ADP-ribose)-Polymerase (PARP) Inhibitoren als Intervention Kosten-Effektivitäts-Analyse in Studie Pharmako-ökonomische Endpunkte berichtet (Kosten, Gesundheitsendpunkte (Lebensjahre, QALYs, ICER) Ausschluss-kriterien Publikationssprache nicht englisch Konferenzabstrakts, Editorials, Literaturreviews, Fallberichte,	ohne BRCA-Mutation		US-Gesundheitswesen \$50.000/QUALY US Kostenträger \$200.000/QUALY Chinesisches Gesundheitswesen \$30.829/QUALY Chinesische Gesellschaft \$28.255/QUALY <i>(Einschätzung der Kosteneffektivität nicht aus Review übernommen, da für Deutschland kein Schwellenwert existiert und die Einschätzung somit nicht übertragbar ist.)</i>	Primärstudien sind Klinische Studien → keine komplette Abbildung von Real-World-Bedingungen → Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt Heterogenität der Primärstudien bei Modellierungsmethoden, Forschungsperspektiven, berichteten Ergebnissen → keine Meta-Analyse möglich In Primärstudien: Vergleich Placebo → Vergleich PARP-Inhibitoren untereinander nicht möglich Finanzierung Natural Science Foundation of Zhejiang Province Projects of Medical and Health Technology Program in Zhejiang Province Project of Clinical Comprehensive Pharmaceutical Evaluation of Zhejiang Pharmaceutical Association Special Research Program of Pharmacoeconomics and Health Technology Assessment Committee of	

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Kommentare, Notes, Briefe Kein Volltext verfügbar				Zhejiang Pharmaceutical Association Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	
Hu et al., 2023 [99] SR ohne Meta-Analyse	Studiendesign Retrospektive Studien Fall-Kontroll-Studien Recherche-zeitraum Ab 2015 Recherche-quellen PubMed, Embase, Web of Science Einschluss-kriterien Patienten mit bestätigtem Pankreaskarzinom, reseziert oder fortge-	Platin-basierte Chemotherapie bei Patienten mit PDAC* und BRCA ¹¹⁵ -Mutation vs. Platin-basierte Chemotherapie bei Patienten mit PDAC* ohne BRCA-Mutation * Patientengruppen: 1. Fortgeschritten 2. Reseziert (nach Operation)	OS	Studienanzahl n=19 (gesamt) n=6 (BRCA1/2) Population n=nicht angegeben Untersuchte Endpunkte <i>(keine separate Meta-Analyse für BRCA1/2, Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt)</i> OS <u>Überlebensvorteil bei fortgeschrittenem PDAC und Keimbahn Mutation in BRCA1/2</u> (Reiss et al., 2018; Golan et al., 2017) <u>Überlebensvorteil nach Operation mit BRCA1/2 Mutation</u> (Blair et al., 2018; Yu et al., 2019) <u>Höhere Sensitivität für Therapie bei Patienten mit BRCA1/2-Mutation nach Operation</u> (Emelyanova et al., 2022)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D5.1.1 Systematische Reviews Limitationen aus der Diskussion der Autoren Überwiegend retrospektive Primärstudien Möglicher Selektionsbias in Primärstudien Zum Teil kleine Sample-Größen in Primärstudien Heterogenität der Charakteristika eingeschlossener Patienten in Primärstudien	BRCA1/2 ¹¹⁶ Retrospektive Studien 11. Emelyanova M et al. Ther Adv Med Oncol 2022 16. Chang AE et al. Pancreas 2021 17. Yu S et al. JCO Precis Oncol 2019 24. Golan T et al. Br J Cancer 2017 30. Reiss KA et al. JCO Precis Oncol 2018 Fall-Kontroll-Studie 18. Blair AB et al. J Am Coll Surg 2018

¹¹⁵ Weitere genetische Veränderungen untersucht, Daten nur für BRCA extrahiert¹¹⁶ Inkonsistente Autorenzitierung im SR

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	schrittenes Stadium Platin-basierte Chemotherapie vs. nicht Platin-basierte Chemotherapie Keimbahn- oder somatische Mutationen in DNA-Schadensreparaturgenen (DDRM) vs. keine DDRM oder wild-Type Primäre Endpunkte OS oder PFS Vergleichende Studien Menschen Sprache: Englisch Ausschlusskriterien Patienten mit benignen Pankreaserkrankungen oder nicht bestätigtes Pankreaskarzinom				Heterogenität der Methoden für genetische Testung in Primärstudien Finanzierung Project for disciplines of excellence, West China Hospital, Sichuan University Project for disciplines of excellence Clinical Research Incubation Project, West China Hospital, Sichuan University Natural Science Foundation of Sichuan Province National Natural Science Foundation of China for Young Scientists Fund Sichuan Science and Technology Program The fellowship of China Postdoctoral Science Foundation Sichuan University-Zigong School-local Cooperation project Sichuan University-Sui Lin School-local Cooperation project	

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Keine Überlebensendpunkte berichtet Weniger als 3 Patienten Fallberichte Einarmige Studien Nur Patienten mit DDRm				Science and Technology project of the Health planning committee of Sichuan Post-Doctor Research Project, West China Hospital, Sichuan University Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	

Tabelle 50: Evidenztabelle BRCA-Mutationen Therapie (Systematische Reviews)

A5.1.3 Therapie: Randomisierte Kontrollierte Studien

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
Golan et al., 2019 (POLO Studie) [104]	Population n=154 randomisiert (ITT) Patientencharakteristika siehe Tabelle 1 in Originalpublikation	Intervention n=92 Erhaltungstherapie mit Olaparib-Tabletten 300 mg 2x täglich	<u>PRIMÄR</u> PFS¹¹⁷ <u>SEKUNDÄR</u> OS 2. PFS¹¹⁸	Untersuchte Endpunkte PFS (Median) Olaparib: 7,4 Monate Placebo: 3,8 Monate Statistisch signifikant selteneres Fortschreiten der Erkrankung oder Tod nach Olaparib	Evidenzlevel 2* * keine Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D5.1.2 Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)

¹¹⁷ Zeit von der Randomisierung bis zum objektiven radiologischen Krankheitsfortschritt oder Tod jeder Ursache

¹¹⁸ Zeit von der Randomisierung bis zum 2. Fortschreiten der Erkrankung oder Tod

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
DBRCT	(unklar, ob Unterschiede zwischen Gruppen statistisch signifikant) Einschlusskriterien Alter ≥ 18 Jahre Histologisch oder zytologisch bestätigtes PDAC Keimbahn-Mutation in BRCA1 oder BRCA2 Mindestens 16 Wochen kontinuierliche platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie für metastasiertes PDAC Kein Fortschreiten der Erkrankung bei der Randomisierung Nebenwirkungen der Erstlinientherapie vor Randomisierung Grad 1 (CTCAE), außer bei Alopecie, Peripherer Neuropathie und Anämie Normale Organ- und akzeptable Knochenmarkfunktion	4 bis 8 Wochen nach der letzten Dosis Erstlinien-Therapie Bis zum Auftreten objektiven radiologischen Krankheitsfortschritts oder nicht-akzeptabler Nebenwirkungen Kein Crossover Kontrolle n=62 Placebo	Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 score) Nebenwirkungen Subgruppen-Analyse für PFS¹¹⁹: <i>Vorherige Chemotherapie (FOLFIRINOX-Varianten, andere)</i> <i>Nicht-Vorhandensein eines biliären Stents</i> <i>Art der vorherigen Chemotherapie (Doppel-, Dreifachchemotherapie)</i> <i>Dauer der Erstlinienbehandlung vor der Randomisierung (16 Wochen bis 6 Monate, mehr als 6 Monate)</i> <i>Bestes Ansprechen auf Erstlinienbehandlung (partiell/komplettes Ansprechen, nicht-fortschreitende Erkrankung (stable disease))</i> <i>Erkrankung bei Beginn (messbar, nicht messbar/</i>	HR: 0,53 (95% CI 0,35-0,82) <i>Statistisch signifikant selteneres Fortschreiten der Erkrankung oder Tod nach Olaparib bei den folgenden Subgruppen:</i> • <i>FOLFIRINOX-Varianten in vorheriger Chemotherapie</i> HR: 0,54 (95% CI 0,35-0,84) • <i>Nicht-Vorhandensein eines biliären Stents</i> HR: 0,54 (95% CI 0,36-0,82) • <i>Dreifach-Chemotherapie</i> HR: 0,51 (95% CI 0,32-0,82) • <i>Mehr als 6 Monate Erstlinientherapie vor der Randomisierung</i> HR: 0,35 (95% CI 0,17-0,72) • <i>nicht-fortschreitende Erkrankung nach Erstlinie</i> HR: 0,50 (95% CI 0,29-0,87) • <i>Messbare Erkrankung bei Beginn</i> HR: 0,57 (95% CI 0,37-0,88) • <i>BRCA1-Mutation</i> HR: 0,40 (95% CI 0,20-0,85) • <i>Jünger als 65 Jahre bei Randomisierung</i> HR: 0,45 (95% CI 0,28-0,72) • <i>männliche Patienten</i> HR: 0,46 (95% CI 0,27-0,80) • <i>Weißer Hautfarbe</i> HR: 0,59 (95% CI 0,39-0,90)	Studiendauer Januar 2015 bis Januar 2019 Drop-out nach Randomisierung Olaparib: 3/92 Placebo: 3/62 ITT-Analyse Ja Randomisiert Ja adäquat Verblindet Ja, Doppelt verblindet Finanzierung AstraZeneca National Institutes of Health National Cancer Institute Cancer Center Limitationen aus Diskussion der Autoren Nicht diskutiert

¹¹⁹ Extrahiert wurden nur die Subgruppen mit statistisch signifikanten Ergebnissen, weitere Information in Abbildung 3 der Originalpublikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
			<i>kein Nachweis einer Erkrankung)</i> <i>Typ der Keimbahn-Mutation (BRCA1, BRCA2)</i> <i>Alter bei der Randomisierung (jünger als 65 Jahre, 65 Jahre und älter)</i> <i>Geschlecht (männlich, weiblich)</i> <i>Weißer Hautfarbe</i>	OS Ergebnisse berichtet in Kindler et al., 2022 (siehe unten) 2. PFS Ergebnisse berichtet in Kindler et al., 2022 (siehe unten) Lebensqualität Kein statistisch signifikanter Unterschied Nebenwirkungen <i>Gesamt:</i> Olaparib: 96% (87/91) Placebo: 93% (56/60) <i>Grad ≥ 3:</i> Olaparib: 40% (36/91) Placebo: 23% (14/60) <i>Unterbrechung der Behandlung wegen Nebenwirkungen:</i> Olaparib: 35% (32/91) Placebo: 5% (3/60) <i>Dosis-Reduktion wegen Nebenwirkungen:</i> Olaparib: 16% (15/91) Placebo: 3% (2/60)	Interessenkonflikte der Autoren https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903387

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
				<i>Abbruch der Behandlung wegen Nebenwirkungen:</i> Olaparib: 5% (5/91) Placebo: 2% (1/60) Weitere Details siehe Tabelle 2 der Originalpublikation	
Kindler et al., 2022 (POLO Studie) [102] DBRCT	siehe Golan et al., 2019 [104]	siehe Golan et al., 2019 [104]	<u>PRIMÄR</u> PFS¹²⁰ <u>SEKUNDÄR</u> OS 2. PFS¹²¹ TFST (Zeit bis zur 1. Folgenden Krebstherapie oder Tod) TSST (Zeit bis zur 2. folgenden Behandlung oder Tod) TDT (Zeit bis zum Abbruch der Studienbehandlung oder Tod) Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 score) Nebenwirkungen	Untersuchte Endpunkte PFS Ergebnisse berichtet in Golan et al., 2019 (siehe oben) OS (Median) Olaparib: 19 Monate Placebo: 19,2 Monate Kein statistisch signifikanter Unterschied HR: 0,83 (95%CI: 0,56-1,22) <i>Subgruppen-Analysen</i> <i>Konsistent kein statistisch signifikanter Unterschied in allen Subgruppen</i> 2. PFS (Median) Olaparib: 16,9 Monate Placebo: 9,3 Monate Kein statistisch signifikanter Unterschied HR: 0,66 (95%CI: 0,43-1,02)	Evidenzlevel 2* * keine Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D5.1.2 Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) Studiendauer Januar 2015 bis Januar 2019 Drop-out nach Randomisierung Olaparib: 3/92 Placebo: 3/62 ITT-Analyse Ja Randomisiert Ja adäquat

¹²⁰ Zeit von der Randomisierung bis zum objektiven radiologischen Krankheitsfortschritt oder Tod jeder Ursache

¹²¹ Zeit von der Randomisierung bis zum 2. Fortschreiten der Erkrankung oder Tod

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
			Subgruppen-Analyse für OS¹²²: <i>Vorherige Chemotherapie (FOLFIRINOX-Varianten oder andere)</i> <i>Nicht-Vorhandensein eines biliären Stents</i> <i>Art der vorherigen Chemotherapie (Doppel- oder Dreifachchemotherapie)</i> <i>Dauer der Erstlinienbehandlung vor der Randomisierung (weniger oder gleich 6 Monate oder mehr als 6 Monate)</i> <i>Bestes Ansprechen auf Erstlinienbehandlung (partiell/komplettes Ansprechen oder nicht-fortschreitende Erkrankung (stable disease))</i> <i>Erkrankung bei Beginn (messbar oder nicht messbar/kein Nachweis einer Erkrankung)</i> <i>Typ der Keimbahn-Mutation (BRCA1 oder BRCA2)</i>	TFST (Median) Olaparib: 9 Monate Placebo: 5,4 Monate Statistisch signifikant selteneres Fortschreiten der Erkrankung oder Tod nach Olaparib HR: 0,44 (95%CI: 0,30-0,66) TSST (Median) Olaparib: 14,9 Monate Placebo: 9,6 Monate Statistisch signifikant selteneres Fortschreiten der Erkrankung oder Tod nach Olaparib HR: 0,61 (95%CI: 0,42-0,89) TDT Olaparib: 7,5 Monate Placebo: 3,8 Monate Statistisch signifikant selteneres Fortschreiten der Erkrankung oder Tod nach Olaparib HR: 0,43 (95%CI: 0,29-0,63) Lebensqualität Ergebnisse berichtet in Golan et al., 2019 (siehe oben)	Verblindet Ja, Doppelt verblindet Finanzierung AstraZeneca National Institutes of Health National Cancer Institute Cancer Center Limitationen aus Diskussion der Autoren Nicht diskutiert Interessenkonflikte der Autoren https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01604

¹²² Extrahiert wurden nur die Subgruppen mit statistisch signifikanten Ergebnissen, weitere Information in Abbildung 3 der Originalpublikation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
			<i>Alter bei der Randomisierung (jünger als 65 Jahre oder 65 Jahre und älter)</i> <i>Geschlecht (männlich oder weiblich)</i> <i>Weißer Hautfarbe</i> <i>ECOG-Status bei Beginn (0 Normale Aktivität oder 1 Reduzierte Aktivität)</i>	Nebenwirkungen <i>Gesamt:</i> Olaparib: 98,9% (89/90) Placebo: 91,8% (56/61) <i>Grad ≥ 3:</i> Olaparib: 48,9% (44/90) Placebo: 24,6% (15/61) <i>Schwere Nebenwirkungen</i> Olaparib: 31,1% (28/90) Placebo: 16,4% (10/61) <i>Tod</i> Olaparib: 1,1% (1/90) Placebo: 0% (0/61) <i>Unterbrechung der Behandlung wegen Nebenwirkungen:</i> Olaparib: 41,1% (37/90) Placebo: 6,6% (4/61) <i>Dosis-Reduktion wegen Nebenwirkungen:</i> Olaparib: 17,8% (16/90) Placebo: 4,9% (3/61) <i>Abbruch der Behandlung wegen Nebenwirkungen:</i> Olaparib: 8,9% (8/90) Placebo: 1,6% (1/61) Weitere Details siehe Tabelle 1 der Originalpublikation	

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
Kindler et al., 2023 (POLO Trial) [106] DBRCT	siehe Golan et al., 2019 [104]	siehe Golan et al., 2019 [104]	TWiST (Zeit ohne Symptome von Krankheitsfortschreiten oder Toxizität) Q-TWiST (für Lebensqualität adjustierte TWiST)	Untersuchte Endpunkte TWiST Statistisch signifikant länger mit Olaparib Olaparib: 14,6 Monate Placebo: 7,1 Monate p=0,001 Q-TWiST Kein statistisch signifikanter Unterschied Olaparib: 18,4 Monate Placebo: 15,9 Monate p=0,171	Evidenzlevel 2* * keine Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D5.1.2 Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) Studiendauer Januar 2015 bis Januar 2019 Drop-out nach Randomisierung Olaparib: 3/92 Placebo: 3/62 ITT-Analyse Ja Randomisiert Ja adäquat Verblindet Ja, Doppelt verblindet Finanzierung AstraZeneca National Institutes of Health National Cancer Institute Cancer Center

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
					Limitationen aus Diskussion der Autoren Nicht diskutiert Interessenkonflikte der Autoren https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.34610
O'Reilly et al., 2020 [103] RCT	Population n=50 randomisiert (ITT) Patienten-charakteristika siehe Tabelle 1 in Originalpublikation (unklar, ob Unterschiede zwischen Gruppen statistisch signifikant) Einschlusskriterien Unbehandeltes PDAC Lokal fortgeschritten oder metastasiert Keimbahn-Mutation in BRCA1 oder BRCA2	Intervention n=27 Veliparib + Cisplatin + Gemcitabin 21-Tage Zyklen Tage 3 und 10, Infusion 30 Minuten: Cisplatin: 25 mg/m² Gemcitabin: 600 mg/m² Tage 1-12, oral, 2xtäglich: Veliparib 80 mg Kontrolle	<u>PRIMÄR</u> Ansprechrate (Response Rate, RR) <u>SEKUNDÄR</u> Krankheitskontroll-Rate (Disease Control Rate, DCR)¹²³ PFS (Monate) OS (Monate) Nebenwirkungen	Untersuchte Endpunkte RR Kein statistisch signifikanter Unterschied Veliparib: 74% (20/27) Kontrolle: 65,2% (15/23) p=0,55 DCR Statistisch signifikant höher bei Veliparib Veliparib: 100% (27/27) Kontrolle: 78,3% (18/23) p=0,02 PFS (Median) Kein statistisch signifikanter Unterschied	Evidenzlevel 3* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D5.1.2 Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) Studiendauer Januar 2014 bis November 2018 Drop-out nach Randomisierung Veliparib: 0/27 Kontrolle: 2/25 ITT-Analyse Ja

¹²³ Komplettes Ansprechen + Teilweises Ansprechen + nicht-fortschreitende Erkrankung

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Behandlung mit Gemcitabin, Fluoropyrimidin mit oder ohne Strahlentherapie, wenn mindestens 6 Monate vor dem Wiederauftreten beendet Mindestens 16 Wochen kontinuierliche platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie für metastasiertes PDAC Alter ≥ 18 Jahre ECOG-Status 0 bis 1 Lebenserwartung mehr als 3 Monate Normale Organ- und Knochenmarkfunktion Ausschlusskriterien Platin-basierte Chemotherapie oder PARPi als vorherige Therapie Aktive Metastasen im Zentralnervensystem Gleichzeitige andere Prüfsubstanzen	n=23 Cisplatin + Gemcitabin 21-Tage Zyklen Tage 3 und 10, Infusion 30 Minuten: Cisplatin: 25 mg/m² Gemcitabin: 600 mg/m²		Veliparib: 10,1 (95% CI 6,7–11,5) Kontrolle: 9,7 (95% CI 4,2–13,6) p=0,73 OS (Median) Kein statistisch signifikanter Unterschied Veliparib: 15,5 (95% CI 12,2–24,3) Kontrolle: 16,4 (95% CI 11,7–23,4) p=0,6 Nebenwirkungen <i>Hämatologisch Grad 3/4</i> Veliparib: 81% Kontrolle: 73% <i>Nicht-hämatologisch Grad 3/4 (Anzahl Events)</i> Veliparib: 39 Kontrolle: 35 <i>Dosis-Reduktion/ Unterbrechung der Behandlung wegen Nebenwirkungen:</i> Veliparib: 74% (20/27) Kontrolle: 26% (6/23) Weitere Details siehe Tabellen 3 und 4 der Originalpublikation	Randomisiert Ja adäquat Verblindet Nein, objektive Endpunkte Finanzierung Lustgarten Foundation, David M. Rubenstein Center for Pancreatic Cancer Research, Reiss Family Foundation, National Institutes of Health, National Cancer Institute (NCI) Cancer Therapeutics Evaluation Program, and NCI Grants Limitationen aus Diskussion der Autoren Kleine Studienpopulation pro Arm Unterschiede im ECOG-Status der Patienten zwischen den Gruppen Kleine Anzahl von Patienten mit Stadium III-Erkrankung Fehlender Standard-Kontroll-Arm Interessenkonflikte der Autoren

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Kontraindikationen für Platinbasierte Therapie In Patientengeschichte Anfälle oder allergische Reaktionen z.B. auf Veliparib Schwangerschaft Aktive kardiovaskuläre Erkrankungen Psychiatrische Erkrankungen				https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.02931

Tabelle 51: Evidenztabelle BRCA-Mutationen Therapie (RCTs)

A5.2 Tumor Treating Fields (TTF)

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
Babiker et al., 2025 (PANOVA-3 Studie) [89]	Population n=571 randomisiert (ITT) n=405 (≥ 1 vollständiger Behandlungszyklus) (mITT)	Intervention n=285 (ITT) n=198 (mITT) TTFelds mit Gemcitabin/Nab-	<u>PRIMÄR</u> OS <u>SEKUNDÄR</u> PFS Lokales PFS¹²⁴	Untersuchte Endpunkte OS (Median) Statistisch signifikant seltener Tod nach TTF+Chemo: HR 0,82 (95% CI 0,68–0,99)	Evidenzlevel 3* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D5.2 Tumor Treating Fields (TTF)

¹²⁴ Zeit von der Randomisierung bis zum lokalen Fortschreiten der Erkrankung oder Tod

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
Multi-zentrischer RCT (Open-Label)	Patienten-charakteristika siehe Tabelle 1 in Originalpublikation (unklar, ob Unterschiede zwischen Gruppen statistisch signifikant) Einschlusskriterien Alter ≥ 18 Jahre Lebenserwartung ≥ 3 Monate Histologisch oder zytologisch bestätigtes, neu diagnostiziertes PDAC Nicht-resektabel, lokal fortgeschritten (keine Fernmetastasen, nicht borderline-resektabel) ECOG-Performance Status 0-2	Paclitaxel (TTF+Chemo) TTFFields: 150 kHz mit NoveTTF-200T System, täglich ≥ 18 Stunden An Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus: Nab-Paclitaxel: 125 mg/m², intravenös Gemcitabin 1.000 mg/m² intravenös Bis zum lokalen Fortschreiten der Erkrankung Follow-Up (bis zum lokalen Fortschreiten, auch nach frühzeitigem Abbruch): Klinische- und Laborkontrolle: alle 4 Wochen; Tumorassessment: alle 8 Wochen Kontrolle n=286 (ITT)	1-Jahres-Überleben Schmerzfreies Überleben¹²⁵ Punktionsfreies Überleben¹²⁶ Gesamt-Ansprechrates (Overall Response Rate, ORR)¹²⁷ Resektabilitätsrate AE <u>POST-HOC</u> Entferntes PFS¹²⁸ (Distant PFS) <u>NICHT BERICHTET</u> Lebensqualität	TTF+Chemo: 16,2 Monate (95% CI 15,0–18,0) Chemo: 14,2 Monate (95% CI 12,8–15,4) PFS (Median) Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,85 (95% CI 0,68–1,05) TTF+Chemo: 10,6 Monate (95% CI 9,2–12,2) Chemo: 9,3 Monate (95% CI 7,6–11,1) Lokales PFS (Median) Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,84 (95% CI 0,67–1,06) TTF+Chemo: 12,5 Monate (95% CI 10,7–14,5) Chemo: 10,4 Monate (95% CI 9,1–11,8) 1-Jahres-Überleben Statistisch signifikant häufiger nach TTF+Chemo TTF+Chemo: 68,1% (95% CI 62,0–73,5) Chemo: 60,2% Monate (95% CI 54,2–65,7) p=0,029 Schmerzfreies Überleben (Median)	Studiendauer Mai 2018 bis März 2023 Drop-out nach Randomisierung (vor Vollendung des 1. Therapiezyklus) TTF+Chemo: 87/285 Chemo: 79/286 ITT-Analyse Ja Randomisiert Ja adäquat Verblindet nein Finanzierung Novocure GmbH K-12 NCI-Grant Program Interessenkonflikte der Autoren

¹²⁵ Zeit von der Randomisierung bis ≥ 2 Punkte Steigerung von initialem Wert auf Visueller Schmerzskala oder Tod (in Publikation falscher Wert: ≥ 20 Punkte, daher aus Protokoll übernommen)

¹²⁶ Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Parazentese oder Tod

¹²⁷ Anteil der Patienten mit partieller oder kompletter Remission zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und Tod

¹²⁸ Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung entfernt vom Tumor oder Tod

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Eignung für Therapie mit Gemcitabin/Nab-Paclitaxel Fähigkeit der selbstständigen oder assistierten Bedienung des TTF-200T Systems Einverständnis-erklärung unterzeichnet Ausschlusskriterien Vorhergehende palliative Behandlung des Tumors Krebserkrankung mit Anti-Tumor-Therapie innerhalb von 5 Jahren vor Studieneinschluss (Einschluss möglich bei Stadium I Prostatakarzinom, Insitu-Zervix- oder Uterus-Karzinom, Insitu Brustkrebs, nicht-Melanom Hautkrebs) Klinisch relevante Komorbiditäten (hämatologische, hepatische und renale Dysfunktionen; Kardiovaskuläre	n=207 (mITT) Gemcitabin/Nab-Paclitaxel (Chemo) An Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus: Nab-Paclitaxel: 125 mg/m², intravenös Gemcitabin 1.000 mg/m² intravenös Bis zum lokalen Fortschreiten der Erkrankung Follow-Up (bis zum lokalen Fortschreiten, auch nach frühzeitigem Abbruch): Klinische- und Laborkontrolle: alle 4 Wochen; Tumorassessment: alle 8 Wochen		Statistisch signifikant länger nach TTF+Chemo: HR 0,74 (95% CI 0,56–0,97) TTF+Chemo: 15,2 Monate (95% CI 10,3–22,8) Chemo: 9,1 Monate (95% CI 7,4–12,7) Punktionsfreies Überleben Kein statistisch signifikanter Unterschied TTF+Chemo: 75 Events Chemo: 78 Events p=0,128 (keine weiteren Angaben) ORR Kein statistisch signifikanter Unterschied TTF+Chemo: 36,1% (95% CI 30,0–42,4) Chemo: 30,0% Monate (95% CI 24,3–36,2) p=0,094 Resektabilitätsrate Kein statistisch signifikanter Unterschied TTF+Chemo: 7,0% (95% CI 4,3–10,6) Chemo: 10,1% Monate (95% CI 6,9–14,2) Distant PFS (Median) Statistisch signifikant selteneres Fortschreiten oder Tod nach TTF+Chemo:	https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO-25-00746 Limitationen aus Diskussion der Autoren Studie während COVID-19 Pandemie Relativ hohe Abbruchrate innerhalb der ersten 28 Tage im Vergleich zu anderen Studien (LAPIS, LAPACT) Mögliche Verzerrung der OS aufgrund Ungleichgewichts der untersuchten Population (männlich/weiblich) Radiologisches Ansprechen möglicherweise verzerrt durch lokale Entzündungen, fibröses Gewebe Tatsächliche Tragedauer der TTF lag unter den empfohlenen 75% des Protokolls Patientenauswahl, PFS- und ORR-Interpretation möglicherweise verzerrt durch mangelnde Standardisierung der CT-Auswertung, keine Standardisierung bzw. zentrale Kontrolle der Staging-Bildgebung Keine Verblindung Limitierte Aussagekraft zur Langzeitanwendung

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention und Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	und kardiale Erkrankungen; behandlungsbedürftige Arrhythmien; Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate/ instabil; Akute Infektionen; psychiatrische Erkrankungen) Gleichzeitige andere Anti-Tumor-Therapie Elektronisch-medizinische Implantate im Brustkorb (z.B. Schrittmacher) Unverträglichkeit gegen medizinische Klebstoffe/Hydrogele oder die hier verwendete Chemotherapie Schwangerschaft/ Stillen Unfähigkeit dem Protokoll zu folgen Behördliche oder gerichtliche Unterbringung in einer Einrichtung			HR 0,74 (95% CI 0,57–0,96) TTF+Chemo: 13,9 Monate (95% CI 12,2–16,8) Chemo: 11,5 Monate (95% CI 10,4–12,9) AE: <i>Gesamt:</i> TTF+Chemo: 97,8% (268/274) Chemo: 98,8¹²⁹% (270/273) <i>Grad ≥3:</i> TTF+Chemo: 88,7% (243/274) Chemo: 84,2% (230/273) <i>Unterbrechung der TTField-Behandlung wegen AE:</i> TTF+Chemo: 8,4% (23/274) <i>Unterbrechung der Chemotherapie wegen AE</i> TTF+Chemo: 17,2% (47/274) Chemo: 15,8% (43/273) <i>Zum Tode führende AE</i> TTF+Chemo: 6,2% (17/274) Chemo: 5,9% (16/273) Weitere Details siehe Tabelle 3 der Originalpublikation und Tabellen S4, S5 Data Supplement	Keine objektiven Kriterien zu Beurteilung der Resektabilität Kein zentralisierter Ansatz zur Auswertung der Ansprechbarkeit und Resektabilität

Tabelle 52: Evidenztabelle TTF (RCTs)

¹²⁹ In der Publikation war hier mit 89,9% ein falscher Wert angegeben. In Evidenztabelle korrekter Wert eingetragen.

