S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome

Version 2.0 – Juni 2021, AWMF-Registernummer: 032-053OL

Autoren

S. Voesch¹, M. Bitzer¹, S. Blödt², M. Follmann³, P. Freudenberger⁴, T. Langer³, P. Lorenz⁵, P. Lynen Jansen⁵, N. Steubesand⁶, P. Galle⁷, N. Malek¹

Institute

- 1 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen
- 2 AWMF-Geschäftsstelle, Berlin
- 3 Office des Leitlinienprogrammes Onkologie, c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Berlin
- 4 Clinical Guideline Services GmbH, Berlin
- 5 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V., Berlin
- 6 Clinical Guideline Services GmbH, Kiel
- 7 Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz

Bibliografie

Z Gastroenterol 2022; 60: e131–e185

DOI 10.1055/a-1589-7585

ISSN 0044-2771

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Sabrina Voesch
Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10,
72076 Tübingen, Deutschland
Sabrina.Voesch@med.uni-tuebingen.de

Nisar Malek
Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10,
72076 Tübingen, Deutschland

Zusätzliches Material finden Sie unter
<https://doi.org/10.1055/a-1589-7585>

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Informationen zum Leitlinienreport	e132
1.1. Autoren des Leitlinienreports	e132
1.2. Herausgeber	e132
1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie	e132
1.4. Finanzierung der Leitlinie	e132
1.5. Kontakt	e132
1.6. Zitierweise des Leitlinienreports	e132
1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie	e132
1.8. Abkürzungsverzeichnis	e133
2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie	e133
2.1. Adressaten	e133
2.2. Zielsetzung	e133
2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	e133
3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	e134
3.1. Koordination und Redaktion	e134
3.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren	e134

Inhaltsverzeichnis	Seite
3.3. Patientenbeteiligung	e134
3.4. Methodische Begleitung	e134
4. Fragestellungen und Gliederung	e134
5. Methodisches Vorgehen	e134
5.1. Verwendung von existierenden Leitlinien	e134
5.1.1. Evidenzaufarbeitung der EASL-Leitlinie	e140
5.2. Systematische Recherchen	e147
5.2.1. Externe Literaturrecherche	e147
5.2.2. Eingeschlossene Studientypen	e147
5.3. Schema der Evidenzklassifikation	e148
5.4. Evidenztabellen	e149
5.4.1. PICO-Fragen zum Hepatozellulären Karzinom	e149
5.4.2. PICO-Fragen zu den biliären Karzinomen	e151
5.5. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung	e154
5.5.1. Schema der Empfehlungsgraduierung	e154

Inhaltsverzeichnis		Seite
5.5.2.	Festlegung des Empfehlungsgrades	e154
5.5.3.	Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz	e154
6.	Ableitung der Qualitätsindikatoren	e155
6.1.	Bestandsaufnahme	e155
6.2.	Vorbereitung 1. Online-Sitzung (Erstellung einer Primärliste potentieller Qualitätsindikatoren)	e155
6.3.	Online-Sitzung (Diskussion und primäre Sichtung)	e155
6.4.	Bewertung	e156
6.5.	Telefonkonferenz	e157
7.	Reviewverfahren und Verabschiedung	e157
8.	Änderungen der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung	e168
9.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	e169
10.	Verbreitung und Implementierung	e169
11.	Abbildungsverzeichnis	e170
12.	Tabellenverzeichnis	e170
13.	Anlagen	e170
13.1.	Internationale Recherche_QIs_HCCuCCA	e170
13.1.1.	Rechercheauftrag	e170
13.1.2.	Recherchestrategien	e171
13.1.3.	Rechercheergebnisse	e173
13.2.	Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen	e177
Literatur		e185

1. Informationen zum Leitlinienreport

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Prof. Dr. Nisar Malek
 Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen
 Prof. Dr. Michael Bitzer
 Stellvertretender Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen
 Prof. Dr. Peter R. Galle
 Ärztlicher Direktor Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
 Sabrina Voesch
 Ärztin in Weiterbildung Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

1.2. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e. V. (DKH).

1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

1.4. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
 c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
 Kuno-Fischer-Straße 8
 14057 Berlin
 leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
 www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion Version 2.0, AWMF Registernummer: 032/-053OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/> (Zugriff am: 01.02.2021)

1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Lang- und Kurzversion vor. Außerdem gibt es eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie). Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/>)
- AWMF (www.leitlinien.net)
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (www.dgvs.de)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>

1.8. Abkürzungsverzeichnis

► Tab. 1 Abkürzungsverzeichnis.

Abkürzung	Erläuterung
ACG	American College of Gastroenterology
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BSG	British Society of Gastroenterology
CCA	Cholangiokarzinom
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.
EASL	European Association for the Study of the Liver
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society of Medical Oncology
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
G-I-N	Guidelines International Network
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KASL	Korean Association for the Study of the Liver
LAASL	Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL)
LA	Leitlinienadaptation
LoE	Level of Evidence
NCI	National Cancer Institute
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PFS	Progression Free Survival
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OS	Overall Survival
RFA	Radiofrequenzablation
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SR	Systematische Recherche
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation

2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

2.1. Adressaten

Die Anwenderzielgruppe sind Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche (insbesondere Fachärzte), die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Verdacht auf sowie diagnostizierten hepatobiliären Tumoren ambulant und/oder stationär behandeln. Hierzu gehören unter anderem Allgemeinmediziner, Internisten, Gastroenterologen und Hepatologen, Onkologen, Radiologen, Chirurgen, Palliativmediziner, Pathologen, Nuklearmediziner und Strahlentherapeuten, Psychoonkologen, onkologisch tätige Pflegekräfte und Physiotherapeuten sowie alle an einem HCC oder biliärem Karzinom erkrankten Patienten und deren Angehörige. Weitere Adressaten dieser Leitlinie sind übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen). Sie soll entsprechend der Definition einer Leitlinie Entscheidungshilfen geben, jedoch keine Richtlinie sein. Der behandelnde Arzt ist weiterhin verpflichtet, unter Würdigung der Gesamtsituation des Patienten und mit diesem gemeinsam, die für die individuelle Situation angemessene Vorgehensweise zu finden.

2.2. Zielsetzung

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie ist ein Instrument, um die Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, des Cholangiokarzinoms und des Gallenblasenkarzinoms zu verbessern. Fachgruppen aller Disziplinen, die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Verdacht auf oder bereits diagnostizierte hepatobiliäre Tumore ambulant und/oder stationär behandeln, sollen durch die Leitlinie unterstützt werden. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung dieser Patientengruppen sicherzustellen. Es ist weiterhin die Aufgabe der Leitlinie, betroffenen Patienten angemessene, wissenschaftlich begründete und aktuelle Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Dies gilt sowohl für lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Erkrankungen als auch bei Vorliegen eines Rezidivs oder von Fernmetastasen. Die Leitlinie soll neben dem Beitrag für eine angemessene Gesundheitsversorgung auch die Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige und kosteneffiziente Therapie bieten. Mittel- und langfristig sollen so die Morbidität und Mortalität von Patienten mit hepatobiliären Tumoren gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt. Es soll nun jedoch eine Umstellung des Aktualisierungsverfahrens im Rahmen „Living Guideline“ mit jährlichen Updates erfolgen. Bei dringendem Änderungsbedarf vor dem jährlichen Update kann dies gesondert publiziert werden.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Sabrina Voesch und Sabine Grammer
 Otfried-Müller-Str. 10
 72076 Tübingen
 HCC-Leitlinie(at)med.uni-tuebingen.de

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

3.1. Koordination und Redaktion

Prof. Dr. Nisar Malek
 Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum
 Tübingen
 Prof. Dr. Michael Bitzer
 Stellvertreter Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen
 Prof. Dr. Peter R. Galle
 Ärztlicher Direktor Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
 Sabrina Voesch
 Ärztin in Weiterbildung Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

3.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren

In ► **Tab. 2** sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angeschrieben, diese haben jedoch keinen Mandatsträger benannt:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V.
- Dt. Leberstiftung
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Onkologie
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Thoraxchirurgie
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V.

Die Zuordnung der beteiligten Mandatsträger und Experten finden Sie in den ► **Tab. 2, 3**.

3.3. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von 4 Patientenvertretern erstellt.

Herr Ingo van Thiel (Deutsche Leberhilfe e. V.), Herr Achim Kautz (Deutsche Leberhilfe e. V.) und Frau Elke Hammes (Lebertransplantierte Deutschland e. V.) waren von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an der Konsensuskonferenz teil. Herr Kautz war der Stellvertreter von Herrn Thiel und hat daher nicht abgestimmt. Frau Riemer war die Vertretung von Frau Hammes ab der Videokonsensuskonferenz 08/2020.

3.4. Methodische Begleitung

1. Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:
 - a) Dr. med. Markus Follmann, MPH, MSc (OL Office c/o Deutsche Krebsgesellschaft)
 - b) Thomas Langer, Dipl. Soz. Wiss. (OL Office c/o Deutsche Krebsgesellschaft)
2. Durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.:
 - a) Dr. rer. medic. Susanne Blödt, MScPH (AWMF-IMWI)
3. Durch die Firma Clinical Guideline Service – User Group:
 - a) Dr. Nadine Steubesand
 - b) Dr. Paul Freudenberger
4. Durch die DGVS
 - a) Pia Lorenz
 - b) PD Dr. med. Petra Lynen Jansen

4. Fragestellungen und Gliederung

Die Entwicklung der Leitlinie erfolgte in einem strukturierten Prozess nach dem AWMF-Regelwerk (<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>). Als Ausgangspunkt für eine Literaturrecherche erfolgte im Vorfeld eine Gliederung der Leitlinie nach verschiedenen Themenkomplexen. Die Schlüsselfragen wurden im interdisziplinären Konsensus auf dem ersten Arbeitstreffen (Kick-off-Meeting) identifiziert.

Folgende Themenkomplexe wurden im Vorfeld und im Rahmen des ersten Arbeitstreffens festgelegt:

- I. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
- II.I. Histopathologische und molekulare Diagnostik
- II.II. Bildgebende Diagnostik (beim hepatozellulären Karzinom)/ Bildgebende und endoskopische Diagnostik (bei den biliären Karzinomen)
- III.I. Operative und interventionelle Therapieverfahren
- III.II. Systemtherapie
- IV. Supportivtherapie

Zusätzlich wurde beim ersten Arbeitstreffen festgelegt, auf welcher Grundlage (De-Novo-Recherche, Leitlinienadaptation oder Expertenkonsens) die Schlüsselfragen beantwortet werden sollten. Im Folgenden sind die Schlüsselfragen zu den Themengebieten des hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome tabellarisch aufgeführt (s. ► **Tab. 4, 5**).

5. Methodisches Vorgehen

5.1. Verwendung von existierenden Leitlinien

Im Suchzeitraum vom 01.04.2011 bis 31.12.2018 wurde eine systematische Suche zur Identifikation der Leitlinien zum hepatozellulären Karzinom und der biliären Karzinome durchgeführt. Es wurden MEDLINE, the National Guidelines Clearinghouse und die Guidelines International network library benutzt, um die Leitlinien im Volltext zu suchen. Es wurden nur Leitlinien auf Deutsch oder Englisch eingeschlossen. Darüber hinaus wurden Leitlinien, die nur auf Expertenmeinung basieren, ausgeschlossen.

► **Tab. 2** Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Oldhafer J., Seehofer D. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Lang H.
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Plauth M., Ockenga J. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Meining A.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Sinn M.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Bitzer M., Trojan J.
Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie und minimalinvasive Therapie (DeGIR)	Pereira P., Mahnken A. (Stellv.), Huppert (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Bartenstein P., La Fougère Ch. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	Schmid I., v. Schweinitz D. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGPall)	Lenz P.
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Schirmacher P., Evert M.
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Vorwerk H., Krug D. (Stellv.)
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Schuler A., Wildner D. (Stellv.)
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZKV)	Tholen R.
Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)	Vogl, T., Paprottka P., Wacker F., Helmberger T.
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Malek N., Galle P., Götz M., Lammert F., Plentz R.
Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)	Nadalin S.
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Nguyen H. P.
Deutsche Leberhilfe e. V.	van Thiel I., Kautz A. (Stellv.)
Lebertransplantierte Deutschland e. V.	Hammes E. bis 10.08.2020 Riemer J. ab 11.08.2020
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Vogel A., Wege H.
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie	Dombrowski F.
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Brunner T., Gkika E. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie (ATO)	Tannapfel A., Wittekind Ch. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)	Stein A.
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)	Körber J.
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO-V)	Bechstein W.
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie (PSO)	Stengel A., Ringwald J. (Stellv.)
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Knötgen G., Paradies K. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM)	Ritterbusch U.
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (ABO)	Perisgehl Th.
Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Medizin in der Onkologie (AG PRIO)	Stoll Ch., Micke O. (Stellv.)
Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO)	Taubert A.

► **Tab. 3** Beteiligte Experten.

Beteiligte Experten	Arbeitsgruppe
Wedemeyer H.	AG I Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Roeb E.	AG I Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Geier A.	AG I Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Pohl J.	AG II. II Bildgebende Diagnostik
Reimer	AG II. II Bildgebende Diagnostik
Schellhaas B.	AG II. II Bildgebende Diagnostik
Albert J.	AG III.I. Operative und interventionelle Therapieverfahren
Hoffmann R.-T.	AG III.I. Operative und interventionelle Therapieverfahren
Hofmann W.	AG I Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
Wörns M.-A.	AG III.II. Systemtherapie
Waidmann O.	AG IV. Supportivtherapie

► **Tab. 4** Schlüsselfragen zum hepatozellulären Karzinom.

AG	Schlüsselfragen zum hepatozellulären Karzinom	SR	LA	EK
I.	Welche Vorerkrankungen erhöhen das Risiko für die Entstehung von HCCs?	X		
	Welche prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen gibt es, um das Risiko der HCC-Entstehung zu reduzieren und bei wem sollen diese durchgeführt werden?	X	X	
	Welche Art der Vorsorgeuntersuchung soll bei Patienten mit Lebererkrankung durchgeführt werden und in welchem Stadium?	X	X	
II.I.	Wie müssen hepatozelluläre Karzinome typisiert werden?	X	X	
	Welche histopathologischen Untersuchungen sind erforderlich zur Diagnostik eines HCCs und wie muss ein Resektat oder eine Biopsie beurteilt werden?		X	
	Welche Tumormarker sind in der Primärdiagnostik des HCCs sinnvoll?		X	
	Welche molekulare Diagnostik soll ergänzt werden?	X		
II.II.	Anhand welcher Verfahren und Befunde kann ein HCC mittels Bildgebung diagnostiziert werden?	X	X	
	Welche bildgebenden Untersuchungen müssen zum Staging eines HCCs durchgeführt werden?	X	X	
	Wie ist der Diagnostikalgorithmus?	X		
	Welches der bestehenden Staging-Systeme (Clip, TNM, Okuda, BCLC etc.) ist für die Situation in Deutschland geeignet?	X		
III.I.	Wann ist eine Operation bei einem Patienten mit HCC indiziert, wie wird diese durchgeführt, wie soll die Nachsorge erfolgen?	X	X	
	Bei welchem Patienten ist eine Transplantation sinnvoll bzw. wann ist diese nicht mehr sinnvoll?	X	X	X
	<ul style="list-style-type: none"> Wie ist die Indikationsstellung? Ist eine neoadjuvante Therapie sinnvoll? Soll ein Downstaging erfolgen? Wie erfolgt die Bridging-Therapie? Wie erfolgt die Nachsorge? 			
	Gibt es eine adjuvante Therapie nach einer kurativen Therapie (= LTX, Resektion, Ablation)?		X	
	Wann ist eine Radiofrequenzablation sinnvoll? Wie soll diese durchgeführt werden und wie soll die Nachsorge erfolgen?	X	X	
	Wann ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE) indiziert, wie soll diese durchgeführt werden und wie erfolgt die Erfolgskontrolle?	X	X	X
	Wann ist die transarterielle Radioembolisation (TARE) indiziert, wie soll diese durchgeführt werden und wie erfolgt die Erfolgskontrolle?	X		X
	Welchen Stellenwert haben strahlentherapeutische Verfahren (stereotaktische Bestrahlung, Brachytherapie)?	X		

► **Tab. 4** (Fortsetzung)

AG	Schlüsselfragen zum hepatozellulären Karzinom	SR	LA	EK
III.II.	Welcher Patient soll mit einer systemischen medikamentösen Tumorthherapie behandelt werden?	X	X	
	Welche medikamentösen Tumorthérapien gibt es? Welches ist die First-line-Therapie, welche weiterführenden Thérapien gibt es und wann sind diese indiziert?	X	X	X
	Gibt es spezielle klinische oder molekulare Subgruppen mit unterschiedlicher Wirksamkeit und Toxizität bei den verfügbaren Systemtherapien?	X		
	Wie sollten Verlaufskontrollen unter Systemtherapie durchgeführt werden (Intervalle, RECIST, mRECIST, iRECIST)?	X	X	
IV.	Welchen Einfluss haben Ernährung und Bewegungstherapie auf die Lebensqualität, Therapie und Prognose des HCCs?	X	X	
	Welchen Einfluss haben patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung, Diagnostik psychischer Belastungen und Störungen?	X	X	
	Wie soll die Erfassung der Lebensqualität erfolgen?	X	X	

EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = systematische Recherche.

► **Tab. 5** Schlüsselfragen zu den biliären Karzinomen.