A5.3 Chemotherapie

A5.3.1 Sequenzielle Therapie

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersuchter Vergleich: Intervention	Untersuchter Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
Carrato et al., 2024 (SEQUENCE Studie) [90] Multi-zentrischer Phase II RCT (Open-Label)	Population n=157 randomisiert (ITT) Patienten-charakteristika siehe Tabelle 1 in Originalpublikation (unklar, ob Unterschiede zwischen Gruppen statistisch signifikant) Einschluss-kriterien Histologisch oder zytologisch bestätigtes Pankreaskarzinom	Intervention (GnP-mFOLFOX) n=78 (ITT) n=76 (Patienten mit mindestens einer Exposition der Interventionsbehandlung) Zyklusdauer: 6 Wochen (42 Tage) Intravenös Nab-paclitaxel 125 mg/m ² , gefolgt von Gemcitabin 1.000 mg/m ² an Tagen 1, 8 und 15 Gefolgt von Intravenös Modifiziertes FOLFOX-6 (Oxaliplatin 85	Kontrolle (GnP) n=79 (ITT) n=79 (Patienten mit mindestens einer Exposition der Kontrollbehandlung) Zyklusdauer: 4 Wochen (28 Tage) Intravenös Nab-paclitaxel 125 mg/m ² , gefolgt von Gemcitabin 1.000 mg/m ² an Tagen 1, 8 und 15 Bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Abbruch wegen anderer Gründe	PRIMÄR OS nach 12 Monaten SEKUNDÄR OS nach 6 Monaten OS 24 Monaten Gesamt-Ansprechrates (Overall Response Rate, ORR)¹³⁴ Veränderungen des CA-19-9 Levels¹³⁵ Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung PFS AE¹³⁶ Lebensqualität¹³⁷	Untersuchte Endpunkte OS 12 Monate (Median) Statistisch signifikant seltener Tod nach GnP-mFOLFOX: HR 0,68 (95% CI 0,48–0,95) GnP-mFOLFOX: 13,2 Monate (95% CI 10,1–16,2) GnP: 9,7 Monate (95% CI 7,5–12,0) OS 6 Monate Keine Angabe der statistischen Signifikanz GnP-mFOLFOX: 73,8 % (95% CI 63,9–83,7) GnP: 69,6 % (95% CI 59,5–79,8) OS 24 Monate Keine Angabe der statistischen Signifikanz GnP-mFOLFOX: 22,4 % (95% CI 13,0–31,8) GnP: 7,6 % (95% CI 1,8–13,4)	Evidenzlevel 2* * Keine Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D5.3.1 Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) Studiendauer Juli 2017 bis April 2019 Drop-out nach Randomisierung GnP-mFOLFOX: 2/78 (vor erstem Therapiezyklus) GnP: 0/79 (vor erstem Therapiezyklus) ITT-Analyse Ja

¹³⁴ Gemessen nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1, alle 8 Wochen

¹³⁵ Die Werte wurden jeden zweiten Monat über einen Zeitraum von 24 Monaten gemessen.

¹³⁶ National Cancer Institute Common Terminology Criteria für Adverse Events, Version 4.0, Patienten mit mindestens einer Studienbehandlung

¹³⁷ EORTC QLQ-C30, Version 3.0, erfasst zu Beginn der Behandlung, am 1. Tag jedes Zyklus und am Ende der Behandlung: Klinisch relevant ist hier ein Unterschied von 10 Punkten pro Domäne

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersuchter Vergleich: Intervention	Untersuchter Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Metastasiertes (Stadium IV) Pankreaskarzinom Keine vorhergehende systemische oder experimentelle Therapie ist zulässig. Eine adjuvante Chemotherapie allein oder in Kombination mit Strahlentherapie mindestens 6 Monate vor Aufnahme in die Studie ist zulässig. ECOG-Score 0-1¹³⁰ Alter ≥ 18 Jahre Messbare Erkrankung nach den RECIST-Kriterien¹³¹ Ausschluss einer Schwangerschaft und während	mg/m², gefolgt/ begleitet von L-Leucovorin 200mg/m² oder Racemic Leucovorin 400 mg/m², gefolgt von 5-FU 400 mg/m² Bolus, gefolgt von 5-FU 2.400 mg/m² an Tag 29 Bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Abbruch wegen anderer Gründe <u>FOLLOW-UP</u> alle 3 Monate, bis zum Tod oder 24 Monate nach letztem Patienteneinschluss	<u>FOLLOW-UP</u> alle 3 Monate, bis zum Tod oder 24 Monate nach letztem Patienteneinschluss	Subgruppen-Analysen bei OS 12 Monate <i>Geschlecht (Männer, Frauen)</i> <i>Alter (≤ 70 Jahre, > 70 Jahre)</i> <i>ECOG-Performance Status (0, 1)</i> <i>Lokalisation des Tumors (Kopf, andere)</i> <i>Anzahl der Metastasen-Lokalisationen (2, ≥ 3)</i> <i>Status der Erkrankung (Lungenmetastasen, Lebermetastasen)</i> <i>CA 19-9 (normal $\leq$ Oberer Normwert, $>$ Oberer Normwert und $< 59 \times$ Oberer Normwert, $\geq 59 \times$ Oberer Normwert)</i>	ORR Keine Angabe der statistischen Signifikanz GnP-mFOLFOX: 39,7 % (95% CI 28,8–51,5) GnP: 20,3 % (95% CI 12,4–30,8) Komplettes Ansprechen GnP-mFOLFOX: 3 Patienten GnP: 0 Patienten Veränderungen des CA-19-9 Levels Kein statistisch signifikanter Unterschied Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Median) Statistisch signifikant selteneres Fortschreiten nach GnP-mFOLFOX: HR 0,46 (95% CI 0,32–0,67) GnP-mFOLFOX: 9,3 Monate GnP: 5,3 Monate PFS Statistisch signifikant selteneres Fortschreiten oder Tod nach GnP-mFOLFOX:	Randomisiert Ja adäquat Verblindet nein Finanzierung Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Celgene Interessenkonflikte der Autoren https://evidence.nejm.org/doi/suppl/10.1056/EVIDoa2300144/suppl_file/evidoa2300144_disclosures.pdf Limitationen aus Diskussion der Autoren Kein zentralisiertes Review Evaluation des Tumoransprechens in

¹³⁰ Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG)¹³¹ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), hier Version 1.1

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention	Untersucher Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	der Behandlung Vermeidung einer Schwangerschaft durch chirurgische Sterilisation, Postmenopause, geeignete Verhütung¹³² oder enthaltenes Leben Adäquate Funktion von Knochenmark, Leber, Niere Fähigkeit Einverständnis-erklärung zu verstehen und Unterzeichnung Fähigkeit zur Compliance mit allen Studien-behandlungen und Untersuchungen¹³³ Ausschluss-kriterien Erkrankungen, Stoffwechsel-				HR 0,52 (95% CI 0,36–0,73) GnP-mFOLFOX: 7,9 Monate GnP: 5,2 Monate AE Keine Angabe der statistischen Signifikanz Zeit bis zur maximalen neurologischen Toxizität (Median) GnP-mFOLFOX: 11,9 Wochen (95% CI 5,4–24,4) GnP: 16,0 Wochen (95% CI 6,3–21,8) Alle AE Grad ≥ 3 GnP-mFOLFOX: 89 % (68/76) GnP: 80 % (63/79) Serious AE Grad ≥ 3 Kein statistisch signifikanter Unterschied GnP-mFOLFOX: 49 % (37/76) GnP: 54 % (43/79) p=0,52 weitere Informationen zu AE, siehe Originalpublikation, Tabelle 2 Lebensqualität Keine Angabe der statistischen Signifikanz Verzögerte Verschlechterung der Lebensqualität bei GnP-mFOLFOX in den	Zentren kann voneinander abweichen Kein Assessment der Homogenität der einzelnen Zentren wegen zu geringer Patientenzahlen Keine Blockrandomisierung pro Zentrum

¹³² Die Definition einer wirksamen Verhütungsmethode richtet sich nach den Kriterien des Prüfarztes.

¹³³ Einschätzung des Prüfarztes

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention	Untersucher Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Störungen, Befunde, die die Sicherheit des Patienten aufgrund des Risikos von Behandlungskomplikationen beeinträchtigen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen Metastasen im Zentralen Nervensystem Lebenserwartung <12 Wochen Schwangerschaft oder Stillzeit Vorherige Neuropathie > Grad 1 Klinisch signifikante Herzerkrankung oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate				Domänen soziale Funktionsfähigkeit und Fatigue. Alle anderen Domänen ohne behandlungsbedingten Unterschied. Subgruppen-Analysen Konsistent mit OS 12 Monate Gesamtergebnis (statistisch signifikant seltener Tod nach GnP-mFOLFOX) für die Subgruppen • Frauen • Alter ≤ 70 Jahre • Lungenmetastasen • CA 19-9 Normalwert ≤ Oberer Normwert Alle anderen Subgruppen-Analysen (kein statistisch signifikanter Unterschied) sind nicht-konsistent mit OS 12 Monate Gesamtergebnis. siehe Originalpublikation Abbildung 3	

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention	Untersucher Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Größere Operation innerhalb der letzten 4 Wochen, ohne vollständige Genesung Vorherige Tumorerkrankung (Ausnahme: Basalzellkarzinom der Haut oder Gebärmutterhalskrebs im Stadium I/II, derzeit in vollständiger Remission, oder andere mit 5 Jahren Erkrankungsfreiheit)					

Tabelle 53: Evidenztabelle Sequenzielle Chemotherapie (RCTs)

A5.3.2 Zweitlinientherapie

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention	Untersucher Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
de la Fouchar-	Population	Intervention (GEMPAX)	Kontrolle (GEM) n=71 (ITT)	<u>PRIMÄR</u>	Untersuchte Endpunkte	Evidenzlevel 2*

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersuchter Vergleich: Intervention	Untersuchter Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
dière et al., 2024 (GEMPAX-Studie) [91] Multi-zentrischer Phase III RCT (Open-Label)	n=211 randomisiert (ITT) Patienten-charakteristika siehe Tabelle 1 in Originalpublikation (unklar, ob Unterschiede zwischen Gruppen statistisch signifikant) Einschluss-kriterien Alter ≥ 18 Jahre Histologisch oder zytologisch bestätigtes metastasiertes Pankreaskarzinom Fortschreiten des Pankreaskarzinoms während oder innerhalb von 3	n=140 (ITT) n=138 (Patienten mit mindestens einer Exposition der Interventionsbehandlung) <u>ZWEITLINIE</u> Zyklusdauer 28 Tage Intravenös Paclitaxel 80 mg/m ² und Gemcitabin 1.000 mg/m ² an Tagen 1, 8 und 15	n=70 (Patienten mit mindestens einer Exposition der Kontrollbehandlung) <u>ZWEITLINIE</u> Zyklusdauer 28 Tage Intravenös Gemcitabin 1.000 mg/m ² an Tagen 1, 8 und 15	OS ¹³⁹ <u>SEKUNDÄR</u> PFS ¹⁴⁰ Objektive Ansprech-rate (Objective response rate, (ORR)) ¹⁴¹ Lebensqualität ¹⁴² AE ¹⁴³ Subgruppen-Analysen für OS <i>Alter (≤65 Jahre, >65 Jahre)</i> <i>Lokalisation des Tumors (Kopf, andere)</i> <i>ECOG--Performance Status (0-1, 2)</i> <i>Progressionsfreies Überleben in der</i>	OS Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,87 (95% CI 0,63–1,20) PFS (Median) Statistisch signifikant selteneres Fortschreiten oder Tod nach GEMPAX HR 0,64 (95% CI 0,47–0,89) GEMPAX: 3,1 Monate (95% CI 2,2–4,3) GEM: 2,0 Monate (95% CI 1,9–2,3) ORR Keine Angabe der statistischen Signifikanz GEMPAX: 17,1 % (24/140) (95% CI 11,3–24,4) GEM: 4,2 % (3/71) (95% CI 0,9–11,9) Lebensqualität Statistisch signifikante geringere Verschlechterung der Lebensqualität bei GEMPAX für die Domäne Schlaflosigkeit nach 8 Wochen	* Keine Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D5.3.1 Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) Studiendauer Juni 2019 bis März 2021 Drop-out nach Randomisierung GEMPAX: 2/140 (vor erstem Therapiezyklus) GEM: 1/70 (vor erstem Therapiezyklus) ITT-Analyse Ja Randomisiert Ja adäquat Verblindet

¹³⁹ Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeder Ursache¹⁴⁰ Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Krankheitsfortschritt oder Tod jeder Ursache, gemessen an Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST, Version 1.1)-Kriterien¹⁴¹ Anteil der Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen als bestes Gesamtansprechen während der Studie¹⁴² EORTC-QLQ-C30 erfasst zu Studienbeginn und alle 8 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Klinisch relevant ist hier eine Verschlechterung der Lebensqualitätswerte um fünf Punkte¹⁴³ Einstufung nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE; Version 5.0); Erfassung bei jedem Therapiezyklus

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersuchter Vergleich: Intervention	Untersuchter Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Monaten nach einer Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX oder Intoleranz von FOLFIRINOX ECOG-Performance Status $\leq 2$¹³⁸ Lebenserwartung ≥ 12 Wochen Adäquate Funktion von Knochenmark, Leber, Niere Einverständnis-erklärung unterzeichnet Ausschlusskriterien Metastasen im Zentralen Nervensystem Periphere Neuropathie > Grad 2 vorherige Behandlung des Pankreaskarzinoms mit			<i>Erstlinientherapie (<6 Monate, ≥ 6 Monate)</i> <i>CA 19-9 (<59x Oberer Normwert, ≥ 59x Oberer Normwert)</i> <i>Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (<5; ≥ 5)</i> für PFS <i>Daten nicht extrahiert (Abbildung A2 in Originalpublikation)</i>	p=0,049 AE Keine Angabe der statistischen Signifikanz Grad ≥ 3 GEMPAX: 81,9 % (113/138) GEM: 65,7 % (46/70) Serious AE GEMPAX: 51,4 % (71/138) GEM: 37,1 % (26/70) weitere Informationen zu AE, siehe Originalpublikation, Tabellen 2 und 4 und A2 Subgruppen-Analysen Nicht-konsistent mit OS Gesamtergebnis (statistisch signifikant seltener Tod nach GEMPAX) für die Subgruppen - Alter ≤ 65 Jahre - CA 19-9 ≥ 59x Oberer Normwert Alle anderen Subgruppen-Analysen konsistent mit OS Gesamtergebnis (kein statistisch signifikanter Unterschied) siehe Originalpublikation Abbildung A1	nein Finanzierung Unicancer Interessenkonflikte der Autoren Mehrere Autoren erhielten Forschungsstipendien, Honorare für Beratertätigkeiten Limitationen aus Diskussion der Autoren Heterogene Drittlinientherapie

¹³⁸ Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG)

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersuchter Vergleich: Intervention	Untersuchter Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Taxanen und/oder Gemcitabin Patienten nach Behandlung mit Taxanen und/oder Gemcitabin wegen anderer Krebserkrankung teilnahmeberechtigt					
Fukahori et al., 2023 [94] Retrospektive Kohortenstudie	Population n=233 Patientencharakteristika siehe Tabellen 1 und 2 in Originalpublikation; Nach Propensity Score Matching keine statistisch signifikanten Unterschiede vor Therapie Einschlusskriterien	Intervention (Chemotherapie (Chemo)) n=156 (Gesamt) n=98 (nach propensity score matching) <u>ZWEITLINIE</u> - Gemcitabin und Nab-Paclitaxel (GnP), - FOLFIRINOX (FFX) (original oder modifiziert), - Gemcitabin plus Erlotinib, - Fluorouracil/L-Leucovorin plus Oxaliplatin, - Gemcitabin - S-1	Kontrolle (Best supportive care (BSC)) n=77 (Gesamt) n=61 (nach propensity score matching) <u>ZWEITLINIE</u> BSC ¹⁴⁴	<u>PRIMÄR</u> OS ¹⁴⁵	Untersuchte Endpunkte¹⁴⁶ OS (Median) Statistisch signifikant seltener Tod nach Chemo HR 0,42 (95% CI 0,29–0,61) Chemo 5,5 Monate BSC 2,5 Monate	Evidenzlevel 3* * Keine Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D5.3.2 Kohortenstudien Studiendauer Dezember 2013 bis März 2017 Datenquelle NAPOLEON-Studie, Japan Statistische Adjustierung Ja, propensity score adjusted matching

¹⁴⁴ Beginn bei dem ersten Anzeichen für Fortschreiten der Erkrankung nach der Erstlinien-Therapie¹⁴⁵ Verabreichungsdatum der Zweitlinien-Therapie bis zum Tod jeder Ursache oder letztem Follow-up¹⁴⁶ Ergebnisse für die Patienten nach der Propensity score matched-Analyse

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention	Untersucher Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Nicht-resektables oder rezidiertes Pankreas-karzinom Erstlinie Gemcitabin und Nab-Paclitaxel (GnP) oder FOLFIRINOX (FFX) Ausschluss-kriterien Lokal fortgeschrittene Erkrankung Andere Zweitlinien-therapien als die bei Intervention genannten (Infusion in die Leberarterie, Everolimus oder unbekannt)	Intervention (KOMBI) n=89 (Gesamt) n=35 (nach propensity score matching) <u>ZWEITLINIE</u> Zwei oder mehr Chemotherapien: - Gemcitabin und Nab-Paclitaxel (GnP), - FOLFIRINOX (FFX) (original oder modifiziert), - Gemcitabin plus Erlotinib, - Fluorouracil/L-Leucovorin plus Oxaliplatin	Kontrolle (MONO) n=67 (Gesamt) n=35 (nach propensity score matching) <u>ZWEITLINIE</u> - Gemcitabin - S-1	<u>PRIMÄR</u> OS¹⁴⁷ <u>SEKUNDÄR</u> PFS¹⁴⁸	Untersuchte Endpunkte¹⁴⁹ OS (Median) Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,98 (95% CI 0,56–1,71) KOMBI 6,4 Monate MONO 6,5 Monate PFS (Median) Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,19 (95% CI 0,71–1,99) KOMBI 3,0 Monate MONO 2,95 Monate	Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte der Autoren Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben Limitationen aus Diskussion der Autoren Reduktion der Anzahl der untersuchten Patienten nach Propensity Score Matching Untersuchung vor der Einführung von nal-IRI Anfangsdosierung der Zweitlinien-Therapie den lokalen Behandlern überlassen und nicht mit einbezogen in Untersuchung Ansprechraten und Nebenwirkungen nicht untersucht
Sütcüoğlu et al., 2023	Population n=144	Intervention I (GnP)		<u>PRIMÄR</u>	Untersuchte Endpunkte	Evidenzlevel 3*

¹⁴⁷ Verabreichungsdatum der Zweitlinien-Therapie bis zum Tod jeder Ursache oder letztem Follow-up

¹⁴⁸ Verabreichungsdatum der Zweitlinien-Therapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Tod jeder Ursache oder letztem Follow-up

¹⁴⁹ Ergebnisse für die Patienten nach der Propensity score matched-Analyse

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersuchter Vergleich: Intervention	Untersuchter Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
[95] Retrospektive Kohortenstudie	Patientencharakteristika siehe Tabelle 1 in Originalpublikation (unklar, ob Unterschiede zwischen Gruppen statistisch signifikant) Einschlusskriterien Alter > 18 Jahre pathologisch bestätigtes Pankreaskarzinom Erstlinie: FOLFIRINOX oder modifiziertes FOLFIRINOX Zweitlinie: Gemcitabin-basierte Mono- oder Kombi-Chemotherapie	n=94 <u>ZWEITLINIE</u> Gemcitabin und Nab-Paclitaxel (Gemcitabin 1.000 mg/m ² und Nab-Paclitaxes 125 mg/m ² , Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen) Intervention II (DUO) n=28 <u>ZWEITLINIE</u> - Gemcitabin-Cisplatin (Gemcitabin 1.000 mg/m², Tag 1, 8 und 15 alle 3 Wochen; Cisplatin 75 mg/m² alle 3 Wochen) - Gemcitabin-Capcitabin (Gemcitabin 1.000 mg/m², Tag 1, 8 und 15 alle 3 Wochen; orales		OS¹⁵⁰ <u>SEKUNDÄR</u> PFS¹⁵¹ Prognosefaktoren (Multivariate Analyse) Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre) Geschlecht (Männer, Frauen) ECOG--Performance Status (0-1; 2-3) Stadium (de novo metastasiert, Rezidiv) CA 19-9 (< 3fach; ≥ 3fach) CEA (< 3fach; ≥ 3fach) Art der Zweitlinientherapie (GnP, DUO, MONO)	OS (Median) Kein statistisch signifikanter Unterschied GnP 4,6 Monate DUO 6,4 Monate MONO 3,7 Monate p=0,248 PFS (Median) Kein statistisch signifikanter Unterschied GnP 3,3 Monate DUO 4,0 Monate MONO 2,7 Monate p=0,561 Multivariate Analyse der Prognosefaktoren: OS Statistisch signifikant häufigeres Fortschreiten der Erkrankung oder Tod bei ECOG Performance Status 2-3 HR 1,79 (95% CI 1,23-2,63) Alle anderen Faktoren kein statistisch signifikanter Unterschied PFS	* Keine Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D5.3.2 Kohortenstudien Studiendauer 2015 bis 2020 Datenquelle: elektronische onkologische Patientenakten aus 7 Kliniken Türkei Statistische Adjustierung: Multivariate Analyse Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte der Autoren Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben

¹⁵⁰ Verabreichungsdatum der Zweitlinien-Therapie bis zum Tod jeder Ursache

¹⁵¹ Verabreichungsdatum der Zweitlinien-Therapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jeder Ursache

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention	Untersucher Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Ausschlusskriterien Teilnahme an klinischer Studie Wechsel zu Gemcitabin-basierter Therapie nach FOLFIRINOX aufgrund der Nebenwirkungen, ohne Fortschreiten der Erkrankung	Capecitabin 650 mg/m ² 2 x täglich, Tage 1 bis 14 alle 3 Wochen) Intervention III (MONO) n=22 <u>ZWEITLINIE</u> Gemcitabin Monotherapie (1.000 mg/m ² , Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen)			<i>Statistisch signifikant häufigeres Fortschreiten der Erkrankung oder Tod bei ECOG Performance Status 2-3</i> <i>HR 2.24 (95% CI 1,52-3.35)</i> <i>Alle anderen Faktoren kein statistisch signifikanter Unterschied</i>	Limitationen aus Diskussion der Autoren Retrospektives Design (keine Randomisierung, limitierte Einschlusskriterien) Keine Daten zu Nebenwirkungen Keine Einschränkung des ECOG-Performance Status

Tabelle 54: Evidenztabelle Zweitlinientherapie (RCTs, Kohortenstudien)

A5.3.3 ICI

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention	Untersucher Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
Coston et al., 2023	Population n=32	Intervention I (NEOADJUVANT) n=16 (Gesamt) n=5 (Evaluierbar) ¹⁵²	Kein Vergleich	Pathologisch Vollständiges Ansprechen (complete response, (CR))¹⁵³	Untersuchte Endpunkte CR	Evidenzlevel 4* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos,

¹⁵² Neoadjuvante systemische Therapie mit Chemotherapie oder ICI und Anschließende Operation¹⁵³ Fehlen maligner Zellen in Operationspathologie

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersucher Vergleich: Intervention	Untersucher Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
[93] Retrospektive Kohortenstudie	Patientencharakteristika siehe Tabelle 1 in Originalpublikation Einschlusskriterien Histologisch bestätigtes Pankreaskarzinom Mismatch-Reparatur-Defizienz (deficient mismatch repair (dMMR)) oder hochgradige Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) Nachweis durch internen PCR-Test oder PCR-Test von kommerzieller Genomsequenzierungsplattform	davon: n=3 (Chemotherapie) n=2 (ICI)		Weniger als pathologisch vollständiges Ansprechen (less than pathologic CR (pCR)) Ereignisfreies Überleben (Event-free survival)¹⁵⁴	Chemo 33 % (1/3) ICI 100 % (2/2) pCR Chemo 67 % (2/3) ICI 0 % (0/2) Ereignisfreies Überleben Chemo 20 Monate (17-41) ICI Keine Angabe	siehe Anhang D5.3.2 Kohortenstudien Studiendauer Dezember 2009 bis Februar 2023 Datenquelle Elektronische Patientenakten der Mayo-Klinik(en), USA Statistische Adjustierung nein Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte der Autoren https://ascopubs.org/doi/10.1200/PO.22.00706#sec-6 Limitationen aus Diskussion der Autoren
		Intervention II (PALLIATIV) n=28 (Gesamt) n=10 (Chemotherapie) n=18 (ICI) Palliative systemische Therapie Chemotherapie oder ICI	Kein Vergleich	Vollständiges radiologisches Ansprechen (complete radiographic response (CRR))¹⁵⁵ Teilweises Ansprechen (partial radiographic response (PRR))¹⁵⁶ Stabile Erkrankung (Stable disease (SD)) Fortschreitende Erkrankung¹⁵⁷	Untersuchte Endpunkte CRR Chemo 0 % (0/10) ICI 20 % (4/18) PRR Chemo 30 % (3/10) ICI 55 % (11/18) SD	

¹⁵⁴ Zeit von der Operation oder der Chemoradiotherapie bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, Tod oder letztes Follow-up

¹⁵⁵ Keine radiologisch nachweisbare Erkrankung

¹⁵⁶ Jede Verkleinerung des Tumors

¹⁵⁷ Jedes Wachstum des Tumors

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersuchter Vergleich: Intervention	Untersuchter Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Zusätzlich bei Intervention I: Lokoregionäre Behandlung Operation oder Chemoradiotherapie (wenn Operation nicht möglich)			Gesamtansprechrate (Overall response rate (ORR)) ¹⁵⁸ Therapieresistenz ¹⁵⁹ Dauer des Ansprechens ¹⁶⁰	Chemo 30 % (3/10) ICI 15 % (3/18) Fortschreitende Erkrankung Chemo 40 % (4/10) ICI 10 % (2/18) ORR Chemo 30 % (3/10) ICI 75 % (15/18) Therapieresistenz Chemo 90 % (9/10) ICI 25 % (5/18) Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Median) Chemo 4 Monate (2-16) ICI Nicht erreicht (3-Nicht erreicht)	Kurzes Follow-up in einigen Fällen

Tabelle 55: Evidenztabelle ICI (Kohortenstudien)

¹⁵⁸ Vollständiges und teilweises Ansprechen¹⁵⁹ Fortschreiten der Erkrankung bei erster Bildgebung (primäre Resistenz) oder bei folgenden Bildgebungen (sekundäre Resistenz)¹⁶⁰ Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder letztem Follow-up

A5.3.4 Chemoradiotherapie

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersuchter Vergleich: Intervention	Untersuchter Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
Fietkau et al., 2025 (CONKO-007 Studie) [92] Multi-zentrischer RCT (Open-Label)	Population n=495 (Induktionstherapie) n=336 randomisiert (ITT) davon: n=287 (FOLFIRINOX) n=49 (Gemcitabin) Patientencharakteristika siehe Tabelle 1 in Originalpublikation (statistisch signifikant häufiger >180 Grad Arterien-Infiltration in CRT-Arm, sonst keine statistisch signifikanten Unterschiede)	Intervention (Chemotherapie (Chemo)) n=167 (ITT) davon: n=140 (FOLFIRINOX) n=27 (Gemcitabin) dabei: n=60 (Patienten mit Operation) <u>EVALUATION DER RESEKTABILITÄT</u> Vor Induktionstherapie Woche 11, nach Induktionstherapie Nach 11 Wochen Chemotherapie <u>INDUKTIONSTHERAPIE (VOR RANDOMISIERUNG)</u>	Kontrolle (Chemoradiotherapie (CRT)) n=169 (ITT) davon: n=147 (FOLFIRINOX) n=22 (Gemcitabin) dabei: n=62 (Patienten mit Operation) <u>EVALUATION DER RESEKTABILITÄT</u> Vor Induktionstherapie Woche 11, nach Induktionstherapie Nach 11 Wochen Chemoradiotherapie	<u>PRIMÄR</u> R0-Resektionsrate¹⁶² <u>SEKUNDÄR</u> OS DFS Lokoregionales Wiederauftreten Auftreten von Fernmetastasen AE¹⁶³ Verhältnis R0/R1/R2-Resektionen¹⁶⁴ Einfluss CA 19-9 auf OS Subgruppen Analysen OS Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre) Geschlecht (Männer, Frauen)	Untersuchte Endpunkte Resektionsrate Kein statistisch signifikanter Unterschied Chemo: 36 % (60/167) CRT: 37 % (62/169) R0-Resektionsrate Statistisch signifikant häufiger nach CRT Chemo: 50 % (30/60) CRT: 69 % (43/62) p=0,04 Pathologisch vollständiges Ansprechen Statistisch signifikant häufiger nach CRT Chemo: 1 % (1/167) CRT: 7 % (11/169) p=0,01 Verhältnis R0/R1/R2 Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten CRT	Evidenzlevel 2* * Keine Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D5.3.1 Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) Studiendauer April 2013 bis Februar November 2023 Drop-out nach Randomisierung Keine Chemo: 41/167 CRT: 33/169 ITT-Analyse Ja Randomisiert Ja adäquat

¹⁶² Werte übernommen für Patienten mit Operation¹⁶³ National Cancer Institute Common Terminology Criteria für Adverse Events, Version 4.0, Patienten mit mindestens einer Studienbehandlung¹⁶⁴ Werte übernommen für Patienten mit Operation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersuchter Vergleich: Intervention	Untersuchter Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
	Einschluss-kriterien Alter ≥ 18 Jahre Histologisch bestätigtes nicht-resektables Pankreas-karzinom Keine Fernmetastasen ¹⁶¹ ECOG-Performance-Status ≤ 2	Gemcitabin oder FOLFIRINOX Gemcitabin: 3 Zyklen mit jeweils 28 Tagen, 1.000 mg/m ² , an Tagen 1, 8 und 15 jeden Zyklus FOLFIRINOX Alle 2 Wochen: Oxaliplatin 85 mg/m ² , Leucovorin 400 mg/m ² , Irinotecan 180 mg/m ² , FU 400 mg/m ² (Bolus) und 2.400 mg/m ² über 46 Stunden NACH RANDOMISIERUNG Fortsetzung Induktionstherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder nicht-akzeptiert	<u>INDUKTIONSTHERAPIE (VOR RANDOMISIERUNG)</u> wie bei Intervention NACH RANDOMISIERUNG Bestrahlung: 28 x 1,8 Gy, Gesamtdosis 50,4 Gy Während Bestrahlung: Gemcitabin 300 mg/m ² 1 x wöchentlich (Tage 1, 8, 15, 22, 29) Nach Bestrahlung: Gemcitabin 1.000 mg/m ² an den Tagen 57, 64, 71 Bei R0-Resektabilität: Operation Keine R0-Resektabilität: Fortsetzung Chemotherapie	WHO Performance Status (0; 1 oder 2) Tumorlokalisation (Pankreaskopf; andere) Ca 19-9, U/ml (<500 ; ≥ 500) Operation (Ja; nein) Operation nach FOLFIRINOX (Ja; nein) Induktionstherapie (Gemcitabine; FOLFIRINOX) CA 19-9 Reduktion (Ja; nein)	Chemo: 50%/28%/22% CRT: 69%/8%/23% p=0,02 OS (Median) Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,94 (95% CI 0,747–1,174) Chemo: 14 Monate CRT: 15 Monate DFS (Median) Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,92 (95% CI 0,736–1,156) Chemo: 8 Monate CRT: 9 Monate Lokoregionäres Wiederauftreten (5-Jahre) Statistisch signifikant seltener nach CRT HR 0,33 (95% CI 0,206–0,530) Chemo: 63,2 % CRT: 46,9 % Auftreten von Fernmetastasen (5 Jahre) Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,09 (95% CI 0,833–1,433)	Verblindet nein Finanzierung Deutsche Krebshilfe (DKH) Interessenkonflikte der Autoren https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO-24-01502#sec-7 Limitationen aus Diskussion der Autoren Statistische Power für Gesamtüberleben nicht ausreichend Änderung des Primärendpunktes während Studie von Gesamtüberleben zu R0-Resektionsrate Strahlentherapie nicht zentral reviewed Evaluation der Resektabilität Lokal und in zentralen Tumorboards

¹⁶¹ Nach CT von Thorax und Abdomen

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der Teilnehmer	Untersuchter Vergleich: Intervention	Untersuchter Vergleich: Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen
		tablen Nebenwirkungen Bei R0-Resektabilität: Operation Keine R0-Resektabilität: Fortsetzung Chemotherapie			Chemo: 84,7 % CRT: 82,7 % Einfluss CA 19-9 auf OS Kein statistisch signifikanter Unterschied nach Absinken des CA 19-9 Levels nach Induktionstherapie HR 0,84 (95% CI 0,62–1,13) AE Statistisch signifikant häufiger Neutropenie nach CRT Chemo: 7 % (12/167) CRT: 30 % (50/169) p > 0,001 Statistisch signifikant häufiger Thrombozytopenie nach CRT Chemo: 8 % (14/167) CRT: 25 % (43/169) p > 0,001 Alle anderen ohne statistisch signifikanten Unterschied weitere Informationen zu AE, siehe Originalpublikation, Tabelle 3 Subgruppen-Analyse Alle Subgruppen sind konsistent mit Gesamtanalyse (statistisch nicht signifikant)	Keine molekularen Marker berücksichtigt

Tabelle 56: Evidenztabelle Chemoradiotherapie (RCTs)

A6 Supportive Therapie

A6.1 Patienten mit Krebserkrankungen allgemein, alle Behandlungen

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Anwar et al., 2023 [109] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum bis 27.01.2023 Recherchequellen Medline, Embase, CINAHL, PsychInfo, Business Source Premier, EconLit, Cochrane CENTRAL Health Technology Assessment and National Health Services Economic Evaluation Database, European Network of Health Economic Evaluation databases, Tufts Medical Center	Patienten mit Krebserkrankung CGA mit Empfehlungen vs. Standard-Versorgung mit oder ohne CGA ohne Empfehlungen	Mortalität Hospitalisierung Wiederaufnahme Toxizität der Behandlung Veränderungen in der Behandlung • Früher Abbruch der Behandlung • Initiale Dosisreduktion • Spätere Dosisreduktion • Vollständige Chemotherapie Lebensqualität Funktionaler Status Postoperative Komplikationen	Studienanzahl n=17 (gesamt) Population Medianes Alter: 72-80 Jahre Untersuchte Endpunkte Mortalität (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=1.08 (95% CI 0.91-1.29) Heterogenität: I ² =0% (niedrig) Hospitalisierung (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=0.92 (95% CI 0.77-1.10) Heterogenität: I ² =25% (niedrig) Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen (n=2 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D6 Supportive Therapie Limitationen aus der Diskussion der Autoren In Primärstudien Unterschiede bei: • Interventionen im Rahmen des CGA, • Definitionen für Ergebnisse, • Follow-up-Zeit und -Strategien Geringe Anzahl Studien pro Ergebnis, daher kein(e) • Evaluation des Effekts von Follow-up, • Publikationsbias gemessen,	RCTs 31. Mohile SG et al. Lancet. 2021 32. Mohile SG et al. JAMA Oncol. 2020 33. Magnuson A et al. Support Care Cancer. 2018 34. Jolly TA et al. Oncologist 2020 35. Soo WK et al. Lancet Healthy Longev. 2022 36. Sattar S et al. J Geriatr Oncol. 2019 37. Puts M et al. J Clin Oncol. 2023 38. Paillaud E et al. Cancers (Basel). 2022 39. Ommundsen N et al. Colorectal Dis 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Cost-effectiveness Analysis Registry Referenzen eingeschlossener Artikel und ähnlicher Systematischer Reviews Einschlusskriterien Alter ≥65 Jahre Jede Krebserkrankung Behandlung in jeder Art klinischen Settings Studiendesign: RCT CGA		Patientenzufriedenheit Kosteneffektivität Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	RR: keine Angabe Heterogenität: keine Angabe Toxizität der Behandlung Grad 3-5 (n=6 Studien) Statistisch signifikant seltener nach CGA RR=0,78 (95% CI: 0,70-0,86) Heterogenität: I²=14% (niedrig) Früher Abbruch der Behandlung (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=0.89 (95% CI 0.67-1.19) Heterogenität: I²=58% (hoch) Initiale Dosisreduktion (n=5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied RR=0.99 (95% CI 0.99-1.26) Heterogenität: I²=77% (hoch) Spätere Dosisreduktion (n=7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied	explorativen Subgruppen-Analysen Überwiegender Teil der Studien aus Nordamerika – möglicherweise Einfluss auf Übertragbarkeit Keine Studien zur Kosteneffektivität Finanzierung Canadian Cancer Society (grant #705046) Canada Research Chair in the Care of Frail Older Adults Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	40. Nipp RD et al. J Natl Compr Canc Netw. 2020 41. Nipp RD et al. J Geriatr Oncol. 2022 42. Lund CM et al. Br J Cancer 2021 43. Li D et al. JAMA Oncol. 2021 44. Jeppesen SS et al. J Geriatr Oncol. 2018 45. Hempenius L et al. PLoS One. 2016 46. Hempenius L et al. PLoS One. 2013 47. DuMontier C et al. Haematologica. 2022 48. Nadaraja S et al. J Geriatr Oncol. 2020 49. Puts MTE et al. Support Care Cancer. 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				RR=0.87 (95% CI 0.70–1.09) Heterogenität: I ² =70% (hoch) Vollständige Chemotherapie (n=1 Studie) Statistisch signifikant häufiger nach CGA RR=1.60 (95% CI 1.02–2.51) Lebensqualität (n=6 Studien) Gemischte Ergebnisse aus Primärstudien, Effekt unklar (NARRATIVE ZUSAMMENFASSUNG) Funktionaler Status (n=8 Studien) Keine Meta-Analyse, in Einzelstudien kein statistisch signifikanter Unterschied Patientenzufriedenheit (n=3 Studien) Gemischte Ergebnisse aus Primärstudien, Effekt unklar (NARRATIVE ZUSAMMENFASSUNG) Postoperative Komplikationen (n=3 Studien)		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Kein statistisch signifikanter Unterschied (NARRATIVE ZUSAMMENFASSUNG) Kosteneffektivität Keine Studien gefunden		
Chen et al., 2024 [112] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherche-zeitraum Bis 10/2023 Recherche-quellen Medline, PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Embase, CINAHL, ProQuest, Wiley Online Library Einschluss-kriterien Alter: >60 Jahre Nicht-kardiale, hoch-Risiko-Operationen RCTs Intervention: CGA	Patienten mit nicht-kardialen, hoch-Risiko-Operationen CGA vs. Standard präoperative Evaluation	Aus Studien mit Krebspatienten: Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahme Delirium Lebensqualität Mortalität Pflegebedürftigkeit Erneute Operation (30 Tage) Überleben nach 30 Tagen und 3 Monaten Kognitive Funktion Rückkehr zur präoperativen Lebensweise	Studienanzahl n=7 (gesamt) n=2 (Krebspatienten) Population Durchschnittsalter: 75,5-85 Jahre Untersuchte Endpunkte Statistisch signifikant seltener nach CGA - Delirium alle Patienten (n=5 Studien) OR=0,63 (95% CI: 0,47-0,85), I²=54% (hoch) Statistisch signifikant häufiger nach CGA - Rückkehr zur präoperativen Lebensweise Krebspatienten (n=1 Studie) OR=1,84 (95% CI: 1,01-3,37)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D6 Supportive Therapie Limitationen aus der Diskussion der Autoren Keine Verblindung möglich Zeitliche Lücke zwischen Prä- und postoperativer Evaluation kann zu Verzerrungen führen Publikations-Bias möglich Unzureichende Follow-up-Zeit Nur englisch-sprachige Publikationen berücksichtigt Finanzierung	RCTs 20. Ommundsen N et al. Colorectal Dis. 2018 21. Hempenius L et al. PLoS One. 2013

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Kontrolle: Standard-Versorgung (Standard Präoperative Evaluation) Mindestens einer der Endpunkte: • Länge des Aufenthaltes • 30-Tage Wiederaufnahme • 30-Tage-Mortalität • Alle anderen Postoperativen Komplikationen Ausschlusskriterien CGA nur zum Risikoassessment Studien, die nur einen Teil des CGA durchführten, z.B. Ernährungsstatus Sprache: Nicht-Englisch Studien zu ambulanten oder		Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	Kein statistisch signifikanter Unterschied • Länge des Krankenhausaufenthaltes alle Patienten (n=5 Studien) • Länge des Krankenhausaufenthaltes Krebspatienten (n=1 Studie) • Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen alle Patienten (n=4 Studien) • Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen Krebspatienten (n=2 Studien) • Delirium Krebspatienten (n=1 Studie) • Lebensqualität alle Patienten (n=2 Studien) • Postoperative Pflegebedürftigkeit (n=2 Studien) • Mortalität alle Patienten (n=3 Studien) • Erneute Operation innerhalb von 30 Tagen Krebspatienten (n=1 Studie) • Überleben nach 30 Tagen und 3 Monaten Krebspatienten (n=1 Studie) • Kognitive Funktion alle Patienten (n=3 Studien)	Keine Finanzierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Notfall-Operationen Nicht-ältere Patienten Studienprotokolle					
Hamaker et al., 2022 [107] SR ohne Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Fall-Kontroll-Studien Kohortenstudien Recherchezeitraum bis 16.12.2021 Recherchequellen Medline, Embase Referenzen eingeschlossener Publikationen Einschlusskriterien Ergebnisse berichtet Intervention: GA Kontrollgruppen: kein GA Kontrollgruppe: randomisiert oder	Patienten mit Krebserkrankungen GA vs. Standard-Behandlung	Modifikation der Behandlung Anzahl und Art von Empfehlungen für nicht-onkologische Interventionen Effekt auf Arzt-Patienten-Kommunikation Ergebnisse der Behandlung Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	Studienanzahl n=61 (gesamt in 65 Publikationen) Population Medianes Alter: 68-83 Jahre Untersuchte Endpunkte NARRATIVE ZUSAMMENFASSUNG Statistisch signifikant häufiger nach GA: • Effekt auf Arzt-Patienten-Kommunikation (n=3 Studien) • eine Patientenverfügung ausgefüllt • Wünsche für Lebensende diskutiert • Unterhaltungen über altersbedingte Themen • Patienten zufriedener mit der Kommunikation Kein statistisch signifikanter Unterschied • Nutzung des Gesundheitssystems • Mortalität	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D6 Supportive Therapie Limitationen aus der Diskussion der Autoren Einige Primärstudien nicht als Volltext veröffentlicht – nicht alle Daten verfügbar Teilweise fehlende Daten in Volltextpublikationen zur Durchführung der Intervention Heterogene Studienpopulationen Viele verschiedene Krebserkrankungen und Behandlungen Unterschiedliche Methoden des Geriatrischen Assessment	[8] Alexander K et al. J Am Geriatr Soc 2018 [9] Bossi P et al. Ann Oncol 2021 [10] Derman BA et al. Blood Adv 2019 [11] Dougoud Chauvin V et al. J Geriatric Oncol 2019 [12] DuMontier C et al. Haematologica 2021 [13] Festen S et al. J Geriatric Oncol 2019 [14] Garric M et al. Eur J Haematol 2021 [15] Giger AKW et al. Eur Geriatric Med 2020 [16] Gunaydin UM et al. J Clin Oncol 2018 [17] Handforth C et al. Support Care Cancer 2019

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	historische Kontrolle			Gemischte Ergebnisse aus Primärstudien, Effekt unklar - Modifikation der Behandlung (n=8 Studien) Anzahl und Art von Empfehlungen für nicht-onkologischer Interventionen (n=33 Studien) Anteil Patienten mit ≥ 1 empfohlenen nicht-onkologischen Intervention: Median: 72% (6-100%) Häufigste Interventionen (Median) - Optimierung von Polypharmazie (38%) - Optimierung von Komorbiditäten (30%) - Ernährungsunterstützung (37%) - Soziale Interventionen (34%) Ergebnisse der Behandlung (n=28 Studien) <u>Positive Effekte in der Mehrzahl der Studien für (Anteil Studien %)</u> - Postoperative Komplikationen oder Nebenwirkungen der Chemotherapie (60%) - Vollständige Behandlung (67%) - Physische Funktion (100%)	Große Bandbreite gemessener Ergebnisse Keine Meta-Analyse möglich Studiengröße unterschiedlich, Ergebnisse großer Studien möglicherweise überrepräsentiert Finanzierung This research was funded by GERONTE. The GERONTE project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement. No. 945218. Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	[18] Jolly TA et al. Oncologist. 2020 [19] Kenis C et al. Ann Oncol 2018 [20] Li D et al. JAMA Oncol 2021 [21] Lola C et al. Eur Geriatric Med 2018 [22] Lund CM et al. Br J Cancer 2021 [23] Mohile SG et al. Lancet (London, England) 2021 [24] Mohile SG et al. JAMA Oncol 2020 [25] Molga A et al. Blood. 2018 [26] Nadaraja S et al. J Geriatric Oncol 2020 [27] Ørum M et al. J Geriatric Oncol 2021 [28] Ørum M et al. Eur J Cancer 2019 [29] Plana M et al. Ann Oncol 2020 [30] Santos GH et al. J Clin Oncol 2021

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Lebensqualität ≥ 1 Parameter (67%) Studien)		[31] van der Vlies E et al. J Geriatric Oncol 2020 [32] Wang M et al. Ann Oncol 2018 [33] Almugbel F J. Geriatr. Oncol. 2021 [34] Soo W-K et al. J Clin Oncol 2020 [35] Aliamus V et al. Rev Mal Respir 2011 [36] Andreozzi J et al. J Am Geriatr Soc 2011 [37] Aparicio T et al. Crit Rev Oncol Hematol 2011 [38] Bastos-Oreiro M et al. Hematol Oncol 2017 [39] Blanco R et al. Journal of Community and Supportive Oncology 2016 [40] Boulahssass R et al. J Clin Oncol 2016 [41] Caillet P et al. J Clin Oncol 2011 [42] Chaïbi P et al. Crit Rev Oncol Hematol 2011

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
						[43] Chapman AE et al. J Geriatric Oncol 2014 [44] Corre R et al. J Clin Oncol 2016 [45] Extermann M et al. Crit Rev Oncol Hematol 2004 [46] Fletcher J et al. Asia Pac J Clin Oncol 2017 [47] Frennet M et al. Eur Geriatric Med 2011 [48] Girre V et al. J Gerontol-Series A Biol Sci Med Sci 2008 [49] Hempenius L et al. PLoS One 2016 [50] Hempenius L et al. PLoS One 2013 [51] Ho MF et al. Surg Prac 2017 [52] Horgan AM et al. Am J Clin Oncol: Cancer Clinical Trials 2012 [53] Huillard O et al. J Clin Oncol 2014

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
						[54] Hurria A et al. J Am Geriatr Soc 2007 [55] Kalsi T et al. Br J Cancer 2015 [56] Kenis C et al. Ann Oncol 2013 [57] Magnuson A et al. Support Care Cancer 2018 [58] Mak T et al. Colorectal Dis 2014 [59] Mertens C et al. Ann Oncol 2017 [60] Odetto D et al. Int J Gynecol Cancer 2016 [61] Ommundsen N et al. Colorectal Dis 2018 [62] Palicio C et al. Eur Geriatric Med 2017 [63] Pattinson J et al. Eur Geriatric Med 2016 [64] Puts MTE et al. Support Care Cancer 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
						[65] Rao A et al. J Gerontol-Series A Biol Sci Med Sci 2005 [66] Bugat MER et al. J Nutr Health Aging 2013 [67] Schiphorst AHW et al. Eur J Cancer Care 2016 [68] Schulkes KJG et al. Lung. 2017 [69] Singh SHR et al. Eur Geriatric Med 2015 [70] Weltermann AKH Onkologie 2011 [71] Sattar S et al. J Geriatric Oncol 2019 [72] Decoster L et al. J Geriatric Oncol 2013
He et al., 2024 [111] Umbrella Review	Studiendesign Systematische Reviews Recherchezeitraum 2012 bis 09/2024 Recherchequellen	Patienten mit Krebserkrankungen GA vs. Standard-Behandlung	Mortalität/ Gesamtüberleben Behandlungsbedingten Komplikationen Vollständige Behandlung Funktionaler Status	Studienanzahl n=26 (gesamt) n=5 (Effektivität von GA) Untersuchte Endpunkte NARRATIVE ZUSAMMENFASSUNG Statistisch signifikant seltener nach GA	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D6 Supportive Therapie Limitationen aus der Diskussion der Autoren	Reviews 38. Disalvo D et al. J Geriatric Oncol. 2023 39. Hamaker ME et al. J Geriatric Oncol. 2018 40. Hamaker M et al. J Geriatric Oncol. 2022

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	PsycINFO, Medline, Embase, CINAHL, Cochrane Library, Web of Science Einschlusskriterien Systematische Reviews (mit/ ohne Meta-Analyse) Sprache: Englisch Intervention: GA Ältere Patienten mit Krebserkrankungen Ausschlusskriterien Konferenzabstrakts Reviews ohne systematische Literaturrecherche		Depression Lebensqualität Patientenzufriedenheit <i>Subgruppen-Analysen</i> <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	- Abbruch der Behandlung (n=3 Reviews) Kein statistisch signifikanter Unterschied - Mortalität/Gesamtüberleben (n=3 Reviews) - Nutzung des Gesundheitssystems (Hospitalisierung, Länge des Krankenhausaufenthaltes, Wiederaufnahmen) (n=3 Reviews) Gemischte Ergebnisse aus Primärstudien, Effekt unklar (NARRATIVE ZUSAMMENFASSUNG) - Behandlungsbedingte Komplikationen (n=4 Reviews) - Funktionaler Status (n=2 Reviews) - Depression (n=2 Reviews) - Lebensqualität (n=5 Reviews) - Patientenzufriedenheit (n=1 Review)	Keine Meta-Analysen in Mehrzahl der Reviews aufgrund der hohen Heterogenität der Primärstudien Unterschiede in den Ergebnissen und der in den Reviews berichteten Qualität der Evidenz Unterschiedliche Ein-/Ausschlusskriterien der Reviews Heterogenität in Reviews bzgl. Studienpopulation, Alterskriterien für GA, Krebserkrankung und Behandlung und Intervention Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	41. Anwar MR et al. J Natl Cancer Inst. 2023 42. Ng ZX et al. Crit Rev Oncol/Hematol. 2024
Ng et al., 2024	Studiendesign RCTs	Patienten mit Krebserkrankungen CGA	Lebensqualität	Studienanzahl n=8 Population	LoE 2*	RCTs Corre, R et al. J. Clin. Oncol. 2016

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
[118] SR mit Meta-Analyse	Recherchezeitraum bis 12/2023 Recherchequellen Medline, CENTRAL, Embase, CINAHL, EBSCO Einschlusskriterien RCTs Intervention: Behandlung nach CGA Vergleich: Standard-Behandlung Alter: ≥60 Jahre Ergebnis: Lebensqualität (gemessen mit validierten Instrumenten)	vs. Standardbehandlung	Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	Medianes Alter: 71-78 Jahre Untersuchte Endpunkte Kein statistisch signifikanter Unterschied - Lebensqualität 3 Monate nach Randomisierung (n=2 Studien) - Lebensqualität 6 Monate nach Randomisierung (n=3 Studien) - EORTC QLQ C30 und EORTC ELD-14 Domänen (n=2 Studien) - Physische Funktion - Emotionale Funktion - Rollen Funktion - Soziale Funktion - Kognitive Funktion - Fatigue - Übelkeit - Schmerz - Mobilität - Belastung durch die Erkrankung - Zukunftssorgen - Sorgen über Andere Faktoren verbunden mit verbesserter Lebensqualität nach CGA: - RCTs mit größerer Patientenzahl - CGA vor dem Beginn der Krebsbehandlung	* Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D6 Supportive Therapie Limitationen aus der Diskussion der Autoren Nur 3 Studien für Meta-Analyse geeignet keine individuellen Patientendaten verfügbar, keine weiteren Analysen möglich Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	Hempenius, L. et al. PLoS One 2016 Jeppesen, S.S. et al. J. Geriatr. Oncol. 2018 Lund, C.M. et al. Br. J. Cancer 2021 Nipp, R.D. et al. J. Natl. Compr. Cancer Netw. 2020 Puts, M. et al. J. Clin. Oncol. 2023 Puts, M.T.E. et al. Support Care Cancer 2018 Soo, W.K. et al. Lancet Healthy Longev. 2022

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
				Faktoren verbunden mit schlechterer Lebensqualität nach CGA: EORTC QLQ C30 zur Messung der Lebensqualität		

Tabelle 57: Evidenztabelle GA Krebserkrankungen allgemein, alle Behandlungen (Systematische Reviews)

A6.2 Patienten mit Krebserkrankungen allgemein und Operation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Disalvo et al., 2025 [115] SR ohne Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Kohortenstudien (prospektiv/retrospektiv) Recherchezeitraum 01/2000 bis 10/2022 Recherchequellen MEDLINE, Embase, CINAHL, PubMed Google Scholar	Patienten mit Krebserkrankung und Operation GA/CGA vs. Standard-Behandlung	Länge des Krankenhaus-aufenthaltes Wiederaufnahme Aufenthalt auf der Intensivstation Besuche der Notaufnahme Lebensqualität Pflegebedürftigkeit nach der Operation Rückkehr zur präoperativen Lebensweise	Studienanzahl n=13 (gesamt) n=4 (Gastrointestinale Krebserkrankungen inklusive Pankreas) Untersuchte Endpunkte NARRATIVE ZUSAMMENFASSUNG Kein statistisch signifikanter Unterschied - Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen (n=1 Studie) - Wiederaufnahme innerhalb von 90 Tagen (n=2 Studien) - Aufenthalt auf der Intensivstation (n=2 Studien)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D6 Supportive Therapie Limitationen aus der Diskussion der Autoren Selektionsbias möglich durch unterschiedliche Einschätzung des Zustands der Patienten in den Primärstudien Heterogenität der Intervention	RCTS [48] Hempenius L et al. PloS One 2013 [49] Hempenius L et al. PloS One 2016 [52] Nipp RD et al. J Geriatr Oncol 2022 Retrospektive Kohortenstudien [58] Shahrokni A et al. JAMA Netw Open 2020

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Referenzlisten eingeschlossener Studien und der Leitlinien der International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Einschlusskriterien RCTs, Kohortenstudien Ältere Erwachsene Operation Krebspatienten Studien mit gemischten Patientenkollektiven: $\geq 50\%$ Krebspatienten und Medianes oder durchschnittliches Alter der Patienten ≥ 65 Jahre oder getrennte Auswertung Patienten mit Operation und ohne Operation		Ort der Entlassung Kognitive Funktion Mortalität Postoperative Komplikationen ¹⁶⁵ Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	- Besuche in der Notaufnahme innerhalb von 30 Tagen (n=1 Studie) - Lebensqualität (n=2 Studien) - Pflegebedürftigkeit bei Entlassung (n=2 Studien) - Rückkehr zur präoperativen Lebensweise (n=2 Studien) - Kognitive Funktion (n=1 Studie) - Postoperative Komplikationen (n=3 Studien) Gemischte Ergebnisse aus Primärstudien, Effekt unklar (NARRATIVE ZUSAMMENFASSUNG) - Länge des Krankenhausaufenthaltes (n=4 Studien) - Mortalität (n=3 Studien) Ort der Entlassung (häuslich, Pflegeeinrichtung) (1 Kohortenstudie) Patienten nach CGA häufiger entlassen in: - Pflegeeinrichtungen - Rehabilitationseinrichtungen - Anderes Krankenhaus Patienten ohne CGA häufiger entlassen in:	Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte MA reported serving as the Chair of the COSA Geriatric Oncology Group which involves working with interdisciplinary clinicians and stakeholders to raise the profile and provide a collaborative platform to enhance policy and clinical practice in geriatric oncology in Australia. All other authors reported no conflicts of interest.	