AG	Schlüsselfragen zu den biliären Karzinomen	SR	LA	EK
I.	Welche Vorerkrankungen erhöhen das Risiko für die Entstehung von biliären Karzinomen (CCAs, Gallenblasenkarzinome, Papillenkarzinome)?	X	X	X
	Gibt es eine Möglichkeit, das Risiko der Entstehung biliärer Karzinome durch Vorsorge bzw. therapeutische Maßnahmen zu reduzieren?	X	X	X
II.I.	Wie müssen biliäre Karzinome typisiert werden? Welches Stagingssystem soll verwendet werden?	X		
	Welche zytologischen und histopathologischen Untersuchungen sind erforderlich zur Diagnostik eines CCA und eines Gallenblasenkarzinoms und wie müssen Resektat oder eine Biopsie beurteilt werden?	X		
	Welche Tumormarker sind in der Primärdiagnostik der biliären Karzinome sinnvoll?		X	
	Welche molekulare Diagnostik soll ergänzt werden?	X	X	
II.II.	Welche bildgebenden und/oder endoskopischen Untersuchungen müssen zum Staging und zur Diagnose eines biliären Karzinoms durchgeführt werden?			X
	Wie ist der Diagnostikalgorithmus?	X		
III.I.	Welche operativen Therapiemöglichkeiten inklusive der Transplantation gibt es für CCA und Gallenblasenkarzinome?		X	X
	▪ Welche Indikationen gibt es?			
	▪ Wie erfolgt die Durchführung?			
	Wann soll eine präoperative biliäre Drainage erfolgen?	X		
	Welche endoskopische oder interventionelle Verfahren zur lokoregionären Therapie gibt es und wann sind diese indiziert, z. B. RFA, photodynamische Therapie?		X	X
	Welchen Stellenwert haben strahlentherapeutische Verfahren (stereotaktische Bestrahlung)?	X		
	Gibt es eine adjuvante Therapie nach einer kurativen Therapie (= Resektion, Ablation)?	X		
	Muss eine Nachsorge durchgeführt werden und wenn ja, wie und wie oft soll die Nachsorge durchgeführt werden bzw. welche Untersuchungen sollen vorgenommen werden?	X		
III.II.	Welcher Patient soll mit einer systemischen medikamentösen Tumorthherapie behandelt werden? Welches sind die Erst- und Zweitlinietherapien? Gibt es klinische oder molekulare Subgruppen?		X	X
	Wie sollen Verlaufskontrollen unter Systemtherapie durchgeführt werden?	X		
IV.	Welchen Einfluss hat die Ernährung und Bewegungstherapie auf die Lebensqualität, Therapie und Prognose der biliären Karzinome?	X	X	
	Wie lässt sich Pruritus in der palliativmedizinischen Betreuung behandeln?	X	X	
	Wie kann Lebensqualität erfasst werden?	X	X	

EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = systematische Recherche.

Suchstrategie:

► **Abb. 1** Suchstrategie beim hepatozellulären Karzinom.

► **Abb. 2** Suchstrategie bei den biliären Karzinomen.

Ergebnisse

Hepatozelluläres Karzinom

Beim hepatozellulären Karzinom wurden nach Screening 17 Leitlinien detektiert. Da jedoch die EASL-Leitlinie 2018 eine aktuelle und umfassende Leitlinie ist, die auch der Population und den Ressourcen in Deutschland ähnelt, wurde diese Leitlinie zur Adaptation herangezogen.

Zusätzlich wird auf andere S3-Leitlinien in Deutschland verwiesen, die verwandte Themenfelder behandeln. Hierzu zählen:

- S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion (DGVS) (Leitlinienadaptation)
- S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“ (DGVS) (Leitlinienadaptation)
- Leitlinie Palliativmedizin (AWMF, S3-Leitlinie) (Verweis auf Querschnittsleitlinie)

► **Tab. 6** Screeningergebnisse zur Leitliniensuche zum hepatozellulären Karzinom.

Titel	Organisation	Ursprungsland/-region	Jahr
EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma	EASL	Europa	2018
Adult Primary Liver Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version	NCI		03/2017
Hepatobiliary cancers	NCCN		01/2017
Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma	AASLD	Nordamerika	2018
Appropriateness Criteria Radiologic Management of Hepatic Malignancy	American College of - Radiology	Nordamerika	03/2016
Hepatic, Pancreatic and Biliary Tract Surgical Oncology Standards	Cancer Care Ontario	Nordamerika	12/2015
Management consensus guideline for hepatocellular carcinoma: 2016 updated by The Taiwan Liver Cancer Association and the Gastroenterological Society of Taiwan	Taiwan Liver Cancer Association and the Gastroenterological Society of Taiwan	Taiwan	2018
Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma	APASL	Asien	2017
JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma	Liver Cancer Study Group of Japan	Japan	2014
Hepatocellular Carcinoma	Alberta Health Services	Nordamerika	2015
EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma	EASL, EORTC	Europa	12/2011
KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B	KASL	Korea	2016
EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	EASL	Europa	2017
Saudi Guidelines for the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma: Technical Review and Practice Guidelines		Saudi-Arabien	2012
Hepatocellular carcinoma: Dutch guideline for surveillance, diagnosis and therapy		Niederlande	2014
Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma	LAASL	Lateinamerika	2014
Clinical guideline SEOM: hepatocellular carcinoma	SEOM	Spanien	2015

Biliäre Karzinome:

Bei den biliären Karzinomen wurden nach dem Screening 12 Leitlinien detektiert, die sich thematisch mit den biliären Karzinomen befassen. Eine umfassende Leitlinie, die das intrahepatische, periphere, distale Cholangiokarzinom sowie das Gallenbla-

senkarzinom behandelt, gibt es nicht. Eine europäische Leitlinie der EASL aus dem Jahr 2014 befasst sich ausschließlich mit dem intrahepatischen Cholangiokarzinom, so dass extrahepatische Cholangiokarzinome und das Gallenblasenkarzinom dabei keine Berücksichtigung fanden.

Eine Leitlinienadaptation erfolgte daher in diesem Bereich nicht.

► **Tab. 7** Screeningergebnisse zur Leitliniensuche zum Cholangiokarzinom.

Titel	Organisation	Ursprungsland/-region	Jahr
Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma	EASL	Europa	2014
Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis	European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and EASL	Europa	06/2017
Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma	BSG		2011
Bile Duct Cancer (Cholangiocarcinoma) Treatment (PDQ®)-Health Professional Version	NCI		2002–2019
Hepatic, Pancreatic and Biliary Tract Surgical Oncology Standards [6]	Cancer Care Ontario	Nordamerika	12/2015
Guideline for the Management of the Bile Duct Cancers	Brazilian Gastrointestinal Tumor Group	Brasilien	03/2016
Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2015: the 2nd English edition	Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery	Japan	2015
Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	ESMO	Europa	2016
Pathologic staging of pancreatic, ampullary, biliary, and gallbladder cancers: pitfalls and practical limitations of the current AJCC/UICC TNM staging system and opportunities for improvement.		Nordamerika	2012
Biliary tract cancers: SEOM clinical guidelines	SEOM	Spanien	2015
Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update		Deutschland	2012
ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions.	ACG	Nordamerika	2014

5.1.1. Evidenzaufarbeitung der EASL-Leitlinie

Methodische Bewertung der EASL-Leitlinie

Die methodische Bewertung der EASL-Leitlinie erfolgte mittels Deutschem Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI), Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008). Die Bewertung erfolgte durch mehrere unabhängige Gutachter.

► **Tab. 8** Ergebnis der Bewertung nach DELBI der EASL-Leitlinie.

Domäne	1	2	3	4	5	6	7	8
Ergebnis	3,8	2,3	2,6	3,8	3,2	2,3	2,7	1,4

Im Rahmen der Bewertung fällt auf, dass die systematische Recherche durchgeführt, jedoch nicht vollumfänglich dargelegt wurde. Die systematische Recherche wurde daher überprüft und wird im Folgenden dargelegt.

Empfehlung 3.8

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollte der Konsum von Kaffee empfohlen werden.

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018.

Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

Coffee consumption has been shown to decrease the risk of HCC in patients with chronic liver disease. In these patients, coffee consumption should be encouraged.

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung:

► **Tab. 9** PICO-Frage: Kaffeekonsum.

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Senkt Kaffeekonsum das Risiko der HCC-Entstehung?	Patienten mit Leberzirrhose/Lebererkrankung	Kaffee	–	Diagnose HCC Overall survival

► **Tab. 10** Einschlusskriterien.

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit Leberzirrhose
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall-Kontroll-Studie, Kohortenstudie
Sprachen	Englisch (in Anlehnung an die EASL, da hier nur englische Titel berücksichtigt wurden)
Suchzeitraum	01.01.2005 bis 31.12.2017

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- andere Erkrankung
- Nicht-Fragestellung
- anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Verwendeter Suchstring und Ergebnisse der Recherche:

("coffee"[Mesh] OR caffeine[tiab] OR coffee intake[tiab]) AND (Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab] OR adult liver[tiab])) OR (Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh]))

- Treffer nach systematischer Recherche: n = 171
- Ergebnis nach Titel-/Abstract-/Volltextscreening: n = 4

Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:293–300

Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a

systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* 2017

Aleksandrova K, Bamia C, Drogan D et al. The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 1498–1508

Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC et al. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology* 2015; 148: 118–25; quiz e15

Evidenztabelle:

Die Evidenztabellen befinden sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der UserGroup.

Empfehlung 3.15

Im Rahmen der Früherkennung soll alle 6 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden.

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018.

Originelempfehlung der EASL-Leitlinie:

Surveillance should be performed by experienced personnel in all high-risk populations using abdominal ultrasound every six months.

Abweichung von der Originelempfehlung:

In der Originelempfehlung wird eine Ultraschalluntersuchung alle 6 Monate empfohlen. Dieser Teil wurde übernommen. Zusätzlich wird ein erfahrenes Personal empfohlen. Die Qualifikation der Untersucher wird durch die DEGUM gesichert und beruht auf freiwilliger Basis. Aus Versorgungsgründen kann dieser Wunsch nach einem qualifizierten Untersucher keinen Eingang in die Empfehlung finden. Er wird jedoch im Hintergrundtext erläutert.