¹⁶⁵ Weitere Endpunkte untersucht, hier nur für Ergebnisse für Pankreaskarzinom extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Intervention: GA/CGA CGA umfasst Domänen: physische Gesundheit, funktionaler Status, psychologischer Status, sozioökonomische Faktoren, geriatrische Syndrome Publiziert in Zeitschrift mit Peer-Review Sprache: Englisch Ausschlusskriterien GA/CGA nur zum Risikoassessment GA weniger als 3 Domänen Kohortenstudien ohne Vergleichsgruppe Werkzeuge oder Methoden, die nicht für ältere Patienten validiert			• Häusliche Umgebung • Hospiz		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Horiuchi et al., 2024 [117] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign Retrospektive Kohortenstudien Prospektive Kohortenstudien Recherche-zeitraum bis 08.07.2023 Recherche-quellen PubMed, Embase Konferenzabstrakts von ASCO, ESMO Journal of Geriatric Oncology (JGO) Einschluss-kriterien RCTs oder Beobachtungsstudien Patienten mit Krebs G8-Scores berechnet	Patienten mit Krebserkrankungen und Operation G8-Score ≥ 15 (hoch) vs G8 <15 (niedrig)	Postoperative Komplikationen Mortalität ¹⁶⁶ Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	Studienanzahl n=11 Population n=2.691 (gesamt) n=1.436 (G8 <15) n=1.255 (G8 ≥ 15) Medianes Alter: 70,9-84,5 Jahre Untersuchte Endpunkte Statistisch signifikant häufiger bei G8 ≥ 15 Postoperative Komplikationen (n=11 Studien) RR=1,56 (95% CI: 1,18-2,07), I²=79% (hoch)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D6 Supportive Therapie Limitationen aus der Diskussion der Autoren Primärstudien Beobachtungsstudien mit großer Heterogenität Heterogenität Multifaktoriell (verschiedene Krebsarten, Stadien usw., verschiedene Definition der Postoperativen Komplikationen) Finanzierung Keine Finanzierung Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	Prospektive Kohortenstudien [18] Fagard K et al. J. Geriatr. Oncol. 2017 [22] Traunero F et al. J. Clin. Med. 2022 [23] Tamura K et al. World J. Surg. 2021 [24] Souwer ETD et al. J. Geriatr. Oncol. 2018 [26] Park DH et al. J. Geriatr. Oncol. 2022 [27] Nishijima TF et al. Eur. J. Surg. Oncol. 2021 [28] Niemelainen S et al. Color. Dis. 2021 [29] Bruijnen CP et al. J. Geriatr. Oncol. 2021 Retrospektive Kohortenstudien [21] Yajima S et al. J. Geriatr. Oncol. 2022 [25] Penning Y et al. PLoS One 2022

¹⁶⁶ keine Meta-Analyse, Ergebnisse nicht im Vergleich, daher nicht extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Operation mit Vergleich postoperativer Komplikationsraten zwischen G8 ≥ 15 (hoch) und G8 < 15 (niedrig) Ausschlusskriterien Artikel ohne originale Patientendaten (z.B. Leitlinien, Editorials usw.) Studien mit geringerem G8-Cut-off für Gebrechlichkeit Endpunkte nicht berichtet Fallberichte und Fallserien					[30] Anic K et al. Arch. Gynecol. Obstet. 2022.
Thillainadesan et al., 2020 [113] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Prospektive Vorher-Nachher-Studien Recherchezeitraum	Patienten mit Krebserkrankungen¹⁶⁷ nicht-orthopädischen Operationen CGA vs.	Funktionaler Status Länge des Krankenhausaufenthaltes Postoperative Komplikationen	Studienanzahl n=24 (gesamt) n=3 (CGA und onkologische Patienten) Population n=3.025 (gesamt) Medianes Alter: 65-81 Jahre	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D6 Supportive Therapie	<u>CGA und Krebspatienten</u> RCTs 22. Hempenius L et al. PLoS One 2016 39. Hempenius L et al. PLoS One 2013

¹⁶⁷ Weitere Patientenkollektive untersucht, hier nur für Ergebnisse für Krebspatienten extrahiert

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	01/1980 bis 13.06.2019 Recherche-quellen Medline, Embase, PsycINFO, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL Studienregister Referenzlisten von Reviews und eingeschlossenen Studien Einschluss-kriterien Mittleres oder Medianes Alter der Patienten ≥ 65 Jahre Hospitalisiert durch ein nicht-orthopädisches Operations-Team für Operation oder nicht-operative Therapie Einzel- oder Multikomponent perioperative geriatrische	Standard-Behandlung oder alternative Interventionen	Delirium Kognitiver Abbau Mortalität Wiederaufnahme Erneute Operation Lebensqualität Entlassungsort Unterstützungsbedarf Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	Untersuchte Endpunkte Statistisch signifikant seltener nach CGA - Lebensqualität (SF36, Körperschmerz) (n=2 Studien) OR=0,49 (95%CI 0,29-0,82) Kein statistisch signifikanter Unterschied: - Funktionaler Status (n=2 Studien) - Länge des Krankenhausaufenthaltes (n=2 Studien) - Postoperative Komplikationen (n=2 Studien) - Delirium (n=1 Studie) - Kognitive Funktion (n=1 Studie) - Mortalität (n=3 Studien) - Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen (n=2 Studien) - Erneute Operation (n=1 Studie) - Pflegebedürftigkeit nach Entlassung (n=2 Studien) Gemischte Ergebnisse aus Primärstudien, Effekt unklar (NARRATIVE ZUSAMMENFASSUNG) - Rückkehr zur präoperativen Lebensweise (n=3 Studien)	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Hohes Bias-Risiko in Primärstudien Meta-Analysen aufgrund der methodologischen Heterogenität und geringen Anzahl der Primärstudien nur für einige Ergebnisse möglich Studien zum Teil underpowered Primärergebnis des Reviews in Studien häufig Sekundärergebnisse Unvollständiges Berichten über Intervention in den Primärstudien Finanzierung J.T. is supported by the National Health and Medical Research Council (NHMRC) Medical Research Postgraduate Scholarship and MIGA's Doctors in Training Grants Program, and S.J.A. is supported by the Royal Australasian College of Surgeons Senior Lecturer Grant, Australian and New Zealand Society of	40. Ommundsen N et al. Colorectal Dis 2018

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Interventionen die Bestandteil eines CGA sind Vergleich: Standard-Behandlung oder alternative Intervention RCTs, prospektives quasi-experimentelles Studien-Design einschließlich nichtrandomisierter kontrollierter Studien, prospektive Vorher-Nachher-Studien Endpunkte untersucht				Vascular Surgeons Vascular Foundation Grant and University of Sydney Medical Foundation Chapman Bequest and John Brooke Moore Scholarships Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	

Tabelle 58: Evidenztabelle GA Krebserkrankungen allgemein, Operation (Systematische Reviews)

A6.3 Patienten mit Gastrointestinalen Krebserkrankungen und Operation

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Daniels et al., 2020	Studiendesign RCTs	Patienten mit kurativer Operation bei Gastrointestinalen oder Intra-	Komplikationen Delirium	Studienanzahl n=19 (gesamt)	LoE 2*	RCTS 37 Hempenius L et al. PLoS One 2013

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
[114] SR mit Meta-Analyse ¹⁶⁸	Retrospektive Kohortenstudie Fall-Kontroll-Studie Recherchezeitraum bis 06.01.2019 Recherchequellen MEDLINE, Web of Science, Scopus, CINAHL, Psych-Info, Cochrane databases ClinicalTrials.gov Referenzlisten von Primärstudien und relevanten Systematischen Reviews Einschlusskriterien RCTs, Fall-Kontroll-, Kohortenstudien Alter Patienten: ≥18 Jahre	abdominalen Krebserkrankungen CGA ¹⁶⁹ + Optimierung ¹⁷⁰ vs. Standard-Behandlung	Länge des Krankenhausaufenthaltes Unabhängigkeit bei der Entlassung aus dem Krankenhaus Psychologisches Ergebnis (SF-36 Körperschmerz) <i>Subgruppen-Analysen</i> <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	n=4 (CGA) Population Medianes Alter: 55-81 Jahre Untersuchte Endpunkte NARRATIVE ZUSAMMENFASSUNG Statistisch signifikant geringer nach CGA - Psychologisches Ergebnis (SF-36) Gemischte Ergebnisse aus Primärstudien, Effekt unklar (NARRATIVE ZUSAMMENFASSUNG) - Postoperative Komplikationen (n=3 Studien) - Delirium (n=3 Studien) - Länge des Krankenhausaufenthaltes (n=4 Studien)	* Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D6 Supportive Therapie Limitationen aus der Diskussion der Autoren Geringe Anzahl Primärstudien Heterogenität der Interventionen und der berichteten Ergebnisse in den Primärstudien Primärstudien mit geringer Anzahl Patienten Verschiedene Operationen mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit von Komplikationen verglichen Finanzierung British Association of Surgical Oncology Educational Grant Bowel Disease Research Foundation Educational Grant	38 Ommundsen N et al. Colorectal Dis 2018 Retrospektive Kohortenstudien 55 Indrakusuma R et al. Eur J Surg Oncol 2015 Fall-Kontroll-Studien 54 McDonald SR et al. JAMA Surg 2018

¹⁶⁸ für CGA narrative Zusammenfassung¹⁶⁹ Weitere Interventionen untersucht, hier nur für PICO-Frage relevante extrahiert¹⁷⁰ Optimierung: Ernährungsoptimierung, Medikamentenreviews, postoperative tägliche Reviews, Anämie-Korrektur

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Operation mit kurativer Intention Gastrointestinale oder Intra-abdominale Krebserkrankungen Studien mit gemischten Patientenkollektiven: Getrenntes Berichten für Krebs- und Nicht-Krebspatienten oder mehr als 50% Krebspatienten Jede Prerehabilitations-Intervention (Bewegungsinterventionen (allein oder mit Atemübungen), Ernährungsassessment und Supplementierung, psychologische Interventionen, CGA + Optimierung, Rauchstopp, Multimodale Interventionen aus 2 oder mehr				Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	der genannten Interventionen) Kontrollen: Standard-Behandlung, Placebo, alleinige postoperative Rehabilitation, Informationsflyer, mündliche Beratung Ausschlusskriterien Studien mit ausschließlich postoperativer Intervention Keines der primären Ergebnisse berichtet Abstrakts, kein Volltext					
Rostoft et al., 2021 [116] SR ohne Meta-Analyse	Studiendesign Kohortenstudien Recherchezeitraum 07/2010 bis 15.07.2020 Recherchequellen	Patienten mit Hepatobiliärem- oder Pankreaskrebs und Operation GA Kein Vergleich	Einflussfaktoren auf Mortalität und Komplikationen durch Ergebnisse des GA	Studienanzahl n=20 (gesamt) n=5 (GA + Pankreaskarzinom) Untersuchte Endpunkte NARRATIVE ZUSAMMENFASSUNG	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D6 Supportive Therapie	<u>GA + Pankreaskarzinom</u> Kohortenstudien [4] de la Fuente SG et al. HPB 2011 [5] Dale W et al. Ann Surg 2014

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	PubMed Einschluss-kriterien Sprache: Englisch Klinische Studien Intervention: Assessment von Gebrechlichkeit oder GA Patienten mit Leber-, Gallen-, Pankreaskrebs Ausschluss-kriterien Patienten ohne Krebserkrankung Keine Daten zu Gebrechlichkeit oder GA			Statistisch signifikant häufiger bei reduziertem funktionalem Status - Mortalität (n=1 Studie) OR=2,80 (95% CI 2,73-4,51) - Schwere Komplikationen (n=1 Studie) OR=2,16 (95% CI 1,60-2,90)	Limitationen aus der Diskussion der Autoren Keine Limitationen in Diskussion erwähnt Finanzierung Keine Angabe Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	[6] Benjamin AJ et al. J Gastrointest Surg 2017 [7] Ngo-Huang A et al. Cancer Med 2019 [8] Sugimachi K et al. Anticancer Res 2019

Tabelle 59: Evidenztabelle GA Gastrointestinale Krebserkrankungen, Operation (Systematische Reviews)

A6.4 Patienten mit Krebserkrankungen allgemein und nicht-operativer Behandlung

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
Chuang et al., 2022 [110] SR mit Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Recherchezeitraum bis 24.01.2022 Recherchequellen Medline, Cochrane, CENTRAL, Embase Referenzlisten verwandter Reviews und gefundener Studien Einschlusskriterien Alter ≥ 65 Jahre Nicht-operative Krebsbehandlung Intervention: CGA Vergleich: Standard-Behandlung Primäres Ergebnis: AE Grad ≥ 3	Patienten mit Nicht-operativer Krebsbehandlung CGA vs. Standard-Behandlung	AE Grad ≥ 3 Abbruch der Behandlung Veränderungen in der Behandlung Verzögerung der Behandlung Hospitalisierung PFS OS Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	Studienanzahl n=6 Population n=2.126 (gesamt) n=1.151 / 975 (CGA/Standard-Behandlung) Untersuchte Endpunkte Statistisch signifikant seltener nach CGA - AE Grad ≥ 3 (n=6 Studien) RR=0,81 (95% CI: 0,70-0,94), I²=65% (hoch) - Dosisreduktion während der Behandlung (n=3 Studien) RR=0,73 (95% CI: 0,63-0,83), I²=0% (gering) Kein statistisch signifikanter Unterschied - Abbruch der Behandlung (n=5 Studien) - Initiale Dosisreduktion (n=5 Studien) - Verzögerung der Behandlung (n=3 Studien) - Hospitalisierung (n=4 Studien)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D6 Supportive Therapie Limitationen aus der Diskussion der Autoren Alle Studien aus Europa und USA und 98% der Patienten solide Tumore: Übertragbarkeit fraglich Zum Teil kleine Anzahl untersuchter Patienten Einige eingeschlossene Studien mit hohem Bias-Risiko Moderate bis hohe Heterogenität in Analysen Definitionen der Ergebnis-Parameter in Primärstudien unterschiedlich Mögliche Confounder in Primärstudien nicht erfasst, Einfluss auf Ergebnis unklar	RCTs 26. Mohile SG et al. Lancet 2021 27. Li D et al. JAMA Oncol 2021 28. Lund CM et al. Br J Cancer 2021 31. Corre R et al. J Clin Oncol 2016 32. Magnuson A et al. Care Cancer 2018 33. Nadaraja S et al. J Geriatr Oncol 2020

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	Ausschlusskriterien Studiendesign nicht RCT CGA nur zum Risikoassessment Veröffentlichung in Zeitschriften ohne Peer-Review Abstrakts, Briefe Endpunkte nicht gemessen			- PFS (n=3 Studien) - OS (n=5 Studien)	Patienten in Primärstudien überwiegend fortgeschrittene Krebserkrankungen, Einfluss der CGA bei Patienten mit kurativer Behandlung weiter unklar Finanzierung Kein Funding Interessenkonflikte Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben	
Disalvo et al., 2023 [108] SR ohne Meta-Analyse	Studiendesign RCTs Phase-II-Pilot RCTs Prospektive Kohortenstudien Recherchezeitraum 01/2000 bis 10/2020 Recherchequellen	Patienten mit Krebserkrankung und Systemischer Therapie GA/CGA vs. Standard-Behandlung	Einfluss auf geplante Behandlung Supportive Behandlungen Nebenwirkungen der Behandlung Einfluss auf Domänen des Geriatrischen Assessments Überleben	Studienanzahl n=10 Untersuchte Endpunkte NARRATIVE ZUSAMMENFASSUNG Statistisch signifikant niedriger/seltener nach CGA - Relative Dosis-Intensität (n=2 Studien) - Stürze (n=1 Studie) - Störungen der sozialen Funktion (n=1 Studie)	LoE 2* * Abwertung aufgrund hohen Bias-Risikos, siehe Anhang D6 Supportive Therapie Limitationen aus der Diskussion der Autoren Nicht alle Primärstudien berichten alle untersuchten Ergebnisse Primärstudien heterogen in der Messung der	RCTs [34] Soo WK et al. Lancet Healthy Longev 2022 [35] Li D et al. JAMA Oncol 2021 [36] Lund CM et al. Br J Cancer 2021 [37] Mohile SG et al. Lancet 2021 [38] Ørum M et al. J Geriatr Oncol 2021 [39] Corre R et al. J Clin Oncol 2016

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	MEDLINE, Embase, CINAHL, PubMed Google Scholar Referenzlisten eingeschlossener Studien und der Leitlinien der International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Von Autoren vorgeschlagene Artikel Einschlusskriterien RCTs, prospektive Kohortenstudien Ältere Erwachsene Systemische Therapie Krebspatienten Studien mit gemischten Patientenkollektiven: ≥50% Krebspatienten und Medianes oder durch-		Subgruppen-Analysen <i>Es wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt</i>	Statistisch signifikant häufiger/höher nach CGA - Lebensqualität (n=4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied: - Funktionaler Status (n=3 Studien) - Depression (n=2 Studien) - Ernährungsstatus (n=1 Studie) - Überleben (n=6 Studien) - Medianem Gesamtüberleben - PFS - DFS - Krebsspezifische Mortalität - Überleben bis zum Therapieversagen - Objektive Ansprechrate - Krankheitskontroll-Rate Gemischte Ergebnisse aus Primärstudien, Effekt unklar (NARRATIVE ZUSAMMENFASSUNG) - Abbruch der Behandlung (n=10 Studien) - Initiale Dosisreduktion (n=4 Studien) - Modifikationen der Behandlung (n=6 Studien) - Toxizität ≥Grad 3 (n=7 Studien) - Ungeplante Krankenhausaufnahme (n=5 Studien)	Ergebnisse (z.B. Lebensqualität) Intervention breit definiert und daher unterschiedlich in Primärstudien Finanzierung Kein Funding Interessenkonflikte Dr. Agar reported serving as the chair of the Geriatric Oncology Group, Clinical Oncological Society of Australia, which involves working with interdisciplinary clinicians and stakeholders to raise the profile and provide collaborative platform to enhance policy and clinical practice in geriatric oncology in Australia. No other disclosures were reported.	[44] Nadaraja S et al. J Geriatr Oncol 2020 Phase-II-Pilot RCTs [40] Puts MTE et al. Support Care Cancer 2018 [41] Magnuson A et al. Support Care Cancer 2018 Prospektive Kohortenstudie [42] Kalsi T et al. Br J Cancer 2015

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	schnittliches Alter der Patienten ≥ 65 Jahre oder getrennte Auswertung Patienten mit Operation und ohne Operation Berichtete Outcomes: Behandlungsentscheidungen, Supportive Behandlung, Komplikationen, vollständige Behandlung, GA-Domänen, Überleben Intervention: GA/CGA Publiziert in Zeitschrift mit Peer-Review Sprache: Englisch Ausschlusskriterien GA/CGA nur zum Risikoassessment, GA weniger als 3 Domänen Kohortenstudien ohne Vergleichs-			- Besuch der Notaufnahme (n=2 Studien) Supportive Behandlungen (n=6 Studien) Höhere Anzahl nach CGA (keine Angabe zur statistischen Signifikanz) Häufigste Interventionen: - Veränderungen der Medikamente - Ernährungsberatung - Physiotherapie - Regelmäßige Untersuchung auf Nebenwirkungen - Anpassungen der Krebsbehandlung - Einbeziehung von Sozialarbeit - Patientenedukation		

Studie (Autor, Jahr) / Referenz / Studien-design	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Untersuchte(r) Vergleich / Exposition	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Evidenzlevel (CEBM, Oxford) / Methodische Bemerkungen	Eingeschlossene Publikationen des systematischen Reviews (Originalreferenzen)
	gruppe, retrospektive Studien, Editorials, Fallberichte, Reviews, Expertenmeinungen, Konferenzabstrakts, Dissertationen Werkzeuge oder Methoden, die nicht für ältere Patienten validiert					

Tabelle 60: Evidenztabelle GA Krebserkrankungen allgemein, nicht-operative Behandlungen (Systematische Reviews)

A6.5 Empfehlungen der S3-Leitlinie „Umfassendes Geriatrisches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) bei hospitalisierten Patienten“

(Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. (DGG). S3-Leitlinie „Umfassendes Geriatrisches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten“. Langversion 1.1, 2024. AWMF-Registernummer: 084-003. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/084-003>. Zugriff am (27.05.2025))

Allgemeine Empfehlungen

2.1	Statement
EK	Ein CGA ist ein multidimensionaler und interprofessioneller Prozess mit dem Ziel, die medizinischen, psychosozialen und funktionellen Defizite und Ressourcen geriatrischer Patient*innen zu erfassen und zu berücksichtigen. Ein CGA ergänzt dabei die ärztliche Anamnese und Untersuchung und dient der Therapie- und Versorgungsplanung, Verlaufsbeobachtung und Prognoseabschätzung.
Vertrauenswürdigkeit der Evidenz nach GRADE	nicht zutreffend
Literatur	Hamaker et al. 2022, Caillet et al. 2014, Bruijnen et al. 2019; Feng et al. 2015; Hamaker et al. 2014; Puts et al. 2012; Ramjaun et al. 2013; Schulkes et al. 2016
Konsensstärke: 91 % (Konsens)	

2.2	Empfehlung
EK Empfehlungsgrad A ↑↑	Die Indikation zum CGA soll anhand der Definition geriatrischer Patient*innen (Alter, Geriatrietypische Multimorbidität, Selbsthilfefähigkeit) oder validierter, multidimensionaler Screening-Instrumente gestellt werden.
Vertrauenswürdigkeit der Evidenz nach GRADE	nicht zutreffend
Literatur	Hamaker et al. 2012, Dotan et al. 2021 (NCCN-LL)
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

Abbildung 9: Empfehlungen S3-Leitlinie Umfassendes Geriatrisches Assessment

Anhang B Suchstrategien

B1: Risikofaktoren, Risikogruppen, Screening

B1.1: Medline (über OVID)

Recherchedatum: 12.04.2024

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 11, 2024>

Nr.	Suchvokabular	Anzahl Treffer
1	Pancreatic Neoplasms/	90.995
2	exp Carcinoma, Pancreatic Ductal/	13.265
3	exp Pancreatic Intraductal Neoplasms/	481
4	1 or 2 or 3	91.873
5	((pancreas or pancreatic or peri*ampullar* or ampulla* or pancreat*?biliar*) adj3 (neoplasm* or cancer* or carcin* or tumor* or malign* or adenocarcin* or adeno-carcin*)).tw.	101.491
6	PDAC.tw.	11.483
7	4 or 5 or 6	126.738
8	exp risk factors/	980.666
9	((risk or risks) adj3 (factor or factors)).tw.	815.968
10	(risk or risks).ti.	654.166
11	8 or 9 or 10	1.724.306
12	7 and 11	8.278
13	("review" or "review academic" or "review tutorial").pt.	3.305.314
14	(MEDLINE or medlars or embase or pubmed).tw,sh.	359.820
15	(scisearch or psychinfo or psycinfo).tw,sh.	64.587
16	(psyclit or psyclit).tw,sh.	919
17	cinahl.tw,sh.	49.445
18	((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)).tw,sh.	17.851
19	(electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or online database\$).tw,sh.	63.753
20	(pooling or pooled or mantel haenszel).tw,sh.	157.386
21	(retraction of publication or retracted publication).pt.	44.798
22	(peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh.	11.521
23	or/14-22	570.825
24	13 and 23	238.719
25	meta-analysis.pt.	198.586
26	meta-analysis.sh.	198.586
27	(meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh.	331.141
28	(systematic\$ adj5 review\$).tw,sh.	368.031
29	(systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	4.044
30	(quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh.	11.230
31	(quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh.	451
32	(quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh.	4.971
33	(methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh.	9.239
34	(methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	607
35	(integrative research review\$ or research integration).tw.	181
36	or/25-35	531.279
37	24 or 36	622.608
38	12 and 37	703

Nr.	Suchvokabular	Anzahl Treffer
39	38 and 2019:2024.(sa_year).	269

Tabelle 61: Suchstrategie Risikofaktoren (Medline)

B1.2: Embase (über OVID)

Recherchedatum: 12.04.2024

Embase Classic+Embase <1947 to 2024 April 11>

Nr.	Suchvokabular	Anzahl Treffer
1	exp pancreas cancer/ or pancreatic neoplasms/ or exp carcinoma, pancreatic ductal/ or exp pancreatic intraductal neoplasms/ or exp vater papilla carcinoma/	167.519
2	((pancreas or pancreatic or peri*ampullar* or ampulla* or pancreatico?biliar*) adj3 (neoplasm* or cancer* or carcin* or tumor* or malign* or adenocarcin* or adeno-carcin*)).tw.	162.975
3	PDAC.tw.	21.264
4	1 or 2 or 3	211.176
5	exp risk factors/	1.421.681
6	((risk or risks) adj3 (factor or factors)).tw.	1.201.804
7	(risk or risks).ti.	906.777
8	5 or 6 or 7	2.337.794
9	4 and 8	15.049
10	exp review/	3.305.521
11	(MEDLINE or medlars or embase or pubmed).ti,ab,sh.	462.062
12	(scisearch or psychlit or psychlit).ti,ab,sh.	3.207
13	(psycinfo or psycinfo).ti,ab,sh.	63.157
14	cinahl.ti,ab,sh.	59.482
15	((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj search\$)).tw.	20.185
16	((electronic adj database\$) or (bibliographic adj database\$)).tw.	62.909
17	((pooled adj analys\$) or pooling).tw.	48.648
18	(peto or dersimonian or (fixed adj effect) or mantel haenszel).tw.	23.729
19	RETRACTED ARTICLE/	14.903
20	or/11-19	581.837
21	10 and 20	363.893
22	exp meta analysis/	313.552
23	meta?analys\$.tw,sh.	366.247
24	(systematic\$ adj5 review\$).tw,sh.	501.959
25	(systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	4.563
26	(quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh.	39.616
27	(quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh.	518
28	(methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh.	10.580
29	(methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	688
30	((integrative adj5 research adj5 review\$) or (research adj5 integration)).tw.	4.732
31	(quantitativ\$ adj5 synthesi\$).tw,sh.	13.137
32	or/22-31	725.593
33	21 or 32	810.372
34	9 and 33	1.288
35	34 and 2019:2024.(sa_year).	587

Tabelle 62: Suchstrategie Risikofaktoren (Embase)

B2: Diagnostik (Leitlinienrecherche)

Für die Bearbeitung der Fragestellungen zur Diagnostik wurde eine Leitlinien-Recherche durchgeführt. Die Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien zum Pankreaskarzinom erfolgte am 15./16. Oktober 2024. Durchsucht wurden die folgenden Recherche-quellen/Internetseiten:

- [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften \(AWMF\)](#)
- [Guidelines International Network \(GIN\)](#)
- [Alberta Health Service \(AHS\)](#)
- [Scottish Intercollegiate Guidelines Network \(SIGN\)](#)
- [National Institute for Health and Care Excellence \(NICE\)](#)
- [National Comprehensive Cancer Network \(NCCN\)](#)
- [Australian Clinical Practice Guidelines](#)
- [American Society of Clinical Oncology \(ASCO\)](#)
- [European Society of Medical Oncology \(ESMO\)](#)
- [Asociacion Espanola de Pancreatologia \(AESPANC\)](#)

Eingeschlossen wurden Leitlinien in deutscher und englischer Sprache ab dem Publikationsjahr 2019. Als Suchvokabular wurden die folgenden Begriffe genutzt: Pankreaskarzinom, Pankreaskrebs, pancreatic, cancer, carcinoma, neoplasm.

Am 28. Oktober 2024 wurde zusätzlich eine Suche in [Medline via PubMed](#) mit der folgenden Suchstrategie durchgeführt:

Nr.	Suchvokabular	Anzahl Treffer
1	"pancreatic neoplasms"[MH:noexp]	93.270
2	"carcinoma, pancreatic ductal"[MH:noexp]	14.075
3	"pancreatic intraductal neoplasms"[MH:noexp]	534
4	#1 OR #2 OR #3	94.153
5	pancreas[tiab] OR pancreatic[tiab] OR peri ampullar*[tiab] OR peri-ampullar*[tiab] OR ampulla*[tiab] OR pancreatico biliar*[tiab] OR pancreatico-biliar*[tiab]	311.733
6	neoplasm*[tiab] OR cancer*[tiab] OR carcin*[tiab] OR tumor*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcin*[tiab] OR adeno-carcin*[tiab]	4.336.069
7	#5 AND #6	135.096
8	PDAC[tiab]	12.703
9	#4 OR #7 OR #8	153.832
10	#9 AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR recommendation*[ti])	806
11	((#10) AND ("2019/01/01"[PDAT]: "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))	348
12	#11 Filter: English, German	335

Tabelle 63: Suchstrategie Leitlinien-Recherche (Medline via PubMed)

B3: Chirurgie

B3.1: Medline (über OVID)

Recherchedatum: 03.03.2025

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 28, 2025>

Nr.	Suchvokabular	Anzahl Treffer
1	Pancreatic Neoplasms/	94.690
2	exp Carcinoma, Pancreatic Ductal/	14.609
3	exp Pancreatic Intraductal Neoplasms/	574
4	1 or 2 or 3	95.579
5	((pancreas or pancreatic or peri*ampullar* or ampulla* or pancreatico?biliar*) adj3 (neoplasm* or cancer* or carcin* or tumor* or malign* or adenocarcin* or adeno-carcin*)).tw.	107.667
6	PDAC.tw.	13.073
7	4 or 5 or 6	133.371
8	Surgical Procedures, Operative/	57.451
9	Surgery/	41.352
10	(operation* or (operative adj2 therap*) or surgery or surgeries or resection or resections).tw.	2.242.091
11	8 or 9 or 10	2.299.647
12	7 and 11	29.709
13	exp Pancreaticoduodenectomy/	10.953
14	((Whipple* or ppWhipple*) and (operation* or procedure* or surger* or resection*) or duodenopancreatectom* or pancreatic* duodenectom* or pancreato duodenal resection* or pancreatoduodenal resection* or pancreatoduodenectomy* or pancreaticoduodenectomy* or pancreatectom*).tw.	26.895
15	13 or 14	28.685
16	12 or 15	48.048
17	("review" or "review academic" or "review tutorial").pt.	3.441.095
18	(MEDLINE or medlars or embase or pubmed).tw,sh.	401.326
19	(scisearch or psychinfo or psycinfo).tw,sh.	71.517
20	(psychlit or psyclit).tw,sh.	920
21	cinahl.tw,sh.	55.572
22	((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)).tw,sh.	18.902
23	(electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or online database\$).tw,sh.	69.948
24	(pooling or pooled or mantel haenszel).tw,sh.	170.003
25	(retraction of publication or retracted publication).pt.	51.010
26	(peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh.	12.455
27	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	630.595
28	17 and 27	249.832
29	meta-analysis.pt.	213.757
30	meta-analysis.sh.	213.757
31	(meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh.	363.465
32	(systematic\$ adj5 review\$).tw,sh.	413.959
33	(systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	4.499
34	(quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh.	11.987
35	(quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh.	474
36	(quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh.	5.445
37	(methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh.	10.039
38	(methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	650

Nr.	Suchvokabular	Anzahl Treffer
39	(integrative research review\$ or research integration).tw.	201
40	29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	584.695
41	28 or 40	676.899
42	16 and 41	1.847
43	exp Adrenal Cortex Hormones/	435.283
44	(Corticoid* or Corticosteroid* or Glucocorticoid* or Hydrocortisone*).tw.	227.585
45	43 or 44	541.612
46	42 and 45	7 2015-2025: 5
47	exp Somatostatin/ or Octreotide/	26.874
48	(Somatostatin* or octreotide* or sandostatin* or pasireotid*).tw.	38.432
49	47 or 48	42.982
50	42 and 49	61 2015-2025: 32
51	exp Anastomosis, Surgical/	104.933
52	(Braun* and (enteroenterostom* or anastomos* or entero-anastomos*)).tw.	231
53	Pancreaticojejunostomy/	1.456
54	(pancreatojejun* or pancreaticojejun* or (pancrea* adj3 jejunostom*)).tw.	2.243
55	53 or 54	2.641
56	(pancreatogastro* or pancreaticogastro* or (pancrea* adj3 (gastro* or stomach))).tw.	8.381
57	55 and 56	416
58	(pylorus preserving or pylorus-preserving).mp.	1.748
59	Pylorus/su or Pyloric Antrum/su	4.078
60	58 or 59	5.541
61	51 or 52 or 57 or 60	110.039
62	42 and 61	211 2015-2025: 136
63	randomized controlled trial.pt.	632.703
64	controlled clinical trial.pt.	95.682
65	randomized.ab.	681.545
66	placebo.ab.	256.363
67	clinical trials as topic.sh.	204.457
68	randomly.ab.	454.166
69	trial.ti.	329.943
70	63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69	1.664.894
71	exp animals/ not humans.sh.	5.311.502
72	70 not 71	1.534.974
73	16 and 72	2.639
74	Ligaments/su	2.419
75	(patch* or sealant* or coverag* or closure* or wrap* or fibrin or omental or ligament*).tw.	638.152
76	74 or 75	638.616
77	73 and 76	118 2015-2025: 71
78	42 and 76	61 2015-2025: 41

Tabelle 64: Suchstrategie Chirurgie (Medline)

B3.2: Embase (über OVID)

Recherchedatum: 03.03.2025

Embase <1974 to 2025 February 28>

Nr.	Suchvokabular	Anzahl Treffer
1	exp pancreas cancer/ or pancreatic neoplasms/ or exp carcinoma, pancreatic ductal/ or exp pancreatic intraductal neoplasms/ or exp vater papilla carcinoma/	196.884
2	((pancreas or pancreatic or peri*ampullar* or ampulla* or pancreatico?biliar*) adj3 (neoplasm* or cancer* or carcin* or tumor* or malign* or adenocarcin* or adeno-carcin*)).tw.	173.352
3	PDAC.tw.	24.068
4	1 or 2 or 3	232.624
5	surgery/	1.009.913
6	surgical technique/	430.854
7	(operation* or (operative adj2 therap*) or surgery or surgeries or resection or resections).tw.	3.283.796
8	5 or 6 or 7	3.856.855
9	4 and 8	57.358
10	pancreaticoduodenectomy/	31.621
11	((Whipple* or ppWhipple*) and (operation* or procedure* or surger* or resection*)) or duodenopancreatectom* or pancreatic* duodenectom* or pancreato duodenal resection* or pancreatoduodenal resection* or pancreatoduodenectom* or pancreaticoduodenectom* or pancreatectom*).tw.	45.525
12	10 or 11	53.341
13	9 or 12	90.125
14	exp review/	3.454.606
15	(MEDLINE or medlars or embase or pubmed).ti,ab,sh.	508.423
16	(scisearch or psychlit or psyclit).ti,ab,sh.	3.243
17	(psycinfo or psychinfo).ti,ab,sh.	69.285
18	cinahl.ti,ab,sh.	65.667
19	((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj search\$)).tw.	21.140
20	((electronic adj database\$) or (bibliographic adj database\$)).tw.	68.162
21	((pooled adj analys\$) or pooling).tw.	51.769
22	(peto or dersimonian or (fixed adj effect) or mantel haenszel).tw.	25.171
23	RETRACTED ARTICLE/	22.447
24	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	642.536
25	14 and 24	402.905
26	exp meta analysis/	346.403
27	meta?analys\$.tw,sh.	401.170
28	(systematic\$ adj5 review\$).tw,sh.	555.276
29	(systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	4.998
30	(quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh.	41.432
31	(quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh.	550
32	(quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh.	12.477
33	(methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh.	11.358
34	(methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	719
35	((integrative adj5 research adj5 review\$) or (research adj5 integration)).tw.	5.425
36	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	789.428
37	25 or 36	881.340
38	13 and 37	3.177
39	exp corticosteroid/	1.333.214
40	(Corticoid* or Corticosteroid* or Glucocorticoid* or Hydrocortisone*).tw.	357.855
41	39 or 40	1.387.227
42	38 and 41	40
		2015-2025: 23
43	somatostatin/ or octreotide/ or pasireotide/	57.336
44	(Somatostatin* or octreotide* or sandostatin* or pasireotid*).tw.	53.598
45	43 or 44	73.367

46	38 and 45	130 2015-2025: 72
47	exp anastomosis/	340.906
48	(Braun* and (enteroenterostom* or anastomos* or entero-anastomos*)).tw.	417
49	pancreaticojejunostomy/	4.221
50	(pancreatojejun* or pancreaticojejun* or (pancrea* adj3 jejunostom*)).tw.	3.860
51	49 or 50	5.284
52	(pancreatogastro* or pancreaticogastro* or (pancrea* adj3 (gastro* or stomach)))tw.	13.508
53	51 and 52	755
54	pylorus-preserving gastrectomy/ or pylorus/su or stomach antrum/su	1.889
55	(pylorus preserving or pylorus-preserving).mp.	2.755
56	54 or 55	4.481
57	47 or 48 or 53 or 56	345.267
58	38 and 57	348 2015-2025: 242
59	Clinical trial/	1.092.835
60	Randomized controlled trial/	867.095
61	Randomization/	100.317
62	Single blind procedure/	58.211
63	Double blind procedure/	228.902
64	Crossover procedure/	81.324
65	Placebo/	423.710
66	Randomi?ed controlled trial\$.tw.	370.398
67	Rct.tw.	61.635
68	Random allocation.tw.	2.833
69	Randomly allocated.tw.	50.110
70	Allocated randomly.tw.	3.138
71	(allocated adj2 random).tw.	980
72	Single blind\$.tw.	34.855
73	Double blind\$.tw.	259.262
74	((treble or triple) adj blind\$.tw.	2.357
75	Placebo\$.tw.	391.083
76	Prospective study/	960.075
77	or/1-18	2.977.964
78	Case study/	105.680
79	Case report.tw.	602.573
80	Abstract report/ or letter/	1.368.636
81	or/20-22	2.059.542
82	19 not 23	2.908.028
83	13 and 82	2.748
84	ligament/	30.179
85	(patch* or sealant* or coverag* or closure* or wrap* or fibrin or omental or ligament*).tw.	822.985
86	84 or 85	828.770
87	83 and 86	86 2015-2025: 33
88	38 and 86	82 2015-2025: 61

Tabelle 65: Suchstrategie Chirurgie (Embase)

B4: Palliative Therapie

B4.1 Medline (über OVID)

Recherchedatum: 04.07.2024

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to July 03, 2024>

Nr.	Suchvokabular	Anzahl Treffer
1	Pancreatic Neoplasms/	91955
2	exp Carcinoma, Pancreatic Ductal/	13606
3	exp Pancreatic Intraductal Neoplasms/	507
4	1 or 2 or 3	92837
5	((pancreas or pancreatic or peri*ampullar* or ampulla* or pancreatico?biliar*) adj3 (neoplasm* or cancer* or carcin* or tumor* or malign* or adenocarcin* or adeno-carcin*)).tw.	103044
6	PDAC.tw.	11886
7	4 or 5 or 6	128447
8	BRCA*.tw.	27614
9	(brca2 gene or gene, brca2 or genes, brca2).mp. or Genes, BRCA2/	5278
10	(brca1 gene or gene, brca1 or genes, brca1).mp. or Genes, BRCA1/	8142
11	BRCA1 Protein/ge or brca1 gene product.mp. or brca1 protein.mp. or breast cancer 1 gene product.mp. or breast cancer 1 protein.mp. or breast cancer type 1 susceptibility protein.mp. or ring finger protein 53.mp.	8335
12	BRCA2 Protein/ge or brca2 gene product.mp. or brca2 protein.mp. or breast cancer 2 gene product.mp. or breast cancer 2 protein.mp. or fancd1 protein.mp. or fanconi anemia complementation group d1 protein.mp. or fanconi anemia group d1 complementing protein.mp. or fanconi anemia group d1 protein.mp.	6058
13	9 or 10 or 11 or 12	17008
14	8 or 13	29545
15	7 and 14	1151
16	(genetic predictive testing or genetic predisposition testing or genetic screening or genetic screenings or genetic testing or genetic testing, predictive or predictive genetic testing or predictive testing, genetic or predisposition testing, genetic or screening, genetic or screenings, genetic or testing, genetic or testing, genetic predictive or testing, genetic predisposition or testing, predictive genetic).mp. or Genetic Testing/	74218
17	((genetic or germline or somatic or multigene or panel or next generation or mutation*) adj3 (test* or sequenc*)).tw.	143915
18	16 or 17	179247
19	7 and 18	1675
20	predictive value*.mp.	332513
21	accurac*.tw.	612933
22	sensitiv*.mp.	2078063
23	20 or 21 or 22	2716841
24	15 or 19	2513
25	23 and 24	453
26	("review" or "review academic" or "review tutorial").pt.	3346920
27	(MEDLINE or medlars or embase or pubmed).tw,sh.	369958
28	(scisearch or psychinfo or psycinfo).tw,sh.	66264
29	(psychlit or psyclit).tw,sh.	919
30	cinahl.tw,sh.	50906
31	((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)).tw,sh.	18143
32	(electronic database\$ or bibliographic database\$ or computerized database\$ or online database\$).tw,sh.	65320
33	(pooling or pooled or mantel haenszel).tw,sh.	160607

Nr.	Suchvokabular	Anzahl Treffer
34	(retraction of publication or retracted publication).pt.	46531
35	(peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh.	11755
36	27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	585807
37	26 and 36	245265
38	meta-analysis.pt.	203467
39	meta-analysis.sh.	203467
40	(meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh.	339765
41	(systematic\$ adj5 review\$).tw,sh.	379546
42	(systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	4160
43	(quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh.	11447
44	(quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh.	453
45	(quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh.	5088
46	(methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh.	9431
47	(methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	617
48	(integrative research review\$ or research integration).tw.	186
49	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48	545215
50	37 or 49	638999
51	24 and 50	57

Tabelle 66: Suchstrategie BRCA-Mutationen (Medline)

B4.2 Embase (über OVID)

Recherchedatum: 04.07.2024

Embase Classic+Embase <1947 to 2024 July 03>

Nr.	Suchvokabular	Anzahl Treffer
1	Pancreatic Neoplasms/	14.643
2	exp Carcinoma, Pancreatic Ductal/	9.738
3	exp Pancreatic Intraductal Neoplasms/	17.705
4	1 or 2 or 3	31.853
5	((pancreas or pancreatic or peri*ampullar* or ampulla* or pancreatico?biliar*) adj3 (neoplasm* or cancer* or carcin* or tumor* or malign* or adenocarcin* or adeno-carcin*)).tw.	165.978
6	PDAC.tw.	22.160
7	4 or 5 or 6	175.833
8	exp review/	3.342.927
9	(MEDLINE or medlars or embase or pubmed).ti,ab,sh.	474.587
10	(scisearch or psychinfo or psycinfo).ti,ab,sh.	66.886
11	(psychlit or psyclit).ti,ab,sh.	1.014
12	cinahl.ti,ab,sh.	61.201
13	((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)).tw.	21.909
14	(electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or online database\$).tw.	80.756
15	((pooled adj analys\$) or pooling).tw.	49.525
16	(peto or dersimonian or (fixed adj effect) or mantel haenszel).tw.	24.199
17	RETRACTED ARTICLE/	14.891
18	or/9-17	607.929
19	8 and 18	376.284
20	exp meta analysis/	322.468
21	meta?analys\$.tw,sh.	375.838
22	(systematic\$ adj5 review\$).tw,sh.	516.151
23	(systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	4.680

Nr.	Suchvokabular	Anzahl Treffer
24	(quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh.	40.159
25	(quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh.	525
26	(methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh.	10.793
27	(methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	695
28	((integrative adj5 research adj5 review\$) or (research adj5 integration)).tw.	4.904
29	(quantitativ\$ adj5 synthesi\$).tw,sh.	13.378
30	or/20-29	743.137
31	19 or 30	830.580
32	Genes, BRCA1/	81.360
33	Genes, BRCA2/	84.565
34	BRCA1 Protein/	27.194
35	BRCA2 Protein/	21.415
36	32 or 33 or 34 or 35	112.580
37	BRCA*.ti,ab.	46.677
38	36 or 37	130.489
39	7 and 38	5.096
40	39 and 2019:2024.(sa_year).	2.298
41	31 and 39	124
42	sensitiv*.tw.	2.260.561
43	diagnostic accuracy.sh.	323.644
44	diagnostic.tw.	1.365.871
45	42 or 43 or 44	3.513.753
46	39 and 45	924
47	exp Genetic Testing/	133.945
48	((genetic or germline or somatic or multigene or panel or next generation or mutation*) adj3 (test* or sequenc*)).tw.	230.782
49	47 or 48	310.490
50	7 and 49	3.633
51	50 and 2019:2024.(sa_year).	2.041
52	31 and 50	49
53	45 and 50	805
54	38 or 49	423.735
55	7 and 54	7.692
56	55 and 2019:2024.(sa_year).	3.712
57	31 and 55	149
58	45 and 55	1.545

Tabelle 67: Suchstrategie BRCA-Mutationen (Embase)

B5: Supportive Therapie

B5.1 Medline (über OVID)

Recherchedatum: 26.02.2025

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 25, 2025>

Nr.	Suchvokabular	Anzahl Treffer
1	Pancreatic Neoplasms/	94.646
2	exp Carcinoma, Pancreatic Ductal/	14.592
3	exp Pancreatic Intraductal Neoplasms/	572
4	1 or 2 or 3	95.533
5	((pancreas or pancreatic or peri*ampullar* or ampulla* or pancreatico?biliar*) adj3 (neoplasm* or cancer* or carcin* or tumor* or malign* or adenocarcin* or adeno-carcin*)).tw.	107.574
6	PDAC.tw.	13.041
7	4 or 5 or 6	133.274
8	exp Neoplasms/	4.077.894
9	(cancer* or neoplasm* or tumor* or malign* or carcin* or adenocarcin* or adeno-carcin*).tw.	4.325.719
10	8 or 9	5.477.291
11	exp Aged/	3.648.412
12	Geriatrics/	31.947
13	((old or older or frail or frailty or elder* or "advanced age" or aged or oncogeriatric* or geriatr*) adj3 (patient* or person* or individual* or population* or people or participant*)).tw.	689.778
14	11 or 12 or 13	4.006.751
15	Geriatric Assessment/	34.626
16	(geriatric* adj3 (assessment* or evaluation* or oncology or consult*)).tw.	9.161
17	CGA.tw.	6.058
18	15 or 16 or 17	43.792
19	14 or 18	4.011.520
20	7 and 19	36.012
21	10 and 18	6.213
22	20 or 21	41.917
23	("review" or "review academic" or "review tutorial").pt.	3.438.476
24	(MEDLINE or medlars or embase or pubmed).tw,sh.	400.620
25	(scisearch or psychinfo or psycinfo).tw,sh.	71.377
26	(psychlit or psyclit).tw,sh.	920
27	cinahl.tw,sh.	55.463
28	((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)).tw,sh.	18.890
29	(electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or online database\$).tw,sh.	69.867
30	(pooling or pooled or mantel haenszel).tw,sh.	169.838
31	(retraction of publication or retracted publication).pt.	50.926
32	(peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh.	12.442
33	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	629.648
34	23 and 33	249.326
35	meta-analysis.pt.	213.544
36	meta-analysis.sh.	213.544
37	(meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh.	362.967
38	(systematic\$ adj5 review\$).tw,sh.	413.226
39	(systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	4.497
40	(quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh.	11.974
41	(quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh.	474

Nr.	Suchvokabular	Anzahl Treffer
42	(quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh.	5.441
43	(methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh.	10.019
44	(methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	649
45	(integrative research review\$ or research integration).tw.	201
46	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45	583.828
47	34 or 46	675.847
48	22 and 47	632
49	48 and 2020:2025.(sa_year).	243

Tabelle 68: Suchstrategie Geriatrisches Assessment (Medline)

B5.2 Embase (über OVID)

Recherchedatum: 26.02.2025

Embase Classic+Embase <1947 to February 25, 2025>

Nr.	Suchvokabular	Anzahl Treffer
1	exp pancreas cancer/ or pancreatic neoplasms/ or exp carcinoma, pancreatic ductal/ or exp pancreatic intraductal neoplasms/ or exp vater papilla carcinoma/	196.514
2	((pancreas or pancreatic or peri*ampullar* or ampulla* or pancreatoco?biliar*) adj3 (neoplasm* or cancer* or carcin* or tumo* or malign* or adenocarcin* or adeno-carcin*)).tw.	173.138
3	PDAC.tw.	24.066
4	1 or 2 or 3	232.194
5	exp neoplasm/	6.794.724
6	(cancer* or neoplasm* or tumo* or malign* or carcin* or adenocarcin* or adeno-carcin*).tw.	6.159.213
7	5 or 6	8.002.435
8	exp aged/	4.232.612
9	exp Geriatrics/	62.152
10	((old or older or frail or frailty or elder* or "advanced age" or aged or oncogeriatric* or geriatr*) adj3 (patient* or person* or individual* or population* or people or participant*)).tw.	1.033.077
11	8 or 9 or 10	4.776.979
12	geriatric assessment/	23.122
13	(geriatric* adj3 (assessment* or evaluation* or oncology or consult*)).tw.	16.140
14	CGA.tw.	9.496
15	12 or 13 or 14	36.708
16	11 or 15	4.784.510
17	4 and 16	53.058
18	7 and 15	10.202
19	17 or 18	62.685
20	exp review/	3.444.748
21	(MEDLINE or medlars or embase or pubmed).ti,ab,sh.	508.881
22	(scisearch or psychlit or psyclit).ti,ab,sh.	3.247
23	(psycinfo or psychinfo).ti,ab,sh.	69.451
24	cinahl.ti,ab,sh.	65.772
25	((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj search\$)).tw.	21.155
26	((electronic adj database\$) or (bibliographic adj database\$)).tw.	68.232
27	((pooled adj analys\$) or pooling).tw.	51.771
28	(peto or dersimonian or (fixed adj effect) or mantel haenszel).tw.	25.166
29	RETRACTED ARTICLE/	22.509
30	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	643.168
31	20 and 30	403.635

Nr.	Suchvokabular	Anzahl Treffer
32	exp meta analysis/	347.138
33	meta?analys\$.tw,sh.	401.723
34	(systematic\$ adj5 review\$).tw,sh.	556.378
35	(systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	5.004
36	(quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh.	41.442
37	(quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh.	548
38	(quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh.	12.472
39	(methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh.	11.355
40	(methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh.	720
41	((integrative adj5 research adj5 review\$) or (research adj5 integration)).tw.	5.417
42	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41	790.471
43	31 or 42	882.323
44	19 and 43	1.019
45	44 and 2020:2025.(sa_year).	582

Tabelle 69: Suchstrategie Geriatrisches Assessment (Embase)

Anhang C Instrumente zur Beurteilung des Verzerrungspotenzial (Risk of Bias)/und der Methodischen Qualität der Evidenz

C1: Systematische Reviews–Risk of Bias in Systematic Reviews (ROBIS)

[ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews](#)

Phase 1: Assessing relevance (Optional)–Ergebnis von Titel-/Abstract- und Volltext-Screening

Phase 2: Identifying concerns with the review process

DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA		
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:		
1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	Y/PY/PN/N/NI	
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	Y/PY/PN/N/NI	
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	Y/PY/PN/N/NI	
1.4 Were any restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?	Y/PY/PN/N/NI	
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?	Y/PY/PN/N/NI	
Concerns regarding specification of study eligibility criteria		LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:		

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES		
Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):		
2.1 Did the search include an appropriate range of	Y/PY/PN/N/NI	

databases/electronic sources for published and unpublished reports?		
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Y/PY/PN/N/NI	
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	Y/PY/PN/N/NI	
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y/PY/PN/N/NI	
2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?	Y/PY/PN/N/NI	
Concerns regarding methods used to identify and/or select studies		LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:		

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL		
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:		
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?	Y/PY/PN/N/NI	
3.2 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	Y/PY/PN/N/NI	
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI	
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	Y/PY/PN/N/NI	
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	Y/PY/PN/N/NI	
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies		LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:		

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS

Describe synthesis methods:		
4.1 Did the synthesis include all studies that it should?	Y/PY/PN/N/NI	
4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?	Y/PY/PN/N/NI	
4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	Y/PY/PN/N/NI	
4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI	
4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	Y/PY/PN/N/NI	
4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI	
Concerns regarding the synthesis and findings		LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:		

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria		
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies		
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies		
4. Concerns regarding the synthesis and findings		

RISK OF BIAS IN THE REVIEW
Describe whether conclusions were supported by the evidence:

A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?	Y/PY/PN/N/NI	
B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered?	Y/PY/PN/N/NI	
C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?	Y/PY/PN/N/NI	
Risk of bias in the review		LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for risk:		

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

Konsultationsfassung

C2: Leitlinien-Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (AGREE II)

[Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II \(AGREE II\) Instrument](#)

Domäne	Item	AGREE II Rating						
		1 ¹⁷¹	2	3	4	5	6	7 ¹⁷²
Domäne 1: Geltungs- bereich und Zweck	1. Das / die Gesamtziel(e) der Leitlinie ist / sind eindeutig beschrieben.							
	2. Die in der Leitlinie behandelte(n) gesundheitsrelevante(n) Frage(n) ist (sind) eindeutig beschrieben.							
	3. Die Zielpopulation (z. B. Patienten, Bevölkerung) der Leitlinie ist eindeutig beschrieben.							
Domäne 2: Beteiligung von Interessen- gruppen	4. Die Entwicklergruppe der Leitlinie schließt Mitglieder aller relevanten Berufsgruppen ein.							
	5. Die Ansichten und Präferenzen der Zielpopulation (z. B. Patienten, Bevölkerung) wurden ermittelt.							
	6. Die Anwenderzielgruppe(n) der Leitlinie ist (sind) eindeutig beschrieben.							
Domäne 3: Genauig-keit der Leitlinien- entwick-lung	7. Es wurde systematisch nach Evidenz gesucht.							
	8. Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind eindeutig beschrieben.							
	9. Die Stärken und die Schwächen der Evidenz sind eindeutig beschrieben.							
	10. Das methodische Vorgehen bei der Formulierung der Empfehlungen ist eindeutig beschrieben.							
	11. Der gesundheitliche Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken wurden bei der Formulierung der Empfehlungen berücksichtigt.							
	12. Die zugrunde liegende Evidenz kann den Empfehlungen eindeutig zugeordnet werden.							
	13. Die Leitlinie wurde vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet.							
	14. Es existiert ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie.							
Domäne 4: Klarheit der Gestaltung	15. Die Empfehlungen der Leitlinie sind spezifisch und eindeutig.							
	16. Die unterschiedlichen Alternativen für die Behandlung der Erkrankung oder des Gesundheitsproblems sind eindeutig dargestellt.							
	17. Die Schlüsselempfehlungen der Leitlinie sind einfach zu finden.							

¹⁷¹ trifft überhaupt nicht zu

¹⁷² trifft vollständig zu

Domäne	Item	AGREE II Rating						
		1 ¹⁷¹	2	3	4	5	6	7 ¹⁷²
Domäne 5: Anwend-barkeit	18. Mögliche förderliche und hinderliche Faktoren für die Anwendung der Leitlinie werden beschrieben.							
	19. Die Leitlinie macht Vorschläge und / oder benennt Instrumente, die die Anwendung der Leitlinienempfehlungen unterstützen.							
	20. Die möglichen finanziellen Auswirkungen der Leitlinienempfehlungen wurden berücksichtigt.							
	21. Die Leitlinie nennt Messgrößen für die Bewertung der Prozess- und / oder Ergebnisqualität der Leitlinie.							
Domäne 6: Redaktio-nelle Unab-hängig-keit	22. Die finanzierende Organisation hat keinen Einfluss auf die Inhalte der Leitlinie genommen.							
	23. Interessenkonflikte der Mitglieder der Entwicklergruppe der Leitlinie wurden dokumentiert und bei der Leitlinienerstellung berücksichtigt							

Für die Berechnung der Domänenwerte werden die einzelnen Werte der Items einer Domäne addiert. Die erreichte Gesamtzahl wird als prozentualer Anteil der maximal möglichen Punktzahl dieser Domäne dargestellt.

C3: Randomisierte kontrollierte Studien-Centre for Evidence Based Medicine (CEBM), University of Oxford-RCT Critical Appraisal Sheet

[Centre for Evidence-Based Medicine \(CEBM\), University of Oxford-Randomised Controlled Trials \(RCT\) Critical Appraisal Sheet](#)

Are the results of the trial valid? (Internal Validity)

What question did the study ask?

- Patients
- Intervention
- Comparison
- Outcomes

1a. Was the assignment of patients to treatments randomised?

What is best?

Centralised computer randomisation is ideal and often used in multi-centred trials. Smaller trials may use an independent person (eg the hospital pharmacy) to 'police' the randomization.

Where do I find the information?

The Methods should tell you how patients were allocated to groups and whether or not randomisation was concealed.

In this paper

Yes

☐

No

☐

Unclear

☐

Comment:

1b. Were the groups similar at the start of the trial?

What is best?

If the randomisation process worked (that is, achieved comparable groups) the groups should be similar. The more similar the groups the better it is. There should be some indication of whether differences between groups are statistically significant (ie. p values).

Where do I find the information?

The Results should have a table of 'Baseline Characteristics' comparing the randomized groups on a number of variables that could affect the outcome (ie age, risk factors etc). If not, there may be a description of group similarity in the first paragraphs of the Results section.

In this paper

Yes

☐

No

☐

Unclear

☐

Comment:

2a. Aside from the allocated treatment, were groups treated equally?

What is best?

Apart from the intervention the patients in the different groups should be treated the same, eg additional treatments or tests.

Where do I find the information?

Look in the Methods section for the follow-up schedule and permitted additional treatments etc, and in Results for actual use.

In this paper

Yes

☐

No

☐

Unclear

☐

Comment:

2b. Were all patients who entered the trial accounted for? And were they analysed in the groups to which they were randomised?

What is best?

Losses to follow-up should be minimal-preferably less than 20%. However, if few patients have the outcome of interest, then even small losses to follow-up can bias the results. Patients should also be analysed in the groups to which they were randomised-‘intention-to-treat analysis’.

Where do I find the information?

The Results section should say how many patients were randomised (eg Baseline Characteristics table) and how many patients were actually included in the analysis. You will need to read the results section to clarify the number and reason for losses to follow-up.

In this paper

Yes

☐

No

☐

Unclear

☐

Comment:

3. M-Were measures objective or were the patients and clinicians kept “blind” to which treatment was being received?

What is best?

It is ideal if the study is ‘double-blinded’-that is, both patients and investigators are unaware of treatment allocation. If the outcome is objective (eg death) then blinding is less critical. If the outcome is subjective (eg symptoms or function) then blinding of the outcome assessor is critical.

Where do I find the information?

First, look in the Methods section to see if there is some mention of masking of treatments eg placebos with the same appearance or sham therapy. Second, the Methods section should describe how the outcome was assessed and whether the assessor(s) were aware of the patients’ treatment.

In this paper

Yes

☐

No

☐

Unclear

☐

Comment:

What were the results?