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung:

► **Tab. 11** PICO-Frage: Früherkennung beim HCC.

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Welche Vorsorgeuntersuchung bei Patienten mit Leberzirrhose soll zur Früherkennung eines Hepatozellulären Karzinoms durchgeführt werden?	Patienten mit Leberzirrhose	Sonografie CEUS CT MRT	–	Diagnose HCC Overall survival Detektionsrate HCC

► **Tab. 12** Einschlusskriterien.

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit Leberzirrhose
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall-Kontroll-Studie, Kohortenstudie
Sprachen	Englisch (in Anlehnung an die EASL, da hier nur englische Titel berücksichtigt wurden)
Suchzeitraum	01.01.2000 bis 31.12.2017

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- andere Erkrankung
- Nicht-Fragestellung
- anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Verwendeter Suchstring und Ergebnisse der Recherche:

((("Ultrasonography"[Mesh] OR ultrasonography*[tiab] OR Ultrasound Imaging*[tiab] OR Imaging, Ultrasound[tiab] OR Imagings, Ultrasound[tiab] OR Ultrasonic Imaging*[tiab] OR Imaging, Ultrasonic[tiab] OR Sonography, Medical[tiab] OR Medical Sonography [tiab] OR Diagnostic Ultrasound*[tiab] OR Ultrasound, Diagnostic [tiab] OR Ultrasounds, Diagnostic[tiab] OR Diagnosis, Ultrasonic [tiab] OR Diagnoses, Ultrasonic[tiab] OR Ultrasonic Diagnos*[tiab] OR ultrasonographic*[tiab] OR CEUS[tiab] OR Contrast-enhanced ultrasound[tiab] OR Contrast-enhanced ultrasonography[tiab] OR (Magnetic Resonance Imaging[Mesh] OR Magnetic Resonance Imaging[tiab] OR MRI[tiab] OR NMR[tiab] OR MR Tomograph*[tiab] OR Tomography, Proton Spin[tiab] OR Proton Spin Tomography[tiab] OR Magnetization Transfer Contrast Imaging[tiab] OR fMRI[tiab] OR Spin Echo Imaging[tiab]) OR (Tomography, X-Ray Computed[Mesh] OR CT[tiab] OR CT tomograph*[tiab] OR computed tomograph*[tiab] OR X Ray*[tiab] OR Tomo-

densitometr*[tiab] OR CAT Scan*[tiab] OR Cine-CT[tiab])) AND ((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab] OR adult liver[tiab])) OR ((Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh]))) NOT (metastasis[tiab] OR metastases[tiab] OR metastatic[tiab])) AND ("Mass screening"[Mesh] OR surveillance[tiab] OR screening[tiab] OR ultrasonographic surveillance[tiab])

- Treffer nach systematischer Recherche: n = 1258
- Ergebnis nach Titel-/Abstract-/Volltextscreening: n = 3

Pocha C et al. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography – a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38 (3): 303–312

Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130 (7): 417–422

Trinchet JC et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011; 54 (6): 1987–1997

Evidenztabelle:

Die Evidenztabelle befinden sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der UserGroup.

Empfehlung 3.30

Für die klinische Entscheidungsfindung bei HCC sollen die Tumorlast, die Leberfunktion und der Leistungsstatus berücksichtigt werden.

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018.

Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

Staging systems for clinical decision making in HCC should include tumour burden, liver function and performance status.

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung:

► Tab. 13 PICO-Frage: Staging-Systeme beim HCC.

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Welche Parameter soll ein Staging-System enthalten?	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom		–	Diagnose HCC Overall survival Detektionsrate HCC

► Tab. 14 Einschlusskriterien.

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall-Kontroll-Studie, Kohortenstudie
Sprachen	Englisch (in Anlehnung an die EASL, da hier nur englische Titel berücksichtigt wurden)
Suchzeitraum	01.01.2000 bis 31.12.2017

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- andere Erkrankung
- Nicht-Fragestellung
- anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Verwendeter Suchstring und Ergebnisse der Recherche:

((Neoplasm Staging[Mesh] OR Staging, Neoplasm[tiab] OR Tumor Staging[tiab] OR Staging, Tumor[tiab] OR Cancer Staging[tiab] OR Staging, Cancer[tiab] OR Liver Cancer Classification[tiab] OR hepatocellular carcinoma classification[tiab]) AND ((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND ((hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab] OR adult liver[tiab] OR cholangio*[tiab])) OR (Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh]))) OR ((TNM Staging[tiab] OR Staging, TNM[tiab] OR TNM Staging System[tiab] OR Staging System, TNM[tiab] OR Staging Systems, TNM[tiab] OR System, TNM Staging[tiab] OR Systems, TNM Staging[tiab] OR TNM Staging Systems[tiab] OR TNM Classification[tiab] OR Classification, TNM[tiab] OR Classifications, TNM [tiab] OR TNM Classifications[tiab]) AND ((Carcinoma, Hepatocellu-

lar[Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer [tiab] OR cancers[tiab]) AND ((hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab] OR adult liver[tiab] OR cholangio*[tiab])) OR (Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors [tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh]))) OR ((BCLC staging[tiab] OR BCLC staging system[tiab] OR Barcelona Clinic Liver Cancer staging[tiab] OR Barcelona Clinic Liver Cancer Classification[tiab] OR BCLC prognostic system[tiab]) AND ((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND ((hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab] OR adult liver[tiab] OR cholangio*[tiab])) OR (Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors [tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular [tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh]))) OR ((ALBI score[tiab] OR Albumin-bilirubin score [tiab]) AND ((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND ((hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab] OR adult liver[tiab] OR cholangio*[tiab])) OR (Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor [tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh]))) OR (((classification[Mesh] OR Stag-

ing Score[tiab] OR Staging System*[tiab]) AND (((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND ((hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab] OR adult liver[tiab] OR cholangio*[tiab])) OR (Neoplasms [Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh])))

- Treffer nach systematischer Recherche: n = 9423
- Ergebnis nach Titel-/Abstract-/Volltextscreening: n = 8
- Ein Titel wurde aufgrund des frühen Erscheinungsjahres von 1999 händisch ergänzt.

Chan AC et al. Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system. *HPB (Oxford)* 2013; 15 (6): 439–448

Chevret S et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol* 1999; 31 (1): 133–141

Johnson PJ et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015; 33 (6): 550–558

Kitai S et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: a comparison of the biomarker-combined Japan Integrated Staging Score, the conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. *Oncology* 2008; 75 (Suppl 1): 83–90

Leung TW et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the

TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002; 94 (6): 1760–1769

Marrero JA et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41 (4): 707–716

Pinato DJ et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017; 66 (2): 338–346

Vitale A et al. Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients. *Transplant Proc* 2009; 41 (4): 1260–1263

Yau T et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014; 146 (7): 1691–1700.e3

Evidenztabelle:

Die Evidenztabelle befindet sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der UserGroup.

Empfehlung 3.55

Eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie bei Resektion soll nur im Rahmen von Studien erfolgen.

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018.

Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

Neoadjuvant or adjuvant therapies are not recommended because they have not been proven to improve the outcome of patients treated with resection. Further clinical trials with new agents are encouraged.

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung:

► **Tab. 15** PICO-Frage: Soll eine neoadjuvante/adjuvante Therapie beim HCC erfolgen?

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Sollen neoadjuvante oder adjuvante Therapien erfolgen?	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom	neoadjuvante Therapie adjuvante Therapie	–	Overall survival Progression-free survival Quality of life

► **Tab. 16** Einschlusskriterien.

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall-Kontroll-Studie, Kohortenstudie
Sprachen	Englisch (in Anlehnung an die EASL, da hier nur englische Titel berücksichtigt wurden)
Suchzeitraum	01.01.2000 bis 31.12.2017

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- andere Erkrankung
- Nicht-Fragestellung
- anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Verwendeter Suchstring und Ergebnisse der Recherche:

(Neoadjuvant therapy[tiab] OR (Neoadjuvant*[tiab] AND therap*[tiab]) OR Adjuvant therapy[tiab] OR (Adjuvant*[tiab] AND therap*[tiab]) OR adjuvant immunotherapy[tiab] OR adoptive immunotherapy[tiab]) OR adjuvant sorafenib[tiab]) OR ((Postsurgical recurrence[tiab] OR recurrence[tiab]) AND (prevention[tiab] OR adjuvant*[tiab])) AND ((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab])) OR (Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh]))

- Treffer nach systematischer Recherche: n = 4988
- Ergebnis nach Titel-/Abstract-/Volltextscreening: n = 5

Bruix J et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (13): 1344–1354

Lee JH et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015; 148 (7): 1383–1391.e6

Mazzaferro V et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44 (6): 1543–1554

Samuel M et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: Cd001 199

Takayama T et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356 (9232): 802–807

Evidenztabelle:

Die Evidenztabelle befindet sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der UserGroup.

Empfehlung 3.56

Nach Leberresektion beim HCC in Zirrhose soll eine regelmäßige Nachsorge erfolgen.

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018.

Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

Follow-up after resection with curative intent is recommended because of high rates of treatable recurrence. Follow-up intervals are not clearly defined. In the first year, 3–4 month intervals are practical.

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung:

► **Tab. 17** PICO-Frage: Nachsorge beim HCC.