1. How large was the treatment effect?

2. How precise was the estimate of the treatment effect?

Will the results help me in caring for my patient? (External Validity/Applicability)

C4: Kohortenstudien–Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

NEWCASTLE-OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community
- b) somewhat representative of the average _____ in the community
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort)
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor)
- b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment

- b) record linkage
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up-all subjects accounted for
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias-small number lost-> ____ %
(select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost)
- d) no statement

Konsultationsfassung

C5: Evidenzlevel-Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford

Centre for Evidence Based Medicine (CEBM), University of Oxford [Levels of Evidence \(2011\)](#)

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between

studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

How to cite the Levels of Evidence Table

Anhang D Ergebnisse Risk of Bias-Bewertungen/Qualitätsbewertung Leitlinien

D1: Risikofaktoren, Risikogruppen, Screening

D1.1: Medikamente als exogener Risikofaktor

	Phase 2				Phase 3
	1. Einschluss-kriterien der Studien	2. Identifikation und Auswahl der Studien	3. Datenextraktion und Auswahl der Studien	4. Datensynthese und Ergebnisse	Gesamteinschätzung
Acetylsalicylsäure (ASS)					
Bosetti et al., 2020 [1]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [†]	Hohes Risiko [◊] [¥]
Sun et al., 2019 [2]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊]
Wu et al., 2020 [3]	Hohes Risiko [#]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [†] [f]	Hohes Risiko [◊] [Δ]
Antibiotika					
Petrelli et al., 2019 [4]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊]
Antihypertensiva					
Shin et al., 2022 [5]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊]
Bisphosphonate					
Li et al., 2020 [6]	Hohes Risiko [#]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊]
Diabetesmedikamente					
Cao et al., 2019 [9]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [f]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊] [¥]
Chen et al., 2023 [7]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊]
Hidayat et al., 2023 [8]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊] [Δ]
Hu et al., 2023 [13]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [†] [f]	Hohes Risiko [◊]
Muhammed et al., 2023 [10]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞] [μ]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [†] [j]	Hohes Risiko [◊] [¥]
Najafi et al., 2023 [14]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [∞] [μ]	Hohes Risiko [μ] [f]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [◊]
Tang et al., 2020 [16]	Hohes Risiko [#]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊] [¥]
Zhang et al., 2021 [15]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [‡] [f]	Hohes Risiko [†]	Hohes Risiko [◊]
Zhang et al., 2022 [11]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [‡] [f]	Hohes Risiko [f] [‡]	Hohes Risiko [◊] [¥]

	Phase 2				Phase 3
	1. Einschluss-kriterien der Studien	2. Identifikation und Auswahl der Studien	3. Datenextraktion und Auswahl der Studien	4. Datensynthese und Ergebnisse	Gesamteinschätzung
Zhu et al., 2019 [12]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [μ, f]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [⊖] [¥] [Δ]
Hormontherapie					
Jang et al., 2023 [17]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [⊖]
Kontrazeptiva					
Ilic et al., 2021 [18]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [μ] [f]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [⊖]
Magensäurehemmer					
Alkhushaym et al., 2023 [19]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [⊖]
Alkhushaym et al., 2020 [20]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [μ]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [⊖]
Hong et al., 2020 [21]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [μ] [f]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [⊖]
Laoveeravat et al., 2020 [22]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [⊖]
Poly et al., 2022 [23]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [⊖] [Δ]
Song et al., 2020 [24]	Hohes Risiko [~] [#]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [μ] [f]	Hohes Risiko [‡] [f]	Hohes Risiko [⊖]
Tran et al., 2024 [25]	Hohes Risiko [*] [#]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [μ] [f]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [⊖] [¥]
Zeng et al., 2021 [26]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [⊖]
Zhou et al., 2022 [27]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [‡] [f]	Hohes Risiko [⊖]
Statine					
Archibugi et al., 2019 [28]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f] [‡]	Hohes Risiko [⊖] [¥]
Karbowska et al., 2022 [29]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [⊖] [¥] [Δ]
Ponnala et al., 2023 [30]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [μ] [f]	Hohes Risiko [‡] [f]	Hohes Risiko [⊖]
Song et al., 2019 [31]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞] [μ]	Hohes Risiko [μ] [f]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [⊖] [¥]
[*] kein Protokoll, unklar ob Ein-/Ausschluss und weiteres Vorgehen im Vorfeld definiert [~] Protokoll vorhanden, nicht begründete Änderungen im Vorgehen oder erst nach Beendigung des Reviews verfasst [#] Einschlusskriterien nicht angemessen [∞] mit angegebener Suchstrategie hohe Wahrscheinlichkeit, dass relevante Studien nicht gefunden [μ] Screening, Extraktion und/oder Bewertung nicht im 4-Augen-Prinzip [‡] keine/unvollständige Risk-of-Bias-Bewertung der Primärstudien, Ergebnisse der RoB-Bewertung nicht dargestellt [f] keine Angabe, welche Studien in Auswertung eingeflossen bzw. ob alle Studien berücksichtigt; nicht alle extrahierten und genutzten Daten verfügbar [‡] Heterogenität nicht berücksichtigt bzw. hoch, Ergebnisse nicht robust [⊖] methodische Probleme aus der Bewertung in Phase 2 wurden nicht/ungenügend diskutiert [¥] Relevanz der eingeschlossenen Studien nicht betrachtet [Δ] keine ausgeglichene Beschreibung der Ergebnisse					

Tabelle 70: RoB-Bewertungen Reviews Medikamente als exogener Risikofaktor (ROBIS-Instrument)

D1.2: Berufsbedingte Risikofaktoren

	Phase 2				Phase 3
	1. Einschluss-kriterien der Studien	2. Identifikation und Auswahl der Studien	3. Datenextraktion und Auswahl der Studien	4. Datensynthese und Ergebnisse	Gesamteinschätzung
Boohnat H et al., 2023 [32]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊]
Sassano M et al., 2024 [33]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊] [¥]
Shao J et al., 2024 [34]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊]
[*] kein Protokoll, unklar ob Ein-/Ausschluss und weiteres Vorgehen im Vorfeld definiert [~] Protokoll vorhanden, nicht begründete Änderungen im Vorgehen oder erst nach Beendigung des Reviews verfasst [∞] mit angegebener Suchstrategie hohe Wahrscheinlichkeit, dass relevante Studien nicht gefunden [f] keine Angabe, welche Studien in Auswertung eingeflossen bzw. ob alle Studien berücksichtigt; nicht alle extrahierten und genutzten Daten verfügbar [◊] methodische Probleme aus der Bewertung in Phase 2 wurden nicht/ungenügend diskutiert [¥] Relevanz der eingeschlossenen Studien nicht betrachtet					

Tabelle 71: RoB-Bewertungen Reviews Berufsbedingte Risikofaktoren (ROBIS-Instrument)

D2: Diagnostik (Leitlinienbewertung)

Leitlinie	Domäne 1	Domäne 2	Domäne 3	Domäne 4	Domäne 5	Domäne 6
ASCO 2019 [38]	83,33%	63,89%	59,38%	80,56%	43,75%	54,17%
ASCO 2020 [37]	72,22%	58,33%	56,25%	100,00%	68,75%	41,67%
NICE 2018 [36]	86,11%	61,11%	84,38%	61,11%	66,67%	37,50%
KOREANCPG 2021 [35]	86,11	69,44	68,75	69,44	16,67	87,50

Tabelle 72: Qualitätsbewertung Leitlinien Diagnostik (AGREEII)

D3: Chirurgie

D3.1 Rekonstruktionsverfahren

	Phase 2				Phase 3
	1. Einschluss-kriterien der Studien	2. Identifikation und Auswahl der Studien	3. Datenextraktion und Auswahl der Studien	4. Datensynthese und Ergebnisse	Gesamteinschätzung
PJ vs. PG					
Cheng et al., 2017 [42]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Crippa et al., 2016 [43]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◇]
Daamen et al., 2018 [44]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f] [†]	Hohes Risiko [◇]
Guerrini et al., 2016 [45]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [f] [†]	Hohes Risiko [◇]
Halle-Smith et al., 2022 [46]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [†]	Hohes Risiko [◇]
Hallet et al., 2015 [47]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [f] [†]	Hohes Risiko [◇]
Jin et al., 2019 [48]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [f] [†]	Hohes Risiko [◇] [¥]
Liu et al., 2015 [49]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f] [†]	Hohes Risiko [◇]
Lyu et al., 2018 [50]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [†]	Hohes Risiko [◇] [¥]
Menahem et al., 2015 [51]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [f] [†]	Hohes Risiko [◇]
Montorsi et al., 2025 [52]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f] [†]	Hohes Risiko [◇]
Perivoliotis et al., 2017 [53]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◇]
Qin et al., 2016 [54]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f] [‡]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◇]
Que et al., 2015 [55]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f] [‡]	Hohes Risiko [f] [†]	Hohes Risiko [◇]
Ricci et al., 2017 [56]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◇]
Salman et al., 2024 [57]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [μ] [‡]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◇]
Wang et al., 2021 [58]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [†]	Hohes Risiko [◇]
Zhang et al., 2015 [59]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [◇]
Zhou et al., 2015 [60]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◇] [¥] [Δ]
Braunsche Fußpunktanastomose					
Halle-Smith et al., 2022 [46]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [†]	Hohes Risiko [◇]
Huang et al., 2015 [61]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [†]	Hohes Risiko [◇]
Schorn et al., 2019 [62]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◇]
Xu et al., 2015 [63]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [†]	Hohes Risiko [◇] [¥]

	Phase 2				Phase 3
	1. Einschluss-kriterien der Studien	2. Identifikation und Auswahl der Studien	3. Datenextraktion und Auswahl der Studien	4. Datensynthese und Ergebnisse	Gesamteinschätzung
Zhou et al., 2018 [64]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊] [Δ]
ppPD vs. prPD					
Chen et al., 2015 [65]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f] [‡]	Hohes Risiko [‡] [†]	Hohes Risiko [◊] [¥]
Huang et al., 2015 [66]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f] [‡]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊] [¥] [Δ]
Hüttner et al., 2016 [67]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Klaiber et al., 2018 [68]	Hohes Risiko [*]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊]
Li et al., 2019 [69]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊] [¥]
Rebelo et al., 2024 [70]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊]
Zhou et al., 2015 [71]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f] [‡]	Hohes Risiko [f] [†]	Hohes Risiko [◊] [¥] [Δ]
[*] kein Protokoll, unklar ob Ein-/Ausschluss und weiteres Vorgehen im Vorfeld definiert [~] Protokoll vorhanden, nicht begründete Änderungen im Vorgehen oder erst nach Beendigung des Reviews verfasst [#] Einschlusskriterien nicht angemessen [∞] mit angegebener Suchstrategie hohe Wahrscheinlichkeit, dass relevante Studien nicht gefunden [μ] Screening, Extraktion und/oder Bewertung nicht im 4-Augen-Prinzip [‡] keine/unvollständige Risk-of-Bias-Bewertung der Primärstudien, Ergebnisse der RoB-Bewertung nicht dargestellt [f] keine Angabe, welche Studien in Auswertung eingeflossen bzw. ob alle Studien berücksichtigt; nicht alle extrahierten und genutzten Daten verfügbar [†] Heterogenität nicht berücksichtigt bzw. hoch, Ergebnisse nicht robust [◊] methodische Probleme aus der Bewertung in Phase 2 wurden nicht/ungenügend diskutiert [¥] Relevanz der eingeschlossenen Studien nicht betrachtet [Δ] keine ausgeglichene Beschreibung der Ergebnisse					

Tabelle 73: RoB-Bewertungen Reviews Rekonstruktionsverfahren (ROBIS-Instrument)

D3.2 Ligamentum teres patch

D3.2.1 Systematische Reviews

	Phase 2				Phase 3
	1. Einschluss-kriterien der Studien	2. Identifikation und Auswahl der Studien	3. Datenextraktion und Auswahl der Studien	4. Datensynthese und Ergebnisse	Gesamteinschätzung
Andreasi et al., 2020 [74]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [†]	Hohes Risiko [◊]
Hang et al., 2024 [72]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [μ]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊]
Mussle et al., 2017 [77]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [†]	Hohes Risiko [◊]

	Phase 2				Phase 3
	1. Einschluss-kriterien der Studien	2. Identifikation und Auswahl der Studien	3. Datenextraktion und Auswahl der Studien	4. Datensynthese und Ergebnisse	Gesamteinschätzung
Nour et al., 2022 [78]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [‡]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊] [Δ]
[*] kein Protokoll, unklar ob Ein-/Ausschluss und weiteres Vorgehen im Vorfeld definiert [~] Protokoll vorhanden, nicht begründete Änderungen im Vorgehen oder erst nach Beendigung des Reviews verfasst [∞] mit angegebener Suchstrategie hohe Wahrscheinlichkeit, dass relevante Studien nicht gefunden [μ] Screening, Extraktion und/oder Bewertung nicht im 4-Augen-Prinzip [‡] keine/unvollständige Risk-of-Bias-Bewertung der Primärstudien, Ergebnisse der RoB-Bewertung nicht dargestellt [f] keine Angabe, welche Studien in Auswertung eingeflossen bzw. ob alle Studien berücksichtigt; nicht alle extrahierten und genutzten Daten verfügbar [†] Heterogenität nicht berücksichtigt bzw. hoch, Ergebnisse nicht robust [◊] methodische Probleme aus der Bewertung in Phase 2 wurden nicht/ungenügend diskutiert [Δ] keine ausgeglichene Beschreibung der Ergebnisse					

Tabelle 74: RoB-Bewertungen Reviews Ligamentum teres patch (ROBIS-Instrument)

D3.2.2 Randomisierte kontrollierte Studien

	1a. War die Zuordnung zu den Gruppen randomisiert?	1b. Waren die Gruppen vergleichbar am Beginn der Studie	2a. Wurden die Gruppen abgesehen von der untersuchten Intervention gleichbehandelt?	2b. Wurden alle Patienten, die in die Studie eingetreten sind, analysiert? Und wurden sie in den Gruppen, in die sie randomisiert wurden, analysiert?	3. Sind die gemessenen Outcomes objektiv oder wurden Patienten und Kliniker verblindet?
Hassenpflug et al., 2016 [75]	ja	ja	ja	ja	ja
Jayaratham et al., 2024 [76]	Unklar [*]	Unklar [~]	ja	ja	ja
Welsch et al., 2022 [73]	ja	Unklar [∞]	ja	ja	ja
[*] unklar, ob mit beschriebenem Randomisierungsverfahren der selection bias vermieden wird [~] statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei Beginn der Studie, unklarer Einfluss auf Ergebnisse der Studie [∞] wegen fehlender Informationen, unklar ob Unterschieden zwischen den Gruppen bei Beginn der Studie statistisch signifikant					

Tabelle 75: RoB-Bewertungen RCTs Ligamentum teres patch (CEBM-Instrument)

D3.3 Perioperative Medikation

	Phase 2				Phase 3
	1. Einschluss-kriterien der Studien	2. Identifikation und Auswahl der Studien	3. Datenextraktion und Auswahl der Studien	4. Datensynthese und Ergebnisse	Gesamteinschätzung
Adiamah et al., 2019 [79]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞] [μ]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [f] [†]	Hohes Risiko [◊] [¥]
Dalton et al., 2020 [80]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞] [μ]	Hohes Risiko [f] [‡]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊]
Garg et al., 2018 [81]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f] [μ]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊] [Δ]
Halle-Smith et al., 2022 [46]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [†]	Hohes Risiko [◊]
Jin et al., 2015 [82]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [f]	Hohes Risiko [◊]
Liu et al., 2025 [86]	Hohes Risiko [~]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f] [~]	Hohes Risiko [◊]
Rompen et al., 2023 [83]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Schorn et al., 2020 [84]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [∞]	Hohes Risiko [f]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [◊]
Wang et al., 2017 [85]	Hohes Risiko [*]	Hohes Risiko [∞]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko [f] [‡]	Hohes Risiko [◊]
[*] kein Protokoll, unklar ob Ein-/Ausschluss und weiteres Vorgehen im Vorfeld definiert [~] Protokoll vorhanden, nicht begründete Änderungen im Vorgehen oder erst nach Beendigung des Reviews verfasst [∞] mit angegebener Suchstrategie hohe Wahrscheinlichkeit, dass relevante Studien nicht gefunden [μ] Screening, Extraktion und/oder Bewertung nicht im 4-Augen-Prinzip [‡] keine/unvollständige Risk-of-Bias-Bewertung der Primärstudien, Ergebnisse der RoB-Bewertung nicht dargestellt [f] keine Angabe, welche Studien in Auswertung eingeflossen bzw. ob alle Studien berücksichtigt; nicht alle extrahierten und genutzten Daten verfügbar [†] Heterogenität nicht berücksichtigt bzw. hoch, Ergebnisse nicht robust [◊] methodische Probleme aus der Bewertung in Phase 2 wurden nicht/ungenügend diskutiert [¥] Relevanz der eingeschlossenen Studien nicht betrachtet [Δ] keine ausgeglichene Beschreibung der Ergebnisse					

Tabelle 76: RoB-Bewertungen Reviews Perioperative Medikation (ROBIS-Instrument)

D4 Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie

	1a. War die Zuordnung zu den Gruppen randomisiert?	1b. Waren die Gruppen vergleichbar am Beginn der Studie	2a. Wurden die Gruppen abgesehen von der untersuchten Intervention gleichbehandelt?	2b. Wurden alle Patienten, die in die Studie eingetreten sind, analysiert? Und wurden sie in den Gruppen, in die sie randomisiert wurden, analysiert?	3. Sind die gemessenen Outcomes objektiv oder wurden Patienten und Kliniker verblindet?
Versteijne et al., 2022 (PREOPANC-1 Studie) [87]	ja	Unklar ¹⁷³	ja	ja	nein
Janssen et al., 2025 (PREOPANC-2-Studie) [88]	ja	Unklar ¹⁷⁴	ja	ja	nein

Tabelle 77: RoB-Bewertungen RCTs Adjuvant und neoadjuvant (CEBM-Instrument)

¹⁷³ Unterschiede: Interventionsgruppe mehr Patienten mit WHO-Performance Status 0, weniger Patienten mit Regional suspekten Lymphknoten (siehe Tabelle 1 in Versteijne_2020)–Keine Angaben zur statistischen Signifikanz der Unterschiede

¹⁷⁴ Unterschiede: Interventionsgruppe mehr Patienten jünger als 65 Jahre, mit niedrigerem CA19-9 und kleineren Tumoren–Keine Angabe zur statistischen Signifikanz der Unterschiede

D5 Palliative Therapie

D5.1 BRCA-Mutation

D5.1.1 Systematische Reviews

	Phase 2				Phase 3
	1. Einschluss-kriterien der Studien	2. Identifikation und Auswahl der Studien	3. Datenextraktion und Auswahl der Studien	4. Datensynthese und Ergebnisse	Gesamteinschätzung
Astiazaran-Symonds et al., 2021 [96]	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Casolino et al., 2021 [97]	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
Ding et al., 2022 [101]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko
Hu et al., 2023 [99]	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Limijadi et al., 2024 [100]	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Paiella et al., 2023 [105]	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Shao et al., 2022 [98]	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
[*] kein Protokoll, unklar ob Ein-/Ausschluss und weiteres Vorgehen im Vorfeld definiert [~] Protokoll vorhanden, nicht begründete Änderungen im Vorgehen oder erst nach Beendigung des Reviews verfasst [#] Einschlusskriterien nicht angemessen [∞] mit angegebener Suchstrategie hohe Wahrscheinlichkeit, dass relevante Studien nicht gefunden [μ] Screening, Extraktion und/oder Bewertung nicht im 4-Augen-Prinzip [‡] keine/unvollständige Risk-of-Bias-Bewertung der Primärstudien, Ergebnisse der RoB-Bewertung nicht dargestellt [f] keine Angabe, welche Studien in Auswertung eingeflossen bzw. ob alle Studien berücksichtigt; nicht alle extrahierten und genutzten Daten verfügbar [†] Heterogenität nicht berücksichtigt bzw. hoch, Ergebnisse nicht robust [◊] methodische Probleme aus der Bewertung in Phase 2 wurden nicht/ungenügend diskutiert [¥] Relevanz der eingeschlossenen Studien nicht betrachtet [Δ] keine ausgeglichene Beschreibung der Ergebnisse					

Tabelle 78: RoB-Bewertungen Reviews BRCA-Mutation (ROBIS-Instrument)

D5.1.2 Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)

	1a. War die Zuordnung zu den Gruppen randomisiert?	1b. Waren die Gruppen vergleichbar am Beginn der Studie	2a. Wurden die Gruppen abgesehen von der untersuchten Intervention gleichbehandelt?	2b. Wurden alle Patienten, die in die Studie eingetreten sind, analysiert? Und wurden sie in den Gruppen, in die sie randomisiert wurden, analysiert?	3. Sind die gemessenen Outcomes objektiv oder wurden Patienten und Kliniker verblindet?
POLO-Studie [102, 104, 106]	ja	Unklar [∞]	ja	ja	ja
O'Reilly et al., 2020 [103]	Unklar [*]	Unklar [∞]	ja	ja	ja
[*] Randomisierungsverfahren nicht beschrieben [∞] wegen fehlender Informationen, unklar ob Unterschieden zwischen den Gruppen bei Beginn der Studie statistisch signifikant					

Tabelle 79: RoB-Bewertungen RCTs BRCA-Mutation (CEBM-Instrument)

D5.2 Tumor Treating Fields (TTF)

	1a. War die Zuordnung zu den Gruppen randomisiert?	1b. Waren die Gruppen vergleichbar am Beginn der Studie	2a. Wurden die Gruppen abgesehen von der untersuchten Intervention gleichbehandelt?	2b. Wurden alle Patienten, die in die Studie eingetreten sind, analysiert? Und wurden sie in den Gruppen, in die sie randomisiert wurden, analysiert?	3. Sind die gemessenen Outcomes objektiv oder wurden Patienten und Kliniker verblindet?
Babiker et al., 2025 (PANOVA-3 Studie) [89]	ja	Unklar [∞]	ja	Unklar [#]	Nein [μ]
[∞] wegen fehlender Informationen, unklar ob Unterschieden zwischen den Gruppen bei Beginn der Studie statistisch signifikant [#] in modifizierter Intention-to-treat Analyse signifikanter Anteil Patienten ausgeschieden [μ] keine Verblindung, Messung der Endpunkte nicht standardisiert über alle Zentren, Variabilität in der Messung					

Tabelle 80: RoB-Bewertungen RCTs Tumor Treating Fields (CEBM-Instrument)

D5.3 Chemotherapie

D5.3.1 Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)

	1a. War die Zuordnung zu den Gruppen randomisiert?	1b. Waren die Gruppen vergleichbar am Beginn der Studie	2a. Wurden die Gruppen abgesehen von der untersuchten Intervention gleichbehandelt?	2b. Wurden alle Patienten, die in die Studie eingetreten sind, analysiert? Und wurden sie in den Gruppen, in die sie randomisiert wurden, analysiert?	3. Sind die gemessenen Outcomes objektiv oder wurden Patienten und Kliniker verblindet?
Carrato et al., 2024 [90]	ja	Unklar [∞]	ja	ja	ja
De la Fouchardiere et al., 2024 [91]	ja	ja	ja	ja	ja
Fietkau et al., 2025 [92]	ja	Nein [~]	ja	ja	ja
[∞] wegen fehlender Informationen, unklar ob Unterschieden zwischen den Gruppen bei Beginn der Studie statistisch signifikant [~] statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei Beginn der Studie					

Tabelle 81: RoB-Bewertungen RCTs Chemotherapie (CEBM-Instrument)

D5.3.2 Kohortenstudien

	Selektion				Vergleichbarkeit	Endpunkterfassung			Gesamt
	Repräsentativität der Kohorte	Auswahl der nicht-exponierten Kohorte	Feststellung der Exposition	Darstellung, dass Endpunkt nicht Präsent beim Start der Studie	Vergleichbarkeit der Kohorten	Messung der Endpunkte	Follow-up zeitlich ausreichend	Follow-up adäquat	(Abwertung bei NOS ≤ 6/9)
Coston et al., 2023 [93]	- [∞]	*	*	*	- [~]	*	*	- [μ]	5/9
Fokahori et al., 2023 [94]	- [∞]	*	*	*	**	*	*	*	8/9
Sütcüoglu et al., 2023 [95]	- [∞]	*	*	*	**	*	*	- [μ]	7/9
[∞] selektiertes Patientenkollektiv, nicht repräsentativ [~] keine Adjustierung [μ] keine Angaben zum Follow-up									

Tabelle 82: RoB-Bewertungen Kohortenstudien Chemotherapie (NOS)

D6 Supportive Therapie

	Phase 2				Phase 3
	1. Einschluss-kriterien der Studien	2. Identifikation und Auswahl der Studien	3. Datenextraktion und Auswahl der Studien	4. Datensynthese und Ergebnisse	Gesamteinschätzung
Anwar et al., 2023 [109]	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Chen et al., 2024 [112]	Hohes Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Chuang et al., 2022 [110]	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
Daniels et al., 2020 [114]	Hohes Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Disalvo et al., 2025 [115]	Hohes Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Disalvo et al., 2023 [108]	Hohes Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Hamaker et al., 2022 [107]	Hohes Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
He et al., 2024 [111]	Hohes Risiko	Unklares Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Horiuchi et al., 2024 [117]	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Unklares Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Ng et al., 2024 [118]	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Rostoft et al., 2021 [116]	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Thillainadesan et al., 2020 [113]	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
[*] kein Protokoll, unklar ob Ein-/Ausschluss und weiteres Vorgehen im Vorfeld definiert [~] Protokoll vorhanden, nicht begründete Änderungen im Vorgehen oder erst nach Beendigung des Reviews verfasst [#] Einschlusskriterien nicht angemessen [∞] mit angegebener Suchstrategie hohe Wahrscheinlichkeit, dass relevante Studien nicht gefunden [μ] Screening, Extraktion und/oder Bewertung nicht im 4-Augen-Prinzip [‡] keine/unvollständige Risk-of-Bias-Bewertung der Primärstudien, Ergebnisse der RoB-Bewertung nicht dargestellt [f] keine Angabe, welche Studien in Auswertung eingeflossen bzw. ob alle Studien berücksichtigt; nicht alle extrahierten und genutzten Daten verfügbar [†] Heterogenität nicht berücksichtigt bzw. hoch, Ergebnisse nicht robust [◊] methodische Probleme aus der Bewertung in Phase 2 wurden nicht/ungenügend diskutiert [¥] Relevanz der eingeschlossenen Studien nicht betrachtet [Δ] keine ausgeglichene Beschreibung der Ergebnisse					

Tabelle 83: RoB-Bewertungen Reviews Geriatrisches Assessment (ROBIS-Instrument)

Anhang E Übersicht der in den Reviews enthaltenen Studien

E1: Chirurgie

E1.1 Rekonstruktionsverfahren

E1.1.1 Pankreatikojejunostomie (PJ) vs. Pankreatikogastrostomie (PG)

	Hallet et al., 2015 [47]	Liu et al., 2015 [49]	Menahem et al., 2015 [51]	Que et al., 2015 [55]	Zhang et al., 2015 [59]	Zhou et al., 2015 [60]	Crippa et al., 2016 [43]	Guerrini et al., 2016 [45]	Qin et al., 2016 [54]	Cheng et al., 2017 [42]	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Ricci et al., 2017 [56]	Daamen et al., 2018 [44]	Lyu et al., 2018 [50]	Jin et al., 2019 [48]	Wang et al., 2021 [58]	Halle-Smith et al., 2022 [46]	Salman et al., 2024 [57]	Montorsi et al., 2025 [52]
Andrianello et al. JAMA Surg 2020																		X	X
Aranha et al. Journal of Gastrointestinal Surgery 2003																		X	
Arnaud et al. European Journal of Surgery 1999																		X	
Bassi et al. Ann Surg 2008							X	X							X				
Bassi et al. Surgery 2005		X	X	X	X	X			X	X	X				X	X	X	X	
Berger et al. J Am Coll Surg 2009																			
Duffas et al. Am J Surg 2005		X	X		X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	
Ecker et al. Annals of Surgery 2018																		X	
Eguchi et al. Langenbecks Arch Surg. 2020																			X
El Nakeeb et al. HPB. 2014				X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
El Nakeeb et al. World Journal of Surgery 2013																		X	
Fawzy et al. Egypt J Surg. 2022																			
Fernández-Cruz et al. Ann Surg 2008	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X	
Figueras et al. Br J Surg 2013	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Grendar et al. Can J Surg Apr 2015							X		X	X	X	X			X	X	X	X	
Grendar et al. HPB 2014														X					
Haddad et al. HPB (Oxford) 2009																		X	
Hayama et al. BMC Surgery 2020																		X	