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Soll nach einer Leberresektion eine Nachsorge erfolgen?	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und kurativem Konzept	Nachsorge	–	Overall survival Detektionsrate HCC

► **Tab. 18** Einschlusskriterien.

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit hepatozellulären Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall-Kontroll-Studie, Kohortenstudie
Sprachen	Englisch (in Anlehnung an die EASL, da hier nur englische Titel berücksichtigt wurden)
Suchzeitraum	01.01.2005 bis 31.12.2017

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- andere Erkrankung
- Nicht-Fragestellung
- anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Verwendeter Suchstring und Ergebnisse der Recherche:

("randomized controlled trial"[pt] OR (randomized[TIAB]) AND (trial[TIAB] OR trials[tiab])) AND (Radiofrequency Ablation[Mesh] OR RFA[tiab] OR Ablation, Radiofrequency[tiab] OR Radio Frequency Ablation[tiab] OR Ablation, Radio Frequency[tiab] OR Radio-Frequency Ablation[tiab] OR Ablation, Radio-Frequency [tiab] OR Ablation Techniques[Mesh] OR ablation[tiab] OR Surgical Procedures, Operative[Mesh] OR surgery[tiab] OR resection [tiab] OR hepatectomy[tiab]) AND (Carcinoma, Hepatocellular [Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR liver cell [tiab])))

- Treffer nach systematischer Recherche: n = 480
- Ergebnis nach Titel-/Abstract-/Volltextscreening: n = 5
- Händisch hinzugefügt wurde ein weiteres Paper (Lencioni), jedoch ohne Evidenztabelle, da es sich um keine Studie handelt.

Chen MS et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243 (3): 321–328

Feng K et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57 (4): 794–802

Huang J et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252 (6): 903–912

Ng KKC et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017; 104 (13): 1775–1784

Yin L et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J Hepatol* 2014; 61 (1): 82–88

Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52–60

Evidenztabelle:

Die Evidenztabelle befindet sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der UserGroup.

Empfehlung 3.58

Patienten mit HCC kleiner 3 cm in für die Resektion ungünstiger Lokalisation oder mit eingeschränkter Leberfunktion soll primär eine Thermoablation des Tumors angeboten werden.

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018.

Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

Thermal ablation with radiofrequency is the standard of care for patients with BCLC 0 and A tumours not suitable for surgery.

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung:

► **Tab. 19** PICO-Frage: Wann soll eine RFA erfolgen?

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Wann soll eine Ablation durchgeführt werden?	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom	Ablation	Operation	Overall survival Progression-free survival Quality of Life

► **Tab. 20** Einschlusskriterien.

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall-Kontroll-Studie, Kohortenstudie
Sprachen	Englisch (in Anlehnung an die EASL, da hier nur englische Titel berücksichtigt wurden)
Suchzeitraum	01.01.2000 bis 31.12.2017

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- andere Erkrankung
- Nicht-Fragestellung
- anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Verwendeter Suchstring und Ergebnisse der Recherche:

(Radiofrequency Ablation[Mesh] OR RFA[tiab] OR Ablation, Radiofrequency[tiab] OR Radio Frequency Ablation[tiab] OR Ablation, Radio Frequency[tiab] OR Radio-Frequency Ablation[tiab] OR Ablation, Radio-Frequency[tiab]) OR (Ablation Techniques[Mesh] OR ablation[tiab] OR HIFU[tiab]) AND ((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR Hepatom*[tiab] OR ((Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab])) OR (Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR intrahepatic[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh]))

AND (BCLC staging A[tiab] OR BCLC A OR Barcelona Clinic Liver Cancer A OR Barcelona Clinic Liver Cancer Classification A OR BCLC staging 0[tiab] OR BCLC 0 OR Barcelona Clinic Liver Cancer 0 OR Barcelona Clinic Liver Cancer Classification 0)

- Treffer nach systematischer Recherche: n = 288
- Ergebnis nach Titel-/Abstract-/Volltextscreening: n = 2

Di Costanzo GG et al. Radiofrequency ablation versus laser ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30 (3): 559–565

Cucchetti A et al. An explorative data-analysis to support the choice between hepatic resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2014; 46 (3): 257–263

Evidenztabelle:

Die Evidenztabelle befindet sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der UserGroup.

5.2. Systematische Recherchen

5.2.1. Externe Literaturrecherche

Die Literatursuche wurde durch die Firma Clinical Guideline Service (Dr. S. Steubesand, Dr. P. Freudenberger) durchgeführt.

Die Ergebnisse wurden in ein Online-Portal eingespeist und die Literatur wurde den Mandatsträgern zugänglich gemacht. Die gefundene und gescreente Literatur wurde identifiziert, bewertet und Mitgliedern der Leitliniengruppe als Grundlage für die Formulierungen von Empfehlungen zur Verfügung gestellt. Die spezifischen Suchstrategien erfolgten themenbezogen und wurden zusammen mit dem Recherchezeitraum den Evidenztabelle zu den einzelnen Themen vorangestellt. Das ausführliche Vorgehen entnehmen Sie bitte dem separat veröffentlichten Methodenteil der Firma Clinical Guideline Service.

5.2.2. Eingeschlossene Studientypen

Zur Beantwortung der verschiedenen Fragestellungen wurden grundsätzlich nach randomisierten kontrollierten Studien oder systematischen Reviews und Metaanalysen gesucht. Die Endpunkte unterschieden sich je nach Fragestellung und sind den einzelnen PICO-Fragen beigelegt. Wenn orientierende Vorrecherchen ergaben, dass bei den einzelnen diagnostischen oder therapeutischen Verfahren keine oder nur wenige randomisierte kontrollierte Studien zu der fokussierten Fragestellung vorlagen, wurde im nächsten Schritt nach prospektiven Kohortenstudien gesucht. Auch retrospektive Kohortenstudien wurden in Einzelfällen miteinbezogen. Die Suche wurde in PubMed/MEDLINE und Cochrane Clinical Trials Database durchgeführt. Ergänzende Handsuchen wurden in den Datenbanken PubMed/MEDLINE Cochrane Clinical Trials Database durchgeführt.

Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung der Evidenztabelle fanden zwischen Oktober 2018 und Dezember 2019 statt. Die in den Recherchen identifizierte Literatur wurde durch die Firma UserGroup, Herrn Prof. M. Bitzer (Koordinator), sowie Fr. S. Voesch einem Abstractscreening unterzogen. Die ausgewählten Publikationen wurden im Volltext angefordert und nach erneuter Sichtung und Kommentierung eingeschlossen. Die für Statements und Empfehlungen verwendeten Studien wurden in Evidenztabelle extrahiert. Die formal methodische Bewertung der Evidenz erfolgte gemäß Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (LoE) 2011. Das detaillierte Vorgehen entnehmen Sie bitte dem separat veröffentlichten Methodenteil der Firma Clinical Guideline Service.

5.3. Schema der Evidenzklassifikation

► Tab. 21 Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [1]

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Wie verbreitet ist das Problem?	Lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung)	Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können**	Lokale Erhebung, die nicht auf einer Zufallsstichprobe basiert**	Fallserie**	Nicht anwendbar
Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose)	Systematische Übersichtsarbeit von Querschnittstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Einzelne Querschnittstudie mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Nicht konsekutive*** Studie oder Studie ohne angewandten Referenzstandard**	Fall-Kontroll-Studie oder Studie mit ungeeignetem oder nicht unabhängigem Referenzstandard**	Expertenmeinung basierend auf pathologischen Überlegungen
Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose)	Systematische Übersichtsarbeit von Kohortenstudien, die Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung beobachten (Inception cohort study)	Einzelne Kohortenstudie von Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung (Inception cohort study)	Kohortenstudie oder Kontrollarm einer randomisierten Studie*	Fallserie oder Fall-Kontroll-Studie die oder eine prognostische Kohortenstudie mit niedriger methodischer Qualität ^{1, **}	Nicht anwendbar
Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien ²	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/Follow-up-Studie ^{3, **}	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Expertenmeinung basierend auf pathologischen Überlegungen
Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien ⁴ . Oder N-von-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patienten oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/Follow-up-Studie (Post-Marketing-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein**		
Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten			
Ist dieser Früherkennungstest sinnvoll? (Screening)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	Randomisierte Studie	Kontrollierte Kohortenstudie/Follow-up-Studie**		

Übersetzung des englischen Originaltextes von Dr. M. Nothacker, MPH (OL) und Dr. M. Follmann, MPH, MSc (OL) und Dipl.-Soz.Wiss. T. Langer (OL).

* Level kann ggf. wegen der Studienqualität, wegen ausgedehnter Konfidenzintervalle (unpräzise Effektschätzer), Inkonsistenzen zwischen Studien, oder weil der absolute Effektwert sehr klein ist, sowie wegen mangelnder Übertragbarkeit (Fragestellung der Studie entspricht nicht der klinischen relevanten Frage) abgewertet werden. Eine Aufwertung des Evidenzlevels ist möglich bei großen oder sehr großen Effekten.

** Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie.

*** Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.

1 Zur Qualitätsbeurteilung kann u. a. das STROBE-Statement verwendet werden: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims>.

2 Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.

3 Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.

4 Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.

In der vorherigen Leitlinie von 2013 wurde mit dem Modell Oxford 2009 zur Evidenzaufarbeitung gearbeitet. Es erfolgte daher bei den nach wie vor relevanten Studien eine Übertragung in das Modell nach Oxford 2011.