	Hallet et al., 2015 [47]	Liu et al., 2015 [49]	Menahem et al., 2015 [51]	Que et al., 2015 [55]	Zhang et al., 2015 [59]	Zhou et al., 2015 [60]	Crippa et al., 2016 [43]	Guerrini et al., 2016 [45]	Qin et al., 2016 [54]	Cheng et al., 2017 [42]	Perivoliotis et al., 2017 [53]	Ricci et al., 2017 [56]	Daamen et al., 2018 [44]	Lyu et al., 2018 [50]	Jin et al., 2019 [48]	Wang et al., 2021 [58]	Halle-Smith et al., 2022 [46]	Salman et al., 2024 [57]	Montorsi et al., 2025 [52]
Heeger et al. The Surgeon 2013																		X	
Jin et al. BMC Surgery 2020																		X	
Ke et al. Surgery. 2013																			
Keck et al. Ann Surg Jul 2015							X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Klein et al. Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International 2012																		X	
Kostov et al. Eurasian J Med 2017																		X	
Marino et al. Journal of Clinical Medicine 2021																		X	
Musiewicz et al. Asian Journal of Surgery 2022																		X	
Niedergethmann et al. World Journal of Surgery 2010																		X	
Pan et al. World Journal of Surgical Oncology 2018																		X	
Petrova et al. Surgery 2021																		X	
Reddy et al. International Surgery Journal 2021																		X	
Roeyen et al. HPB (Oxford) 2016																		X	
Takano et al. British Journal of Surgery 2000																		X	
Tani et al. Br J Surg. 2014																			
Timme et al. Journal of the American College of Surgeons 2021																		X	
Topal et al. Lancet Oncol. 2013															X	X		X	
Topal et al. Eur J Surg Oncol 2007	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Tran et al. Ann Surg, 2004				X															
Wang et al. Ann Surg 2019															X				
Wellner et al. Journal of Gastrointestinal Surg 2009																		X	
Wellner et al. J Gastrointest Surg 2012													X		X	X	X	X	X
Wenger et al. Chirurg (German), 1999	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X			X		
Williamsson et al. World Journal of Surgery 2020																		X	
Yeo et al. Ann Surg 1995															X	X		X	
Xu et al. Am. J. Surg. 2015		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								
Zimmitti et al. Updates Surg 2022																		X	

Tabelle 84: Übersicht in Reviews eingeschlossene Studien PJ vs. PD

E1.1.2 Braun'sche Fußpunktanastomose

	Huang et al., 2015 [61]	Xu et al., 2015 [63]	Zhou et al., 2018 [64]	Schorn et al., 2019 [62]	Halle-Smith et al., 2022 [46]
Cordesmeier et al. J Gastrointest Surg 2014		X	X	X	
Fujieda et al. Dig Surg 2017			X	X	
Hochwald et al. J. Surg. Oncol. 2010	X	X	X	X	
Hu et al. World J Gastroenterol 2016				X	
Hwang et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016			X	X	X
Kakaei et al. Can J Surg 2015			X	X	X
Li et al. Chin J Surg. 2009		X			
Liu et al. ANZ J Surg 2016				X	
Liu et al. ANZ J Surg. 2014		X			
Meng et al. World J. Gastroenterol. 2015	X		X	X	
Nikfarjam et al. JOP 2012	X	X	X	X	
Wang et al. J. Surg. Res. 2014	X	X	X	X	
Wang et al. J Clin Res. 2006		X			
Watanabe et al. Am. J. Surg. 2015	X	X	X	X	
Xu et al. Am. J. Surg. 2015	X	X	X	X	
Zhang et al. Medicine (Baltimore) 2014	X	X	X	X	

Tabelle 85: Übersicht in Reviews eingeschlossene Studien Braun'sche Fußpunktanastomose

E1.1.3 Pylorus-resezierende (prPD) vs. Pylorus-erhaltende Pankreatoduodenektomie (ppPD)

	Chen et al., 2015 [65]	Huang et al., 2015 [66]	Zhou et al., 2015 [71]	Hüttner et al., 2016 [67]	Klaiber et al., 2018 [68]	Li et al., 2019 [69]	Rebello et al., 2024 [70]
Akizuki et al. J Gastrointest Surg 2008		X	X		X		X
Arango et al. J Gastrointest Surg. 2021							X
Bilgiç et al. Pancreas. 2022							X

	Chen et al., 2015 [65]	Huang et al., 2015 [66]	Zhou et al., 2015 [71]	Hüttner et al., 2016 [67]	Klaiber et al., 2018 [68]	Li et al., 2019 [69]	Rebello et al., 2024 [70]
Bloechle et al. Dtsch Gesellschaft Chir (German), 1999	X			X		X	
Busquets et al. Langenbecks Arch Surg. 2022							X
Cai et al. BMC Surg. 2020							X
Fujii et al. Ann Surg Oncol 2012		X	X		X		X
Hackert et al. Ann Surg 2017					X	X	X
Hackert et al. Am J Surg 2013			X		X		X
Hayashibe et al. J Surg Oncol 2007		X	X		X		X
Kawai et al. Ann Surg, 2011	X	X	X		X	X	X
Kurahara et al. J Surg Oncol 2010		X	X		X		X
Lee et al. Asian J Surg. 2021							X
Lin et al. British Journal of Surgery 1999				X			
Lin et al. Hepatogastroenterology, 2005	X			X		X	
Matsumoto et al. J Surg Oncol, 2014	X	X	X		X	X	X
Nanashima et al. Hepatogastroenterology 2013		X	X		X		X
Oida et al. Hepatogastroenterology 2011		X	X		X		
Paquet et al. Chir Gastroenterol (German), 1998	X			X		X	
Seiler et al. Br J Surg, 2005	X			X		X	
Srinarmwong et al. J Med Assoc Thai, 2008	X			X		X	
Taher et al. Mymensingh Med J 2015				X		X	
Tran et al. Ann Surg, 2004	X			X		X	
Wenger et al. Chirurg (German), 1999	X			X		X	
Zhao et al. Oncol Lett. 2018							X
Zhou et al. HPB (Oxford) 2015					X		X

Tabelle 86: Übersicht in Reviews eingeschlossene Studien prPD vs. ppPD

E1.2 Ligamentum Teres Patch

	Mussle et al., 2017	Andreasi et al., 2020 [74]	Nour et al., 2022 [78]	Hang et al., 2024 [72]
Abe et al. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2009	X			
Choi et al. Arch Surg 2012		X		
Kapoor et al. JOP 2016		X		
Matsuda et al. HepatoGastroenterology 2012		X	X	
Meng et al. BMC Surg 2021			X	X
Mussle et al. J Surg Res 2017	(X)*	X		X
Müssle et al. Trials 2018			X	
Okada et al. World J Surg 2020			X	X
Ray et al. J Visc Surg. 2016	X			
Rosso et al. World J Surg 2012		X		
Sakamoto et al. J Am Coll Surg. 2007	X			
Shah et al. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2015		X		X
Tani et al. Surgery 2012		X		
Tokyo et al. Surgery 2012			X	
Welsch et al. Br J Surg 2021			X	X
Xenaki et al. JOP 2017		X		
Xu et al. Chin J Canc Res 2014	X	X	X	X
* Primärstudie und Systematisches Review, Primärstudie in anderen Reviews zitiert				

Tabelle 87: Übersicht in Reviews eingeschlossene Studien Ligamentum teres patch

E1.3 Perioperative Medikation

	Jin et al., 2015 [82]	Wang et al., 2017 [85]	Garg et al., 2018 [81]	Adiamah et al., 2019 [79]	Dalton et al., 2020 [80]	Schorn et al., 2020 [84]	Halle-Smith et al., 2022 [46]	Rompen et al., 2023 [83]	Liu et al., 2025 [86]
Allen et al. N Engl J Med 2014	X			X	X	X		X	
Antila et al. Pancreatology 2019								X	
Beguiristain et al. Rev Esp Enferm Dig 1995	X							X	
Belyaev et al. Scand J Surg 2013							X	X	

	Jin et al., 2015 [82]	Wang et al., 2017 [85]	Garg et al., 2018 [81]	Adiamah et al., 2019 [79]	Dalton et al., 2020 [80]	Schorn et al., 2020 [84]	Halle-Smith et al., 2022 [46]	Rompen et al., 2023 [83]	Liu et al., 2025 [86]
Bonora et al. Chir. Ital. 2001								X	
Briceño Delgado et al. Rev Esp Enferm Dig 1998	X								
Buccoliero et al. Minerva Chir 1992	X							X	
Buchler et al. Am. J. Surg. 1992								X	
Cao et al. J. Gastroenterol. 2021								X	
Chen et al. Ann Surg. 2024									X
Closset et al. Hepatogastroenterology 2008								X	
Dominguez-Rosado et al. J Am Coll Surg. 2018					X				
El Nakeeb et al. Hepatobiliary Pancreat Dis. Int. 2018						X		X	
Elliott et al. HPB. 2018					X				
Falconi et al. Dig. Liver Dis. 2002								X	
Fernandez-Cruz et al. HPB 2013	X	X	X	X		X	X	X	
Fiess et al. Digestion 1994		X							
Friess et al. Br J Surg 1995		X						X	
Gouillat et al. Br J Surg 2001	X			X		X	X	X	
Hesse et al. World J Surg 2005	X	X	X	X		X		X	
Kant et al. Ann Hepato-Biliary-Pancreatic Surg. 2024									X
Katsourakis et al. Clin Exp Gastroenterol 2010				X				X	
Katsourakis et al. Pancreas 2013									
Klempa et al. Chirurg 1991	X					X		X	
Kollmar et al. Eur J Surg Oncol 2008	X	X	X	X		X	X	X	
Kunstman et al. J Am Coll Surg. 2019					X				
Kurumboor et al. HPB (Oxford) 2012	X								
Kurumboor et al. J Gastrointest Surg 2015		X	X	X		X	X	X	
Laaninen et al. Ann Surg. 2016								X	X
Lange et al. Surgery 1992								X	
Lowy et al. Ann Surg 1997	X	X	X			X	X	X	
Montorsi et al. Surgery 1995	X	X	X			X		X	
Newhook et al. Ann Surg Oncol. 2020									X
Pederzoli et al. Br J Surg 1994		X						X	
Prakash et al. Ihpba World Congress; 2012		X							
Sandini et al. Ann Surg Oncol. 2018									X
Sarr J Am Coll Surg 2003				X				X	
Shan et al. World J Surg 2003	X							X	

	Jin et al., 2015 [82]	Wang et al., 2017 [85]	Garg et al., 2018 [81]	Adiamah et al., 2019 [79]	Dalton et al., 2020 [80]	Schorn et al., 2020 [84]	Halle-Smith et al., 2022 [46]	Rompen et al., 2023 [83]	Liu et al., 2025 [86]
Shan et al. World J Surg 2005				X		X			
Suc et al. Arch Surg 2004	X	X	X	X		X		X	
Tulassay et al. Acta Biomed. Ateneo Parmense 1993								X	
Uemura et al. J Surg Oncol 2008							X		
Wang et al. Hepatogastroenterology 2013				X				X	
Yeo et al. Ann Surg 2000	X	X	X	X		X	X	X	
You et al. Asian J Surg 2019							X	X	
Young et al. HPB. 2018					X				
Zhang et al. Medicine (Baltimore) 2016							X		

Tabelle 88: Übersicht in Reviews eingeschlossene Studien Perioperative Medikation

E2: Palliative Therapie

	Astiazaran-Symonds et al., 2021 [96]	Casolino et al., 2021 [97]	Ding et al., 2022 [101]	Shao et al., 2022 [98]	Hu et al., 2023 [99]	Paiella et al., 2023 [105]	Limijadi et al., 2024 [100]
Aguirre et al: Cancer Discov 2018		X				X	
Alimirzaie et al. Arch Iran Med. 2018	X	X				X	
Aung et al: Clin Cancer Res 2018		X				X	
Axilbund et al. Cancer Biol Ther. 2009	X	X				X	
Bailey et al. Nature 2016		X					
Bannon et al. Cancer Prev Res (Phila). 2018						X	
Bertelsen et al: NPJ Genom Med 2019		X				X	
Blair et al. J Am Coll Surg. 2018	X				X		
Brand et al. Cancer. 2018	X	X				X	
Cancer Genome Atlas Research Network. Cancer Cell 2017		X					
Catts et al: Ann Surg Oncol 2016		X					X
Cerami et al: Cancer Discov 2012		X					
Chaffee et al. Genet Med. 2018	X			X		X	X
Chang et al. Pancreas 2021					X		
Cheng et al. International Journal of Cancer, 2017				X			
Chittenden et al. JCO Oncol Pract. 2021						X	
Cho et al. Pancreas 2008		X				X	
Connor et al. JAMA Oncol 2017		X				X	
Cremin et al. Cancer Med. 2020	X					X	
Earl et al. EBioMedicine. 2020	X	X				X	
Emelyanova et al. Ther Adv Med Oncol 2022					X		
Ferrone et al. J Clin Oncol. 2009	X	X					
Figer et al. Br J Cancer 2001		X					
Fountzilas et al. Cancers (Basel). 2021						X	
Ghiorzo et al. Fam Cancer 2012		X				X	
Gleeson et al. Oncotarget 2016		X					
Goggins et al. Cancer Res 1996		X					
Golan et al. J Clin Oncol. 2020	X					X	
Golan et al. Annals of oncology 2019		X					
Golan T et al. Br J Cancer 2017					X		
Goldstein et al. Clin Cancer Res 2020		X				X	
Grant et al. Gastroenterology. 2015	X	X		X			
Grant et al. Gastroenterology. 2018	X						
Hahn et al. J Natl Cancer Inst 2003		X				X	
Hata et al. Ann Gastroenterol Surg. 2021						X	

	Astiazaran-Symonds et al., 2021 [96]	Casolino et al., 2021 [97]	Ding et al., 2022 [101]	Shao et al., 2022 [98]	Hu et al., 2023 [99]	Patella et al., 2023 [105]	Limijadi et al., 2024 [100]
Heeke et al. JCO precision oncology 2018		X					
Holter et al. J Clin Oncol. 2015	X	X					
Hu et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016	X						
Hu et al. JCO Precis Oncol. 2018	X						
Hu et al. JAMA. 2018	X	X		X		X	X
Kondo et al. Oncotarget 2018		X				X	
Krepline et al. HPB (Oxford). 2020	X					X	
Lal et al. Cancer Res 2000		X					
Lawniczak et al. Pol Arch Med Wewn 2008		X				X	
Lee et al. Invest New Drugs. 2018	X						
Lener Marcin et al. Cancer Research and Treatment: 2017							X
Li et al. Front Pharmacol. 2021			X				
Lowery et al. J Natl Cancer Inst. 2018	X	X		X		X	
Lucas et al. Clin Cancer Res. 2013	X			X			
Lucas et al. Cancer. 2014	X	X				X	
Macklin et al. Front Oncol 2018		X				X	
McIntyre et al. Cancer. 2020						X	
Mizukami et al. EBioMedicine. 2020						X	
Murphy et al. Cancer Res 2002		X				X	
Ohmoto et al. Pancreas. 2016	X					X	
Ozcelik et al. Nat Genet 1997		X					
Palacio et al. J Gastrointest Oncol 2019		X				X	
Park et al. Clin Cancer Res. 2020						X	
Pishvaian et al. JCO Precision Oncology 2019		X					
Puccini et al. Cancers (Basel). 2022							X
Real et al. Gut 2002		X				X	
Reiss et al. JCO Precis Oncol 2018					X		
Roberts et al. Cancer Discov. 2016	X	X					
Roberts et al. Cancer Discov. 2012						X	
Saldia et al. Canc Prev Res. 2019				X			
Salo-Mullen et al. Cancer. 2015	X	X					
Sausen et al. Nat Commun 2015		X					
Schwartz et al. Clin Genet. 2019	X	X					
Sehdev et al. Clin Cancer Res 2018		X				X	
Shahda et al. JCO Precision Oncology 2018		X				X	
Shindo et al. J Clin Oncol. 2017	X	X				X	
Shui et al. J Transl Med. 2021						X	
Singhi et al. Gastroenterology 2019		X					
Slater et al. Clin Genet 2010		X					

	Astiazaran-Symonds et al., 2021 [96]	Casolino et al., 2021 [97]	Ding et al., 2022 [101]	Shao et al., 2022 [98]	Hu et al., 2023 [99]	Paiella et al., 2023 [105]	Limijadi et al., 2024 [100]
Slavin et al. Fam Cancer. 2018	X	X				X	
Smith et al. JCO Precision Oncology 2018		X				X	
Stadler et al. Canc Genet 2010				X			
Takai et al. Ann Surg. 2022						X	
Takai et al. Oncotarget. 2016	X	X				X	X
Takeuchi et al. Sci Rep 2018		X				X	
Toss et al. Cancers (Basel). 2019							X
Tuli et al. EBioMedicine 2019		X					
Uson Jr et al. Clin Transl Gastroenterol. 2021						X	
Varghese et al. J Natl Cancer Inst. 2021						X	
Vietri et al. Genes (Basel). 2022							X
Waddell et al. Nature 2015		X					
Walker et al. Oncologist. 2021						X	
Wieme et al. Cancers (Basel). 2021						X	
Witkiewicz et al. Nat Commun 2015		X					
Wu et al. J Natl Compr Canc Netw. 2020			X				
Yin et al. JAMA Netw Open. 2022						X	
Yu et al. JCO Precis Oncol 2019					X		
Yurgelun et al. Genet Med. 2019	X	X		X		X	
Zhan et al. Cancer Manag Res. 2020			X				
Zhen et al. Genet Med 2015		X		X		X	X
Zimmermann et al. Front Oncol. 2021						X	

Tabelle 89: Übersicht in Reviews eingeschlossene Studien BRCA-Mutation

E3: Supportive Therapie

	Anwar et al., 2023 [109]	Chen et al., 2024 [112]	Chuang et al., 2022 [110]	Daniels et al., 2020 [114]	Disalvo et al., 2025 [115]	Disalvo et al., 2023 [108]	Hamaker et al., 2022 [107]	He et al., 2024 [111]	Horiuchi et al., 2024 [117]	Ng et al., 2024 [118]	Rostoft et al., 2021 [116]	Thillainadesan et al., 2020 [113]
Alexander et al. J Am Geriatr Soc 2018							X	Umbrella-Review (blau markierte Reviews enthalten)				
Aliamus et al. Rev Mal Respir 2011							X					
Almugbel Geriatr. Oncol. 2021							X					
Andreozzi et al. J Am Geriatr Soc 2011							X					
Anic et al. Arch. Gynecol. Obstet. 2022									X			
Aparicio et al. Crit Rev Oncol Hematol 2011							X					
Bastos-Oreiro et al. Hematol Oncol 2017							X					
Benjamin et al. J Gastrointest Surg 2017											X	
Blanco et al. J Community Supportive Oncology 2016							X					
Bossi et al. Ann Oncol 2021							X					
Boulaheiss et al. J Clin Oncol 2016							X					
Bruijnen et al. J. Geriatr. Oncol. 2021									X			
Bugat et al. J Nutr Health Aging 2013							X					
Caillet et al. J Clin Oncol 2011							X					
Chaïbi et al. Crit Rev Oncol Hematol 2011							X					
Chapman et al. J Geriatric Oncol 2014							X					
Corre et al. J Clin Oncol 2016			X			X	X			X		
Dale et al. Ann Surg 2014											X	
de la Fuente et al. HPB 2011											X	
Decoster et al. J Geriatric Oncol 2013							X					
Derman et al. Blood Adv 2019							X					
Dougoud Chauvin et al. J Geriatric Oncol 2019							X					
DuMontier et al. Haematologica. 2022	X						X					
Extermann et al. Crit Rev Oncol Hematol 2004							X					
Fagard et al. J. Geriatr. Oncol. 2017									X			
Festen et al. J Geriatric Oncol 2019							X					
Fletcher et al. Asia Pac J Clin Oncol 2017							X					
Frennet et al. Eur Geriatric Med 2011							X					
Garric et al. Eur J Haematol 2021							X					
Giger et al. Eur Geriatric Med 2020							X					
Girre et al. J Gerontol-Series A Biol Sci Med Sci 2008							X					
Gunaydin et al. J Clin Oncol 2018							X					
Handforth et al. Support Care Cancer 2019							X					
Hempenius et al. PLoS One. 2016	X				X		X			X		X
Hempenius et al. PLoS One. 2013	X	X		X	X		X					X
Ho et al. Surg Prac 2017							X					

	Anwar et al., 2023 [109]	Chen et al., 2024 [112]	Chuang et al., 2022 [110]	Daniels et al., 2020 [114]	Disalvo et al., 2025 [115]	Disalvo et al., 2023 [108]	Hamaker et al., 2022 [107]	He et al., 2024 [111]	Horiuchi et al., 2024 [117]	Ng et al., 2024 [118]	Rostoft et al., 2021 [116]	Thillainadesan et al., 2020 [113]
Horgan et al. Am J Clin Oncol: Cancer Clinical Trials 2012							X					
Huillard et al. J Clin Oncol 2014							X					
Hurria et al. J Am Geriatr Soc 2007							X					
Indrakusuma et al. Eur J Surg Oncol 2015				X								
Jeppesen et al. J Geriatr Oncol. 2018	X									X		
Jolly et al. Oncologist 2020	X						X					
Kalsi et al. Br J Cancer 2015						X	X					
Kenis et al. Ann Oncol 2018							X					
Kenis et al. Ann Oncol 2013							X					
Li et al. JAMA Oncol. 2021	X		X			X	X					
Lola et al. Eur Geriatric Med 2018							X					
Lund et al. Br J Cancer 2021	X		X			X	X			X		
Magnuson et al. Support Care Cancer. 2018	X		X			X	X					
Mak et al. Colorectal Dis 2014							X					
McDonald et al. JAMA Surg 2018				X								
Mertens et al. Ann Oncol 2017							X					
Mohile et al. Lancet. 2021	X		X			X	X					
Mohile et al. JAMA Oncol. 2020	X						X					
Molga et al. Blood. 2018							X					
Nadaraja et al. J Geriatr Oncol. 2020	X		X			X	X					
Ngo-Huang et al. Cancer Med 2019											X	
Niemelainen et al. Color. Dis. 2021									X			
Nipp et al. J Natl Compr Canc Netw. 2020	X									X		
Nipp et al. J Geriatr Oncol. 2022	X				X							
Nishijima et al. Eur. J. Surg. Oncol. 2021									X			
Odetto et al. Int J Gynecol Cancer 2016							X					
Ommundsen et al. Colorectal Dis 2018	X	X		X			X					X
Ørum et al. J Geriatr Oncol 2021						X	X					
Ørum et al. Eur J Cancer 2019							X					
Palicio et al. Eur Geriatric Med 2017							X					
Paillaud et al. Cancers (Basel). 2022	X											
Park et al. J. Geriatr. Oncol. 2022									X			
Pattinson et al. Eur Geriatric Med 2016							X					
Penning et al. PLoS One 2022									X			
Plana et al. Ann Oncol 2020							X					
Puts et al. Support Care Cancer. 2018	X					X	X			X		
Puts et al. J Clin Oncol. 2023	X									X		

	Anwar et al., 2023 [109]	Chen et al., 2024 [112]	Chuang et al., 2022 [110]	Daniels et al., 2020 [114]	Disalvo et al., 2025 [115]	Disalvo et al., 2023 [108]	Hamaker et al., 2022 [107]	He et al., 2024 [111]	Horiuchi et al., 2024 [117]	Ng et al., 2024 [118]	Rostoft et al., 2021 [116]	Thillainadesan et al., 2020 [113]
Rao et al. J Gerontol-Series A Biol Sci Med Sci 2005							X					
Santos et al. J Clin Oncol 2021							X					
Sattar et al. J Geriatr Oncol. 2019	X						X					
Schiphorst et al. Eur J Cancer Care 2016							X					
Schulkes et al. Lung. 2017							X					
Shahrokni et al. JAMA Netw Open 2020					X							
Singh et al. Eur Geriatric Med 2015							X					
Soo et al. Lancet Healthy Longev. 2022	X					X				X		
Soo et al. J Clin Oncol 2020							X					
Souwer et al. J. Geriatr. Oncol. 2018									X			
Sugimachi et al. Anticancer Res 2019											X	
Tamura et al. World J. Surg. 2021									X			
Traunero et al. J. Clin. Med. 2022									X			
van der Vlies et al. J Geriatric Oncol 2020							X					
Wang et al. Ann Oncol 2018							X					
Weltermann Onkologie 2011							X					
Yajima et al. J. Geriatr. Oncol. 2022									X			

Tabelle 90: Übersicht in Reviews eingeschlossene Studien Geriatisches Assessment

Literatur

1. Bosetti C., Santucci C., Gallus S., Martinetti M., La Vecchia C.: **Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019.** *Annals of Oncology* 2020, 31(5):558-568.
2. Sun Jinjin, Li Yanxun, Liu Lili, Jiang Zhijia, Liu Geng: **Aspirin use and pancreatic cancer risk: A systematic review of observational studies.** *Medicine* 2019, 98(51):e18033.
3. Wu D., Zhou B., Yang J., Qiu F. B., Hu S. Y., Zhan H. X.: **Can aspirin use reduce the risk of pancreatic cancer: An updated systematic review and meta-analysis.** *Journal of Pancreatology* 2020, 3(4):201-210.
4. Petrelli Fausto, Ghidini Michele, Ghidini Antonio, Perego Gianluca, Cabiddu Mary, Khakoo Shelize, Oggionni Emanuela, Abeni Chiara, Hahne Jens Claus, Tomasello Gianluca *et al*: **Use of Antibiotics and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies.** *Cancers* 2019, 11(8):14.
5. Shin K., Yang J., Yu Y., Son E., Kim K., Kim Y. H.: **Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and cancer risk: an updated meta-analysis of observational studies.** *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2022, 13(no pagination).
6. Li Yuan-Yuan, Gao Li-Jie, Zhang Yu-Xue, Liu Shu-Juan, Cheng Shuo, Liu Yu-Peng, Jia Cun-Xian: **Bisphosphonates and risk of cancers: a systematic review and meta-analysis.** *British Journal of Cancer* 2020, 123(10):1570-1581.
7. Chen Yixian, Mushashi Fidela, Son Surim, Bhatti Parveen, Dummer Trevor, Murphy Rachel A.: **Diabetes medications and cancer risk associations: a systematic review and meta-analysis of evidence over the past 10 years.** *Scientific Reports* 2023, 13(1):11844.
8. Hidayat Khemayanto, Zhou Ying-Yi, Du Hong-Zhen, Qin Li-Qiang, Shi Bi-Min, Li Zeng-Ning: **A systematic review and meta-analysis of observational studies of the association between the use of incretin-based therapies and the risk of pancreatic cancer.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2023, 32(2):107-125.
9. Cao Chuqing, Yang Shuting, Zhou Zhiguang: **GLP-1 receptor agonists and risk of cancer in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of randomized controlled trials.** *Endocrine* 2019, 66(2):157-165.
10. Muhammed Asif, Thomas Christy, Kalaiselvan Vivekanandan, Undela Krishna: **Risk of pancreatitis and pancreatic carcinoma for anti-diabetic medications: findings from real-world safety data analysis and systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Expert Opinion on Drug Safety* 2023:1-12.
11. Zhang Xuexue, Wang Miaoran, Wang Xujie, Zhu Zhengchuan, Zhang Wantong, Zhou Zhongyang, Tang Wei, Li Qiuyan: **Comparison of New Glucose-Lowering Drugs on the Risk of Pancreatitis in Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis.** *Endocrine Practice* 2022, 28(3):333-341.
12. Zhu Y., Long X., Wang Z., Cheng K., Chen Y., Tang F., Feng W.: **Effects of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risks and rare events: A meta-analysis of randomized clinical trials.** *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2019, 12(8):9670-9687.
13. Hu Jian, Fan Hong-Dan, Gong Jian-Ping, Mao Qing-Song: **The relationship between the use of metformin and the risk of pancreatic cancer in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis.** *BMC Gastroenterology* 2023, 23(1):50.
14. Najafi Farid, Rajati Fatemeh, Sarokhani Diana, Bavandpour Maryam, Moradinazar Mehdi: **The Relationship between Metformin Consumption and Cancer Risk: An Updated Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses.** *Int J Prev Med* 2023, 14:90.
15. Zhang K., Bai P., Dai H., Deng Z.: **Metformin and risk of cancer among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis.** *Primary Care Diabetes* 2021, 15(1):52-58.
16. Tang H., Yang K., Li X., Song Y., Han J.: **Pancreatic safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis.** *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2020, 29(2):161-172.
17. Jang Yeu-Chai, Leung Chi Yan, Huang Hsi-Lan: **Association of Menopausal Hormone Therapy with Risk of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies.** *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2023, 32(1):114-122.
18. Ilic Milena, Milicic Biljana, Ilic Irena: **Association between oral contraceptive use and pancreatic cancer risk: A systematic review and meta-analysis.** *World Journal of Gastroenterology* 2021, 27(20):2643-2656.
19. Alkhushaym Nasser, Albuainain Goot, AbuShaheen Tuqa A., Alshami Mohammed Y., Almutairi Ali S., Sakr Ayman Ahmed, Almuhayshi Ayat S.: **Peptic Ulcer Disease and its Treatments and Risk of Pancreatic Cancer: a Meta-analysis.** *Gulf J Oncolog* 2023, 1(42):61-69.
20. Alkhushaym Nasser, Almutairi Abdulaali R., Althagafi Abdulhamid, Fallatah Saad B., Oh Mok, Martin Jennifer R., Babiker Hani M., McBride Ali, Abraham Ivo: **Exposure to proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis.** *Expert Opinion on Drug Safety* 2020, 19(3):327-334.
21. Hong H. E., Kim A. S., Kim M. R., Ko H. J., Jung M. K.: **Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of pancreatic cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies.** *Cancers* 2020, 12(8):1-14.
22. Laoveeravat P., Thavaraputta S., Vutthikraivit W., Suchartlikitwong S., Mingbunjerdsuk T., Motes A., Nugent K., Rakvit A., Islam E., Islam S.: **Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on the risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis.** *Qjm* 2020, 113(2):100-107.

23. Poly Tahmina Nasrin, Islam Md Mohaimenul, Walther Bruno Andreas, Lin Ming-Chin, Li Yu-Chuan Jack: **Proton Pump Inhibitors Use and the Risk of Pancreatic Cancer: Evidence from Eleven Epidemiological Studies, Comprising 1.5 Million Individuals.** *Cancers* 2022, 14(21):30.
24. Song H. J., Jeon N., Squires P.: **The association between acid-suppressive agent use and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis.** *European Journal of Clinical Pharmacology* 2020, 76(10):1437-1456.
25. Tran Tien Hoang, Myung Seung-Kwon, Trinh Thao Thi Kim: **Proton pump inhibitors and risk of gastrointestinal cancer: A meta-analysis of cohort studies.** *Oncology Letters* 2024, 27(1):28.
26. Zeng Ruijie, Cheng Yunjiu, Luo Dongling, Wang Jinghua, Yang Jun, Jiang Lei, Zhuo Zewei, Guo Kehang, Wu Huihuan, Leung Felix W. *et al*: **Comprehensive analysis of proton pump inhibitors and risk of digestive tract cancers.** *European Journal of Cancer* 2021, 156:190-201.
27. Zhou Wence, Chen Xinlong, Fan Qigang, Yu Haichuan, Jiang Wenkai: **Using proton pump inhibitors increases the risk of hepato-biliary-pancreatic cancer. A systematic review and meta-analysis.** *Frontiers in Pharmacology* 2022, 13:979215.
28. Archibugi Livia, Arcidiacono Paolo Giorgio, Capurso Gabriele: **Statin use is associated to a reduced risk of pancreatic cancer: A meta-analysis.** *Dig Liver Dis* 2019, 51(1):28-37.
29. Karbowska Eryka, Swieczkowski Damian, Gasecka Aleksandra, Pruc Michal, Safiejko Kamil, Ladny Jerzy R., Kopiec Tomasz, Jaguszewski Milosz J., Filipiak Krzysztof J., Rafique Zubaid *et al*: **Statins and the risk of pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of 2,797,186 patients.** *Cardiol J* 2022, 04:04.
30. Ponnala V., Narapaka P. K., Garapati P., Vishwas G., Imam A., Dhingra S.: **Exploring the Association Between Statin Use and the Risk of Pancreatic Cancer: an Updated Meta-analysis of Observational Studies.** *Current Pharmacology Reports* 2023, 9(4):167-176.
31. Song Y., Zhi X., Zhao H., Zhou X., Chen W., Mukaida N., Lin Q., Ji B.: **Meta-analysis of the effect of statin use and pancreatic cancer risk.** *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences* 2019, 28(12):855-867.
32. Boonhat H., Pratama A. P., Lin J. T., Lin R. T.: **Duration-response association between occupational exposure and pancreatic cancer risk: meta-analysis.** *Occup Med (Oxf)* 2023, 73(4):211-218.
33. Sassano M., Collatuzzo G., Teglia F., Boffetta P.: **Occupational exposure to diesel exhausts and liver and pancreatic cancers: a systematic review and meta-analysis.** *European Journal of Epidemiology* 2024.
34. Shao Jiyuan, Fu Pengfei, Wang Shengchun, Cheng Hong, Zhang Xin: **Occupational exposure to silica and risk of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis of cohort studies.** *Int Arch Occup Environ Health* 2024, 97(3):231-251.
35. Korea Committee of the Korean clinical practice guideline for pancreatic cancer; National Cancer Center: **Korean clinical practice guideline for pancreatic cancer 2021: A summary of evidence-based, multi-disciplinary diagnostic and therapeutic approaches1.** *Pancreatolgy* 2021, 21(7):1326-1341.
36. (NICE) National Institute for Health and Care Excellence: **Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management. NICE Guideline NG85.** London: NICE; 2018.
37. Sohal Davendra P. S., Kennedy Erin B., Cinar Pelin, Conroy Thierry, Copur Mehmet S., Crane Christopher H., Garrido-Laguna Ignacio, Lau Michelle W., Johnson Tyler, Krishnamurthi Smitha *et al*: **Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020, 38(27):3217-3230.
38. Stoffel Elena M., McKernin Shannon E., Brand Randall, Canto Marcia, Goggins Michael, Moravek Cassadie, Nagarajan Arun, Petersen Gloria M., Simeone Diane M., Yurgelun Matthew *et al*: **Evaluating Susceptibility to Pancreatic Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2019, 37(2):153-164.
39. Conroy T., Pfeiffer P., Vilgrain V., Lamarca A., Seufferlein T., O'Reilly E. M., Hackert T., Golan T., Prager G., Haustermans K. *et al*: **Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.** *Annals of Oncology* 2023, 34(11):987-1002.
40. (NCCN) National Comprehensive Cancer Network: **Pancreatic Adenocarcinoma. Version 1.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines).** Plymouth Meeting: NCCN; 2024.
41. (NICE) National Institute for Health and Care Excellence: **Suspected cancer: recognition and referral. NICE Guideline NG12.** London: NICE; 2023.
42. Cheng Y., Briarava M., Lai M., Wang X., Tu B., Cheng N., Gong J., Yuan Y., Pilati P., Mocellin S.: **Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, 2017(9):CD012257.
43. Crippa Stefano, Cirocchi Roberto, Randolph Justus, Partelli Stefano, Belfiori Giulio, Piccioli Alessandra, Parisi Amilcare, Falconi Massimo: **Pancreaticojejunostomy is comparable to pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials.** *Langenbeck's archives of surgery* 2016, 401(4):427-437.
44. Daamen Lois A., Smits F. Jasmijn, Besselink Marc G., Busch Olivier R., Borel Rinkes Inne H., van Santvoort Hjalmar C., Molenaar I. Quintus: **A web-based overview, systematic review and meta-analysis of pancreatic anastomosis techniques following pancreatoduodenectomy.** *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2018, 20(9):777-785.
45. Guerrini Gian Piero, Soliani Paolo, D'Amico Giuseppe, Di Benedetto Fabrizio, Negri Marco, Piccoli Micaela, Ruffo Giacomo, Orti-Rodriguez Rafael Jose, Pissanou Theodora, Fusai Giuseppe: **Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy: An Up-to-date Meta-Analysis.** *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research* 2016, 29(3):175-184.

46. Halle-Smith James M., Pande Rupaly, Hall Lewis, Hodson James, Roberts Keith J., Arshad Ali, Connor Saxon, Conlon Kevin C. P., Dickson Euan J., Giovino Francesco *et al*: **Perioperative interventions to reduce pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: meta-analysis.** *The British journal of surgery* 2022, **109**(9):812-821.
47. Hallet Julie, Zih Francis S. W., Deobald Raymond G., Scheer Adena S., Law Calvin H. L., Coburn Natalie G., Karanicolas Paul J.: **The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials.** *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2015, **17**(2):113-122.
48. Jin Yun, Feng Yang-Yang, Qi Xiao-Gang, Hao Geng, Yu Yuan-Quan, Li Jiang-Tao, Peng Shu-You: **Pancreatogastrostomy vs pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: An updated meta-analysis of RCTs and our experience.** *World journal of gastrointestinal surgery* 2019, **11**(7):322-332.
49. Liu Fu-Bao, Chen Jiang-Ming, Geng Wei, Xie Sheng-Xue, Zhao Yi-Jun, Yu Li-Quan, Geng Xiao-Ping: **Pancreaticogastrostomy is associated with significantly less pancreatic fistula than pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials.** *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2015, **17**(2):123-130.
50. Lyu Yunxiao, Li Ting, Cheng Yunxiao, Wang Bin, Chen Liang, Zhao Sicong: **Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy: An Up-to-date Meta-analysis of RCTs Applying the ISGPS (2016) Criteria.** *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques* 2018, **28**(3):139-146.
51. Menahem Benjamin, Guittet Lydia, Mulliri Andrea, Alves Arnaud, Lubrano Jean: **Pancreaticogastrostomy is superior to pancreaticojejunostomy for prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials.** *Annals of surgery* 2015, **261**(5):882-887.
52. Montorsi R. M., Strijbos B. T. M., Stommel M. W. J., Van Laarhoven K., Daams F., Busch O. R., Probst P., Cillo U., Marchegiani G., Besselink M. G.: **Preventing and Treating Delayed Gastric Emptying (DGE) after Pancreatic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.** *Annals of Surgery* 2025:06642.
53. Perivoliotis K., Sioka E., Tatsioni A., Stefanidis I., Zintzaras E., Zacharoulis D.: **Pancreatogastrostomy versus Pancreaticojejunostomy: An Up-to-Date Meta-Analysis of RCTs.** *International journal of surgical oncology* 2017, **2017**:7526494.
54. Qin Han, Luo Lin, Zhu Zexin, Huang Jiwei: **Pancreaticogastrostomy has advantages over pancreaticojejunostomy on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. A meta-analysis of randomized controlled trials.** *International journal of surgery (London, England)* 2016, **36**(Pt A):18-24.
55. Que WeiTao, Fang HongBo, Yan Bing, Li Jie, Guo WenZhi, Zhai WenLong, Zhang ShuiJun: **Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *American journal of surgery* 2015, **209**(6):1074-1082.
56. Ricci Claudio, Casadei Riccardo, Taffurelli Giovanni, Pacilio Carlo Alberto, Beltrami Denis, Minni Francesco: **Is pancreaticogastrostomy safer than pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy? A meta-regression analysis of randomized clinical trials.** *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]* 2017, **17**(5):805-813.
57. Salman Mohamed AbdAlla, Elewa Ahmed, Elsherbiny Mohammed, Tourkey Mohamed, Emechap Evelyn Nkem, Chikukuza Stewart, Salman Ahmed: **Postoperative pancreatic fistula after pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreatic resection, a comparative systematic review and meta-analysis.** *World journal of surgery* 2024, **48**(6):1467-1480.
58. Wang X. X., Yan Y. K., Dong B. L., Li Y., Yang X. J.: **Pancreatic outflow tract reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *World Journal of Surgical Oncology* 2021, **19**(1):203.
59. Zhang Xianbin, Ma Li, Gao Xiaohong, Bao Haidong, Liu Peng, Aziz Ahsen, Wang Zhongyu, Gong Peng: **Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *Surgery today* 2015, **45**(5):585-594.
60. Zhou Yanming, Yu Jianhua, Wu Lupeng, Li Bin: **Meta-analysis of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on occurrences of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy.** *Asian journal of surgery* 2015, **38**(3):155-160.
61. Huang Ming-quan, Li Mou, Mao Jing-yu, Tian Bo-le: **Braun enteroenterostomy reduces delayed gastric emptying: A systematic review and meta-analysis.** *International journal of surgery (London, England)* 2015, **23**(Pt A):75-81.
62. Schorn Stephan, Demir Ihsan Ekin, Vogel Thomas, Schirren Rebekka, Reim Daniel, Wilhelm Dirk, Friess Helmut, Ceyhan Guralp Onur: **Mortality and postoperative complications after different types of surgical reconstruction following pancreaticoduodenectomy-a systematic review with meta-analysis.** *Langenbeck's archives of surgery* 2019, **404**(2):141-157.
63. Xu B., Zhu Y. H., Qian M. P., Shen R. R., Zheng W. Y., Zhang Y. W., Tang W.: **Braun enteroenterostomy following pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis.** *Medicine (United States)* 2015, **94**(32):e1254.

64. Zhou Yanming, Hu Bin, Wei Kongyuan, Si Xiaoying: **Braun anastomosis lowers the incidence of delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis.** *BMC gastroenterology* 2018, 18(1):176.
65. Chen Qi-Jun, He Zhi-Qiang, Yang Yan, Zhang Yu-Shun, Chen Xing-Lin, Yang Hong-Ji, Zhu Shi-Kai, Zhong Ping-Yong, Yang Chong, Wu He-Shui: **Is there comparable morbidity in pylorus-preserving and pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy? A meta-analysis.** *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences=Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban=Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban* 2015, 35(6):793-800.
66. Huang Wei, Xiong Jun-Jie, Wan Mei-Hua, Szatmary Peter, Bharucha Shameena, Gomatos Ilias, Nunes Quentin M., Xia Qing, Sutton Robert, Liu Xu-Bao: **Meta-analysis of subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy vs pylorus preserving pancreaticoduodenectomy.** *World journal of gastroenterology* 2015, 21(20):6361-6373.
67. Huttner F. J., Fitzmaurice C., Schwarzer G., Seiler C. M., Antes G., Buchler M. W., Diener M. K.: **Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, 2016(2):CD006053.
68. Klaiber U., Probst P., Strobel O., Michalski C. W., Dorr-Harim C., Diener M. K., Buchler M. W., Hackert T.: **Meta-analysis of delayed gastric emptying after pylorus-preserving versus pylorus-resecting pancreatoduodenectomy.** *The British journal of surgery* 2018, 105(4):339-349.
69. Li W., Liu X., Yang C., Fu L., Liang P., Zhu J., Guo Q., Li J., Zhao W., Yang B. *et al*: **No increase in delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis of rcts.** *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2019, 12(8):9659-9669.
70. Rebelo Artur, Kresse Randi, Sunami Yoshiaki, Ronellenfitch Ulrich, Kleeff Jorg, Klose Johannes: **How to Reduce Delayed Gastric Emptying After Pancreatoduodenectomy: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis.** *Annals of surgery open : perspectives of surgical history, education, and clinical approaches* 2024, 5(3):e458.
71. Zhou Yanming, Lin Liang, Wu Lupeng, Xu Donghui, Li Bin: **A case-matched comparison and meta-analysis comparing pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for the incidence of postoperative delayed gastric emptying.** *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2015, 17(4):337-343.
72. Hang Kuan, Wei Lijuan, Yi Mingchao, Liu Haoheng, Huang Yang, Zhang Hao, Tan Chunlu, Li Kezhou, Xiong Junjie: **Pediced ligament flaps during pancreatoduodenectomy are associated with reduced hemorrhage from hepatic artery and gastroduodenal artery stump during pancreatoduodenectomy: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis.** *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2024, 26(4):476-485.
73. Welsch Thilo, Mussle Benjamin, Korn Sandra, Sturm Dorothee, Bork Ulrich, Distler Marius, Grahler Xina, Klimova Anna, Trebesius Nicole, Kleespies Axel *et al*: **Pancreatoduodenectomy with or without prophylactic falciform ligament wrap around the hepatic artery for prevention of postpancreatectomy haemorrhage: randomized clinical trial (PANDA trial).** *The British journal of surgery* 2021, 109(1):37-45.
74. Andreasi Valentina, Partelli Stefano, Crippa Stefano, Balzano Gianpaolo, Tamburrino Domenico, Muffatti Francesca, Belfiori Giulio, Cirocchi Roberto, Falconi Massimo: **A systematic review and meta-analysis on the role of omental or falciform ligament wrapping during pancreaticoduodenectomy.** *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2020, 22(9):1227-1239.
75. Hassenpflug Matthias, Hinz Ulf, Strobel Oliver, Volpert Johanna, Knebel Philip, Diener Markus K., Doerr-Harim Colette, Werner Jens, Hackert Thilo, Buchler Markus W.: **Teres Ligament Patch Reduces Relevant Morbidity After Distal Pancreatectomy (the DISCOVER Randomized Controlled Trial).** *Annals of surgery* 2016, 264(5):723-730.
76. Jayaratnam Sisira, Tandup Cherring, Sakaray Yashwant Raj, ChKurdia Kailash, Gupta Ashish, Kaman Lileswar: **Efficacy of the omental roll-up technique in pancreaticojejunostomy to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy.** *Annals of hepato-biliary-pancreatic surgery* 2024, 28(3):358-363.
77. Mussle Benjamin, Wierick Ann, Distler Marius, Weitz Jurgen, Welsch Thilo: **Falciform ligament wrap for prevention of gastroduodenal artery bleed after pancreatoduodenectomy.** *The Journal of surgical research* 2017, 207:215-222.
78. Nour Hussameldin M., Peristeri Dimitra V., Ahsan Amiya, Shafique Shehram, Khan Prof Mansoor, Sajid Muhammad S.: **Regional vessels wrapping following pancreaticoduodenectomy reduces the risk of post-operative extra-luminal bleeding. A systematic review.** *Annals of medicine and surgery (2012)* 2022, 82:104618.
79. Adiamah A., Arif Z., Berti F., Singh S., Laskar N., Gomez D.: **The Use of Prophylactic Somatostatin Therapy Following Pancreaticoduodenectomy: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials.** *World journal of surgery* 2019, 43(7):1788-1801.
80. Dalton Elissa C., Johns Michael S., Rhodes Lori, Merritt William T., Petrelli Nicholas J., Tiesi Gregory G.: **Meta-analysis on the Effect of Pasireotide for Prevention of Postoperative Pancreatic Fistula.** *The American surgeon* 2020, 86(5):429-436.
81. Garg Pankaj Kumar, Sharma Jyoti, Jakhetiya Ashish, Chishi Nilokali: **The Role of Prophylactic Octreotide Following Pancreaticoduodenectomy to Prevent Postoperative Pancreatic Fistula: A Meta-Analysis of the Randomized Controlled Trials.** *Surgery journal (New York, NY)* 2018, 4(4):e182-e187.

82. Jin Kaizhou, Zhou Haiyang, Zhang Jian, Wang Weijun, Sun Yanping, Ruan Canping, Hu Zhiqian, Wang Yi: **Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues in the prevention of postoperative complication after pancreaticoduodenectomy.** *Digestive surgery* 2015, 32(3):196-207.
83. Rompen I. F., Merz D. C., Alhalabi K. T., Klotz R., Kalkum E., Pausch T. M., Strothmann H., Probst P.: **Perioperative Drug Treatment in Pancreatic Surgery-A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Journal of Clinical Medicine* 2023, 12(5):1750.
84. Schorn Stephan, Vogel Thomas, Demir Ihsan Ekin, Demir Elke, Safak Okan, Friess Helmut, Ceyhan Guralp Onur: **Do somatostatin-analogues have the same impact on postoperative morbidity and pancreatic fistula in patients after pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy?-A systematic review with meta-analysis of randomized-controlled trials.** *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]* 2020, 20(8):1770-1778.
85. Wang C., Zhao X., You S.: **Efficacy of the prophylactic use of octreotide for the prevention of complications after pancreatic resection.** *Medicine (United States)* 2017, 96(29):e7500.
86. Liu H., Wei K., Cao R., Wu J., Feng Z., Wang F., Zhou C., Wu S., Han L., Wang Z. *et al*: **The Effects of Perioperative Corticosteroids on Postoperative Complications After Pancreatoduodenectomy: A Debated Topic of Systematic Review and Meta-analysis.** *Annals of Surgical Oncology* 2025:101573.
87. Versteijne Eva, van Dam Jacob L., Suker Mustafa, Janssen Quisette P., Groothuis Karin, Akkermans-Vogelaar Janine M., Besselink Marc G., Bonsing Bert A., Buijsen Jeroen, Busch Olivier R. *et al*: **Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2022, 40(11):1220-1230.
88. Janssen Q. P., van Dam J. L., van Bekkum M. L., Bonsing B. A., Bos H., Bosscha K. P., Bouwense S. A. W., Brouwer-Hol L., Bruynzeel A. M. E., Busch O. R. *et al*: **Neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial.** *Lancet Oncol* 2025, 26(10):1346-1356.
89. Babiker H. M., Picozzi V., Chandana S. R., Melichar B., Kasi A., Gang J., Gallego J., Bullock A., Chunyi H., Wyrwicz L. *et al*: **Tumor Treating Fields With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Randomized, Open-Label, Pivotal Phase III PANOVA-3 Study.** *J Clin Oncol* 2025, 43(21):2350-2360.
90. Carrato A., Pazo-Cid R., Macarulla T., Gallego J., Jimenez-Fonseca P., Rivera F., Cano M. T., Rodriguez-Garrote M., Pericay C., Ales I. *et al*: **Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine and FOLFOX in Metastatic Pancreatic Cancer.** *NEJM Evid* 2024, 3(2):EVIDoa2300144.
91. De La Fouchardiere C., Malka D., Cropet C., Chabaud S., Raimbourg J., Botsen D., Launay S., Evesque L., Vienot A., Perrier H. *et al*: **Gemcitabine and Paclitaxel Versus Gemcitabine Alone After 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, and Irinotecan in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: A Randomized Phase III PRODIGE 65-UCGI 36-GEMPAX UNICANCER Study.** *J Clin Oncol* 2024, 42(9):1055-1066.
92. Fietkau R., Ghadimi M., Grutzmann R., Wittel U. A., Jacobasch L., Uhl W., Croner R. S., Bechstein W. O., Neumann U. P., Waldschmidt D. *et al*: **Benefit of Chemoradiotherapy Versus Chemotherapy After Induction Therapy for Conversion of Unresectable to Resectable Pancreatic Cancer: The Randomized CONKO-007 Trial.** *J Clin Oncol* 2025, 43(30):3266-3278.
93. Coston T., Desai A., Babiker H., Sonbol M. B., Chakrabarti S., Mahipal A., McWilliams R., Ma W. W., Bekaii-Saab T. S., Stauffer J. *et al*: **Efficacy of Immune Checkpoint Inhibition and Cytotoxic Chemotherapy in Mismatch Repair-Deficient and Microsatellite Instability-High Pancreatic Cancer: Mayo Clinic Experience.** *JCO Precis Oncol* 2023, 7:e2200706.
94. Fukahori M., Okabe Y., Shimokawa M., Otsuka T., Koga F., Ueda Y., Nakazawa J., Komori A., Otsu S., Arima S. *et al*: **Efficacy of second-line chemotherapy after treatment with gemcitabine plus nab-paclitaxel or FOLFIRINOX in patients with metastatic pancreatic cancer.** *Sci Rep* 2023, 13(1):19399.
95. Sutcuoglu O., Dogan A., Yilmaz F., Sahin A. B., Sahin T. K., Esen S. A., Erol C., Uner A., Ozet A., Turan N. *et al*: **Retrospective Evaluation of the Efficacy of Gemcitabine-Based Therapies After FOLFIRINOX Failure in Advanced Pancreatic Cancer, Multi-Center Real-Life Data.** *Pancreas* 2023, 52(4):e235-e240.
96. Astiazaran-Symonds Esteban, Goldstein Alisa M.: **A systematic review of the prevalence of germline pathogenic variants in patients with pancreatic cancer.** *Journal of gastroenterology* 2021, 56(8):713-721.
97. Casolino Raffaella, Paiella Salvatore, Azzolina Danila, Beer Philip A., Corbo Vincenzo, Lorenzoni Giulia, Gregori Dario, Golan Talia, Braconi Chiara, Froeling Fieke E. M. *et al*: **Homologous Recombination Deficiency in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Prevalence Meta-Analysis.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2021, 39(23):2617-2631.
98. Shao Changxia, Wan Jun, Lam Fred C., Tang Huilin, Marley Andrew R., Song Yiqing, Miller Chelsey, Brown Madeline, Han Jiali, Adeboyeje Gboyega: **A comprehensive literature review and meta-analysis of the prevalence of pan-cancer BRCA mutations, homologous recombination repair gene mutations, and homologous recombination deficiencies.** *Environmental and molecular mutagenesis* 2022, 63(6):308-316.
99. Hu Y. F., Hu H. J., Kung H. C., Lv T. R., Yu J., Li F. Y.: **DNA damage repair mutations in pancreatic cancer-prognostic or predictive?** *Frontiers in Oncology* 2023, 13:1267577.
100. Limijadi Edward Kurnia Setiawan, Muniroh Muflihatul, Prajoko Yan Wisnu, Tjandra Kevin Christian, Respati Danendra Rakha Putra: **The role of germline BRCA1 & BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis.** *PloS one* 2024, 19(5):e0299276.

101. Ding Haiying, He Chaoneng, Tong Yinghui, Fang Qilu, Mi Xiufang, Chen Lingya, Xin Wenxiu, Fang Luo: **Cost-effectiveness of PARP inhibitors in malignancies: A systematic review.** *PLoS one* 2022, 17(12):e0279286.
102. Kindler H. L., Hammel P., Reni M., Van Cutsem E., Macarulla T., Hall M. J., Park J. O., Hochhauser D., Arnold D., Oh D. Y. *et al*: **Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer.** *J Clin Oncol* 2022, 40(34):3929-3939.
103. O'Reilly E. M., Lee J. W., Zalupski M., Capanu M., Park J., Golan T., Tahover E., Lowery M. A., Chou J. F., Sahai V. *et al*: **Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation.** *J Clin Oncol* 2020, 38(13):1378-1388.
104. Golan T., Hammel P., Reni M., Van Cutsem E., Macarulla T., Hall M. J., Park J. O., Hochhauser D., Arnold D., Oh D. Y. *et al*: **Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer.** *N Engl J Med* 2019, 381(4):317-327.
105. Paiella S., Azzolina D., Gregori D., Malleo G., Golan T., Simeone D. M., Davis M. B., Vacca P. G., Crovetto A., Bassi C. *et al*: **A systematic review and meta-analysis of germline BRCA mutations in pancreatic cancer patients identifies global and racial disparities in access to genetic testing.** *ESMO open* 2023, 8(2):100881.
106. Kindler H. L., Yoo H. K., Hettle R., Cui K. Y., Joo S., Locker G. Y., Golan T.: **Patient-centered outcomes in the POLO study of active maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer.** *Cancer* 2023, 129(9):1411-1418.
107. Hamaker Marije, Lund Cecilia, Te Molder Marthe, Soubeyran Pierre, Wildiers Hans, van Huis Lieke, Rostoft Siri: **Geriatric assessment in the management of older patients with cancer-A systematic review (update).** *Journal of geriatric oncology* 2022, 13(6):761-777.
108. Disalvo Domenica, Moth Erin, Soo Wee Kheng, Garcia Maja V., Blinman Prunella, Steer Christopher, Amgarth-Duff Ingrid, Power Jack, Phillips Jane, Agar Meera: **The effect of comprehensive geriatric assessment on care received, treatment completion, toxicity, cancer-related and geriatric assessment outcomes, and quality of life for older adults receiving systemic anti-cancer treatment: A systematic review.** *Journal of geriatric oncology* 2023, 14(8):101585.
109. Anwar Mohammed Rashidul, Yeretzian Shant Torkom, Ayala Ana Patricia, Matosyan Emma, Breunis Henriette, Bote Kathyryn, Puts Martine, Habib Mohammed Hassan, Li Qixuan, Sahakyan Yeva *et al*: **Effectiveness of geriatric assessment and management in older cancer patients: a systematic review and meta-analysis.** *Journal of the National Cancer Institute* 2023, 115(12):1483-1496.
110. Chuang M. H., Chen J. Y., Tsai W. W., Lee C. W., Lee M. C., Tseng W. H., Hung K. C.: **Impact of comprehensive geriatric assessment on the risk of adverse events in the older patients receiving anti-cancer therapy: A systematic review and meta-analysis.** *Age and Ageing* 2022, 51(7):afac145.
111. He Sharon, Shepherd Heather L., Agar Meera, Shaw Joanne: **The value and effectiveness of geriatric assessments for older adults with cancer: an umbrella review.** *BMC geriatrics* 2024, 24(1):1001.
112. Chen L., Zong W., Luo M., Yu H.: **The impact of comprehensive geriatric assessment on postoperative outcomes in elderly surgery: A systematic review and meta-analysis.** *PLoS ONE* 2024, 19(8):e0306308.
113. Thillainadesan J., Yumol M. F., Hilmer S., Aitken S. J., Naganathan V.: **Interventions to Improve Clinical Outcomes in Older Adults Admitted to a Surgical Service: A Systematic Review and Meta-analysis.** *Journal of the American Medical Directors Association* 2020, 21(12):1833-1843.e1820.
114. Daniels S. L., Lee M. J., George J., Kerr K., Moug S., Wilson T. R., Brown S. R., Wyld L.: **Prehabilitation in elective abdominal cancer surgery in older patients: systematic review and meta-analysis.** *BJS Open* 2020, 4(6):1022-1041.
115. Disalvo Domenica, Garcia Maja V., Soo Wee Kheng, Phillips Jane, Lane Heather, Treleven Elise, To Timothy, Power Jack, Amgarth-Duff Ingrid, Agar Meera: **The effect of comprehensive geriatric assessment on treatment decisions, supportive care received, and postoperative outcomes in older adults with cancer undergoing surgery: A systematic review.** *Journal of geriatric oncology* 2025, 16(3):102197.
116. Rostoft Siri, van Leeuwen Barbara: **Frailty assessment tools and geriatric assessment in older patients with hepatobiliary and pancreatic malignancies.** *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2021, 47(3 Pt A):514-518.
117. Horiuchi Kohei, Kuno Toshiki, Takagi Hisato, Egorova Natalia N., Afezolli Debora: **Predictive value of the G8 screening tool for postoperative complications in older adults undergoing cancer surgery: A systematic review and meta-analysis.** *Journal of geriatric oncology* 2024, 15(3):101656.
118. Ng Zhi Xuan, Handa Pooja, Zheng Huili, Chen Matthew Zhixuan, Soon Yu Yang, Blinman Prunella, Stockler Martin, Ho Francis: **Health-related quality of life with comprehensive geriatric assessment guided care versus usual care in older adults with cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials.** *Critical reviews in oncology/hematology* 2024, 201:104442.