5.4. Evidenztabelle

Im Folgenden werden jeweils die PICO-Fragen zu den einzelnen Themenkomplexen dargestellt. Da die Literaturrecherche durch Clinical Guideline Service durchgeführt wurde, sind die Evidenztabelle in einem separaten Methodenteil veröffentlicht.

5.4.1. PICO-Fragen zum hepatozellulären Karzinom

Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien sind folgende:

► **Tab. 22** Einschlusskriterien bei den PICO-Fragen zum hepatozellulären Karzinom.

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall-Kontroll-Studie, Kohortenstudie
Sprachen	Deutsch oder Englisch
Suchzeitraum	01.04.2011 bis 31.12.2018*

* In der alten Leitlinie sind im Bereich Prävention im Leitlinienreport Studien bis 31.03.2011 eingeschlossen.

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- andere Erkrankung
- Nicht-Fragestellung
- anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

PICO-Frage zum Themenkomplex der neoadjuvanten Therapien vor Transplantation

► **Tab. 23** PICO-Frage HCC 13 (1).

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Haben Patienten mit HCC outside Milano und mit einer neoadjuvanten Therapie zum Downstaging ein schlechteres Outcome als Patienten inside Milano?	Patienten mit Lebertransplantation und HCC (Inside- und Outside-Milano-Kriterien)	Neoadjuvante Therapie zum Downstaging	Keine neoadjuvante Therapie (inside Milano)	Overall survival Progression-free survival nach Transplantation Adverse Events Quality of Life

Ergänzend zur ersten Suche durch die Firma Clinical Guideline Service wurde eine zweite Suche zu einem späteren Zeitpunkt durch das Koordinatorenteam gemeinsam mit der Arbeitsgruppe durchgeführt, um neue Studien ebenfalls zu detektieren. Den Suchstring der ersten Suche finden Sie im Methodenteil der Firma Clinical Guideline Service. Das Vorgehen bei der zweiten Suche wird im Folgenden dargelegt.

► **Tab. 24** Einschlusskriterien.

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall-Kontroll-Studie, Kohortenstudie
Sprachen	Deutsch oder Englisch
Suchzeitraum	1. Suche: 01.04.2011 bis 31.12.2018 2. Suche: 01.01.2015 bis 01.06.2020

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- andere Erkrankung
- Nicht-Fragestellung
- anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

Verwendeter Suchstring und Ergebnisse der Recherche der zweiten Suche:

(Neoadjuvant Therapy[Mesh] OR neoadjuvant*[tiab] OR neo-adjuvant*[tiab]) OR (downstaging[tiab] OR down-staging[tiab]) OR (pretransplant* therapy[tiab] OR pretransplant locoregional therapy[tiab]) OR (beyond milan criteria[tiab] OR beyond conventional criteria[tiab]) AND ((Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR

Hepatoma*[tiab] OR ((Carcinoma*[tiab] OR Cancer[tiab] OR cancers[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR liver cell[tiab] OR adult liver[tiab])) OR ((Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Tumor[tiab] OR Tumors[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab]) AND (hepatocellular[tiab] OR hepatic*[tiab] OR liver*[tiab] OR "Liver"[Mesh])) AND (("Transplantation, Homologous"[Mesh] OR transplant*[tiab] OR graft*[tiab] OR allograft*[tiab] OR homograft*[tiab]) AND (liver[tiab] OR Hepatic[tiab]))))

Das Vorgehen beim Screening ist in der folgenden Abbildung dargestellt. Die Erstellung der Evidenztabelle aus dieser Recherche erfolgte durch Firma Clinical Guideline Service und ist im Methodenreport Anhang B Evidenztabelle zu finden.

► **Abb. 3** Suchstrategie beim Thema Downstaging.

PICO-Frage zum Themenkomplex der Bridging-Therapien vor Transplantation

► **Tab. 25** PICO-Frage HCC 13 (2).

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Profitieren Patienten mit HCC inside Milano von Bridging-Therapien?	Patienten mit Lebertransplantation und HCC (Inside- und Outside-Milano-Kriterien)	Bridging-Therapie (RFA, TACE, Mikrowellenablation)	Andere Bridging-Verfahren oder keine Verfahren	Overall survival Progression-free survival Adverse Events Quality of Life

PICO-Frage zum Themenkomplex der TARE beim hepatozellulären Karzinom

► **Tab. 26** PICO-Frage HCC 17.

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Profitieren Patienten mit einem auf die Leber beschränkten lokal fortgeschrittenen Tumor von einer TARE?	Patienten mit einem auf die Leber beschränkten HCC, lokal fortgeschritten	TARE	Systemtherapie TACE Keine Therapie	Overall survival Progression free survival Time to Progression Adverse Events Quality of life

PICO-Frage zum Themenkomplex der Systemtherapie beim hepatozellulären Karzinom

► **Tab. 27** PICO-Frage HCC 20.

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Von welchen Systemtherapien profitieren Patienten mit fortgeschrittenem HCC?	Patienten mit fortgeschrittenem HCC	Sorafenib Lenvatinib Regorafenib Cabozantinib Ramucirumab PD1-Inhibitoren CTLA4-Inhibitoren	Keine Therapie oder gegen Sorafenib/andere Therapien	Overall survival Progression free survival Adverse Events Quality of life Time to Progression

5.4.2. PICO-Fragen zu den biliären Karzinomen

Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien sind folgende:

► **Tab. 28** Einschlusskriterien bei den PICO-Fragen zu den biliären Karzinomen.

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom oder mit V. a. cholangiozellulärem Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall-Kontroll-Studie, Kohortenstudie
Sprachen	Deutsch oder Englisch
Suchzeitraum	01.01.2008 bis 31.12.2018

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- andere Erkrankung
- Nicht-Fragestellung
- anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

PICO-Frage zum Themenkomplex der Vorerkrankungen der biliären Karzinome

► Tab. 29 PICO-Frage CCA 1 (1).

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Welche Vorerkrankungen erhöhen das Risiko für die Entstehung von biliären Karzinomen (Gallenblasenkarzinom oder CCA)?	Cholangiozelluläres Karzinom: Hepatitis, PSC, HCV, HBV, Zirrhose, Diabetes, Adipositas, NAFLD, Alkohol- und Tabak-Abusus Gallenblasenkarzinom: Cholelithiasis, anatomische Anomalien der extrahepatischen Gallenwege, Gallenblasenpolypen/Adenomatose der Gallenblase, chronische Typhusinfektion, PSC und CED	–	–	Diagnose eines cholangiozellulären Karzinoms oder eines Gallenblasenkarzinoms

PICO-Frage zum Themenkomplex der Diagnostik bei den biliären Karzinomen

► Tab. 30 PICO-Frage CCA 7 (1).

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Welche Untersuchungsmethoden geben Auskunft über die maximale Ausbreitung des Tumors?	Patienten mit V. a. cholangiozellulärem Karzinom oder mit histologisch nachgewiesenem cholangiozellulärem Karzinom	CT MRT Endosonografie Cholangioskopie Sonografie ERCP	CT MRT Endosonografie Cholangioskopie Sonografie ERCP	Maximale Ausdehnung des Tumors Vergleich zum OP-Präparat bei OP Vergleich zwischen mindestens 2 bildgebenden Methoden

► Tab. 31 PICO-Frage CCA 7 (2).

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Mit welchem Verfahren lässt sich die Diagnose eines CCA histologisch sichern?	Patienten mit V. a. cholangiozellulärem Karzinom oder mit histologisch nachgewiesenem cholangiozellulärem Karzinom	ERCP (Bürste, Biopsie) Cholangioendoskopie (Biopsie) Perkutane Punktion Endosono	ERCP (Bürste, Biopsie) Cholangioendoskopie (Biopsie) Perkutane Punktion Endosono	Op-Präparat Verlauf (6 bis 12 Monate)

PICO-Frage zum Themenkomplex der Operation und Transplantation bei den biliären Karzinomen

► Tab. 32 PICO-Frage CCA 9.

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Profitieren Patienten mit einem lokal begrenzten cholangiozellulären Karzinom von einer Operation oder Transplantation?	Patienten mit lokal beschränktem cholangiozellulären Karzinom	Operation Transplantation	Operation Transplantation Lokalablativ Verfahren	Overall survival Progression free survival Adverse Events Quality of Life

PICO-Frage zum Themenkomplex der lokoregionären Therapieverfahren bei den biliären Karzinomen

► Tab. 33 PICO-Frage CCA 11.

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Profitieren Patienten mit nicht-operablem cholangiozellulärem Karzinom von lokoregionären Verfahren?	Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom	RFA TACE TARE Endoskopische fotodynamische Therapie Endoskopische RFA	Systemtherapie oder keine Therapie Nur Stent +/- Systemtherapie	Overall survival Progression-free survival Adverse Events Quality of Life

PICO-Frage zum Themenkomplex der Systemtherapie bei den biliären Karzinomen

► Tab. 34 PICO-Frage CCA 15.

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Von welchen Systemtherapien profitieren Patienten mit fortgeschrittenem biliärem Karzinom?	Intrahepatisches CCA Perihiläres CCA Distales CCA Gallenblasenkarzinom	Gemcitabin Cisplatin 5-FU/Capecitabin Oxaliplatin Irinotecan FGFR-Inhibitoren	Keine Therapie, andere Systemtherapie	Overall survival Progression-free survival Adverse Events Time to Progression Quality of Life

PICO-Frage zum Themenkomplex der Früherkennung beim hepatozellulären Karzinom und dem intrahepatischen Cholangiokarzinom

► Tab. 35 PICO-Frage HCC/iCCA.

Frage	Population	Intervention	Alternativ-Maßnahme	Outcome
Ist es möglich, durch nichtinvasive Verfahren zur Beurteilung der Leberfibrose/Steatose das HCC/iCCA-Risiko besser als bisher einzuschätzen?	Patienten mit chronischer Lebererkrankung	FIB4 NAFLD Fibrosis-Score ELF Fibrotest BARD Score Fibroscan ARFI	Keine Verwendung eines nichtinvasiven Verfahrens zur Beurteilung der Leberfibrose/Steatose	Diagnose eines HCC oder iCCA

Hier wurde ein anderer Suchzeitraum verwendet: 01.04.2014 bis 31.12.2018

5.5. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

5.5.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht gemäß dem AWMF Regelwerk eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [2]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandats-trägern (siehe Kapitel 0, S. 9) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in ► **Tab. 37** den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe ► **Tab. 36**), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

5.5.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz (siehe 5.5.3), d. h. ein hoher Evidenzgrad (z. B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d. h. eine hohe Sicherheit bezüglich der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Die folgenden berücksichtigten Kriterien konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

- **Konsistenz** der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

- **Klinische Relevanz** der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

- Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

- Ethische Verpflichtungen

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z. B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

► **Tab. 36** Verwendete Empfehlungsgrade.

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

► **Tab. 37** Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke.

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

- Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

5.5.3. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Zunächst erfolgte die Erstellung von Vorschlägen für die Empfehlungen durch die jeweiligen Arbeitsgruppen. Anschließend wurden die Empfehlungen zunächst im Rahmen von Vorabstimmungen angelehnt an das DELPHI-Verfahren abgestimmt (Formblatt: stimme zu, stimme nicht zu und habe einen Alternativvorschlag), Empfehlungen, die eine Zustimmung > 95 % erhalten haben und keine relevanten Kommentare wurden als konsentiert betrachtet und nicht im Rahmen der Konsensuskonferenz erneut abgestimmt. Alle anderen Empfehlungen wurden unter Einbeziehung der Ergebnisse der Vorabstimmung auf der Konsensuskonferenz unter neutraler Moderation am 06./07.02.2020 konsentiert. Der Ablauf war wie folgt: Vorstellung der Empfehlung, Reihendiskussion, Abstimmung der Empfehlung und Alternativvorschläge, bei Nicht-Erreichen eines Konsenses erneute Diskussion. Im Rahmen der Konsensuskonferenz konnte zu allen Empfehlungen ein Konsens gefunden werden.

Da zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz noch nicht alle Empfehlungen vorhanden waren, wurden diese nach der Konsensuskonferenz fertiggestellt und erneut als Vorabstimmungen angelehnt an das DELPHI-Verfahren der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellt.

Zur Diskussion der Ergebnisse aus dem DELPHI-Verfahren und Konsultation erfolgte eine Videokonsensuskonferenz am 17.08.2020, ebenfalls mit neutraler Moderation. Hier wurden erneut Empfehlungen, die sich als unkritisch erwiesen hatten (keine Kommentare, Zustimmung $\geq 97\%$), nicht erneut diskutiert, sondern als konsentiert betrachtet. Auch im Rahmen der Videokonsensuskonferenz konnte zu allen Empfehlungen ein Konsens gefunden werden.

Bei allen Konsultationsverfahren (Vorabstimmungen, Konsensuskonferenz, Videokonsensuskonferenz) wurde darauf geachtet, dass mindestens 75 % der stimmberechtigten Mandatsträger teilgenommen haben.

6. Ableitung der Qualitätsindikatoren

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie [3].

Die Generierung der neuen Qualitätsindikatoren wurde in folgenden Schritten durchgeführt.

6.1. Bestandsaufnahme

Bei der Suche nach bereits definierten internationalen und nationalen Qualitätsindikatoren außerhalb des OL-Verfahrens erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums auf die Zeit von September 2010 bis September 2020. Durch die Erweiterung der überarbeiteten Leitlinie auf biliäre Karzinome wurde nicht – wie sonst üblich – das Ende des Suchzeitraums der 2013 erschienenen Vorgängerversion der Leitlinie als Beginn des Suchzeitraums gewählt. Es erfolgte eine Einschränkung auf die Sprachen Deutsch und Englisch.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced>
Cochrane: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search>
- Webseiten nationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/ Qualitätsmessung/ Qualitätsindikatoren
- Webseiten internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Internetrecherche via www.google.de

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle. Sie wurden entsprechend modifiziert und sind in der Anlage (s. 13.1 S. 57) unter Punkt 2 (Recherchestrategien) dargelegt.

Die Recherche führte zu einer Reihe von internationalen Qualitätsindikatoren, die ebenfalls in dem Dokument zusammengefasst wurden (s. 13.1, S. 57).

6.2. Vorbereitung 1. Online-Sitzung (Erstellung einer Primärliste potenzieller Qualitätsindikatoren)

Soweit möglich, wurden im Vorfeld der ersten Online-Sitzung (siehe 6.3) aus den im Update der Leitlinie neu hinzugekommenen starken Empfehlungen ($n = 59$) potenzielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Zudem wurden die den bestehenden Qualitätsindikatoren zugrunde liegenden Empfehlungen auf Änderungen geprüft. Diese Liste und das Dokument mit den internationalen Qualitätsindikatoren wurden den Mitgliedern der Arbeitsgruppe im Vorfeld des Anwesenheitstreffens zugesandt.

6.3. Online-Sitzung (Diskussion und primäre Sichtung)

Die 1. Sitzung der Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren (AG QI), die aus Mitgliedern der Leitliniengruppe und Vertretern der klinischen Krebsregister, des Zertifizierungssystems, der AWMF und des onkologischen Leitlinienprogramms (OL) bestand, fand am 10.11.2020 COVID-bedingt online und nicht als Anwesenheitssitzung statt. In dem Treffen wurden den Teilnehmern der Prozessablauf der Erstellung von Qualitätsindikatoren sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert.

Zu den bereits bestehenden Qualitätsindikatoren wurden den Teilnehmern die Ergebnisse aus dem Jahresbericht der Leberkrebszentren vorgestellt. Auf Basis dieser Informationen aus der klinischen Versorgung und der ggf. im Aktualisierungsverfahren geänderten zugrunde liegenden Empfehlung wurde durch die Arbeitsgruppe entschieden, ob der Qualitätsindikator bestehen bleiben soll oder nicht.

Ergebnisse der Diskussion und Bewertung der bisherigen 7 Qualitätsindikatoren (2013):

- Der bisherige QI 3 (Ausbreitungsdiagnostik bei HCC) wurde gestrichen, da die zugrunde liegende Empfehlung aus der überarbeiteten Leitlinie gestrichen wurde.
- Der bisherige QI 5 (Nachsorge nach kurativem Verfahren) wurde gestrichen, da die zugrunde liegenden Empfehlungen der überarbeiteten Leitlinie gestrichen wurden bzw. die neu aufgenommenen Empfehlungen zu diesem Thema als nicht umsetzbar bewertet wurden. Der QI war auch bisher kein Teil des Kennzahlenbogens der zertifizierten Leberkrebszentren.
- Die QI 1, 2, 4 und 7 wurden belassen bzw. redaktionell angepasst, um einheitliche Formulierungen im Vergleich zu QI anderer onkologischer S3-Leitlinien zu gewährleisten.
- Der QI 6 (CT/MRT nach TACE) wurde aufgrund gestrichener, in der Empfehlungsstärke zurückgestufter bzw. neuer Empfehlungen modifiziert. Ergebnisse aus den Leberkrebszentren zu diesem QI liegen vor und zeigen noch Verbesserungspotenzial.

Darüber hinaus wurde die unter 1.2 generierte Zusammenstellung aus den weiteren starken Empfehlungen der Leitlinie diskutiert und entschieden, ob aus der jeweiligen Empfehlung ein potenzieller Qualitätsindikator generiert werden könne. Folgende Ausschlusskriterien kamen dabei zur Anwendung:

► **Tab. 38** Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potenziellen Qualitätsindikatoren.

Nr.	1	2	3	4
Begründung	Empfehlung ist nicht operationalisierbar (Messbarkeit nicht gegeben)	Fehlender Hinweis auf Verbesserungspotenzial	Fehlende Verständlichkeit u/o großer Erhebungsaufwand im Verhältnis zum Nutzen	Sonstiges (mit Freitexteingabe in Liste der Empfehlungen)

Auf Basis der neuen starken Empfehlungen der Leitlinie wurden drei neue QI definiert, wobei zwei (QI 8 und 9) das bestehende Set ergänzen und ein QI (Typisierung nach WHO-Klassifikation) lediglich für das CCA neu formuliert wurde und mit dem bestehenden analogen QI 1 für das HCC zusammengefasst wird.

Die Diskussion der Empfehlungen und der internationalen QI-Recherche ergab weitere Punkte, die in der nächsten Zertifizierungskommission der viszeralonkologischen Krebszentren besprochen werden, um ggf. in den Erhebungsbogen der Zentren aufgenommen zu werden:

- Bridging
- Empfehlung 3.1.12: „Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virusinfektion und HCC, bei denen eine kurativ-intendierte Tumorbehandlung durchgeführt wird, soll eine DAAD-Behandlung angeboten werden.“
- Regelmäßige Nachsorge nach Leberresektion beim HCC in Zirrhose (Empfehlung 3.4.24)
- Verlaufskontrolle nach lokaler Therapie: Empfehlung 3.4.36 („Die Verlaufskontrolle nach erfolgreicher lokaler Therapie soll im ersten Jahr alle 3 Monate und im zweiten Jahr alle 3 bis 6 Monate mittels biphasischer CECT oder dynamischer MRT stattfinden.“) und 3.4.37 („Nach Abschluss der Nachsorge

sollen die Patienten wieder in das Früherkennungsprogramm mit Ultraschall alle 6 Monate eingeschlossen werden.“)

Die Diskussion von Outcome-Parametern für die chirurgische Therapie ist nach Auffassung der AG QI wichtig, steht aber für das QI-Set nicht im Vordergrund, u. a. weil diesbezügliche Ergebnisse sowohl über das Transplantationsregister als auch die zertifizierten Zentren erhoben werden.

6.4. Bewertung

Die potenziellen Qualitätsindikatoren wurden mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie durch die Mitglieder der AG QI bewertet. Jeweils mit dem unten abgebildeten Bogen erhielten die Bewertenden seitens der Krebsregister und des Zertifizierungssystems der DKG für den Indikatorvorschlag die Informationen zur Datenverfügbarkeit. Angenommen wird ein Qualitätsindikator, wenn mind. 75 % der Teilnehmer die Kriterien 1,2,3 und 5 mit „Ja“ und das Kriterium 4 mit „Nein“ bewertet haben. Die Auswertung dieser Abstimmungen erfolgte durch einen Methodiker, der nicht am Qualitätsindikatoren-Entwicklungsprozess teilgenommen hatte.

► **Tab. 39** Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie.

QI-Nr.	Möglicher Qualitätsindikator	Empfehlung	
1.	Z		
	N		
Information zur Datenverfügbarkeit (Stand 09/2020): [dies wird von den Registern und den Zentren ausgefüllt] Die Erfassung ist seitens der Klinischen Krebsregister über den einheitlichen onkologischen Basisdatensatz und seiner Module gewährleistet: ja / nein Die Erfassung ist Teil des Zertifizierungssystems der DKG: ja / nein Ggf. welche Ergänzungen wären erforderlich?			
			Nein Ja
1. Kriterium: Der Qualitätsindikator erfasst für den Patienten relevante Verbesserungspotenziale.			
2. Kriterium: Der Indikator ist klar und eindeutig definiert.			
3. Kriterium: Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den Leistungserbringern beeinflusst werden kann.			
4. Kriterium: Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?			
5. Kriterium: Die Daten werden beim Leistungsbringer routinemäßig dokumentiert oder eine zusätzliche Erhebung erfordert einen vertretbaren Aufwand.			

Zusätzlich bestand die Möglichkeit, zu den im Folgenden genannten Kriterien Kommentare abzugeben:

	Kommentar
Risikoadjustierung Können spezifische Merkmale von Patienten, z. B. Alter, Komorbidität oder Schweregrad der Erkrankung, die Ausprägung des QI beeinflussen?	
Implementierungsbarrieren Gibt es Implementierungsbarrieren, die es zu beachten gilt?	

6.5. Telefonkonferenz

Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte am 26.11.2020 eine 2. moderierte Online-Sitzung, in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert wurden. Auf Basis der Bewertungen und der Diskussion wurde das finale Set von 7 Qualitätsindikatoren konsentiert.

Die Primärliste der potenziellen Qualitätsindikatoren inklusive der Ausschlussgründe, die o. g. Zusammenstellung der internationalen Qualitätsindikatoren und die Ergebnisse der schriftlichen Bewertung sind auf Anfrage im Leitliniensekretariat oder Office des Leitlinienprogramms Onkologie erhältlich.

7. Reviewverfahren und Verabschiedung

Während des Aktualisierungsprozesses erfolgten methodische Reviews durch das OL Office und die AWMF. Im Anschluss wurden ein öffentliches Konsultationsverfahren eingeleitet und die formale Zustimmung der Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen eingeholt. Die Langversion und der Leitlinienreport wurden zu diesem Zweck für 6 Wochen (vom 01.02.2021 bis 15.03.2021) online auf den Websites des OL, der AWMF sowie der DGVS eingestellt und konnten mittels Formblatt kommentiert werden. Alle an der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften wurden per E-Mail auf die Leitlinie aufmerksam gemacht und um Kommentare gebeten, welche an das Leitliniensekretariat zu richten waren.

Insgesamt gingen im Rahmen der öffentlichen Konsultation 18 Kommentare von 9 Personen oder Organisationen ein. Davon bezogen sich 7 Kommentare auf die Empfehlungen und 11 Kommentare auf die Hintergrundtexte. Es sind keine Kommentare zum Leitlinienreport eingegangen. Die Kommentare wurden zunächst von den Koordinatoren gesichtet und hinsichtlich ihrer inhaltlichen Relevanz klassifiziert. Anschließend wurden in Zusammenarbeit mit den jeweiligen Kapitelautoren Empfehlungen zum Umgang mit den Kommentaren erstellt. Abschließend wurden die Kommentare und die entsprechenden Änderungsvorschläge in pseudonymisierter Form mit der gesamten Leitliniengruppe diskutiert und im Umlaufverfahren konsentiert.

Inhaltliche Kommentare und die daraus resultierenden Änderungen mit Begründung ggf. auch bei Beibehaltung des ursprünglichen Textentwurfs können folgender Tabelle entnommen werden.

Das Layout betreffende und orthografische sowie syntaktische Kommentare wurden eingearbeitet und sind hier nicht gelistet.

► Tab. 40 Kommentare zu Empfehlungen und Statements.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie des Kommentierenden	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierende Entscheidung	Begründung der Entscheidung
1	1	3.4.2.2. S. 75	3.61. Evidenzbasierte Empfehlung LoE 2, EG A Die TACE soll Patienten mit HCC im intermediären Stadium angeboten wer- den, wenn keine kurativen Therapieoptionen vorlie- gen. Primärrecherche: Lo 2002, Lammer 2010	Primärrecherche: Lo 2002, Llovet 2002	Die angegebene Literaturstelle Lam- mer 2010 ist nicht geeignet, die Evidenz zu belegen. Diese Studie war ein Methodenvergleich cTACE vs. DEB TACE ohne Evaluierung von Überlebensdaten. An dieser Stelle muss Llovet 2002 zitiert werden (Llovet JM, Real MI, Montana X et al. Arterial embolisation and chemoem- bolisation versus symptomatic treat- ment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomi- sed controlled trial. Lancet 2002; 359: 1734–1739)	Umsetzung des Kommen- tars. Llovet 2002 ist in der alten Leitlinie bereits bewertet worden. Eine Änderung des LoE erfolgt nicht.	Zustimmung	Zusätzliche Evi- denz wurde eingearbeitet.
2	7	4.14/S. 123	Für die Erfassung der maxi- malen Ausbreitung des Tumors inklusive Gefäßin- vasion soll, wenn eine kurative Behandlungsopti- on besteht, mindestens ein dynamisches kontrastver- stärktes MRT eingesetzt werden.	Redaktionelle Verständnisfrage: „mindest- stens“ oder „zumindest“? „ zumindest ein dynamisches kontrastverstärktes MRT“ = mindestens ein sol- ches MRT und ggf. noch andere, weitere Bildgebun- gen. So verstehe ich das. „ mindestens ein dynami- sches kontrastverstärktes MRT“ = vielleicht ein, ggf. auch zwei, drei oder vier dynamische kontrastver- stärkte MRTs.	Semantisch/redaktionell, keine Lite- ratur nötig	Keine Änderung	Zustimmung	Kein Änderungsbe- darf, da ausrei- chende Verständ- lichkeit gegeben.
3	8	Kapitel 3.1. S. 33	3.3. Konsensbasierte Empfehlung Patienten mit chronischer HCV-Infektion oder nichtal- koholischer Steatohepatitis haben bereits bei einer fort- geschrittenen Leberfibrose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Diesen Patienten sollte eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.	Patienten mit chronischer HCV-Infektion oder nichtal- koholischer Steatohepatitis haben bereits bei einer fortgeschrittenen Leberfi- brose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Diesen Patienten kann eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.		Keine Änderung der abge- stimmten Empfehlung	Zustimmung	Keine Änderung der abgestimmten Empfehlung bzw. Abschwächung der Empfehlung

► Tab. 40 (Fortsetzung)								
Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
3	8	Kapitel 3.1.	Zusätzliche Empfehlung für die Früherkennung	Patienten mit nichtalkoholischer Steatohepatitis kann bei Vorliegen mehrerer Risiko-Allele im PNPLA3-, TM6SF2-, MBOAT7- und HSD17B13-Gen eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.	Genvarianten im PNPLA3 p.I148M-, TM6SF2 p.E167K- und MBOAT7-Gen rs641738 erhöhen das Risiko für die HCC-Entwicklung bei Patienten mit NASH, wohingegen eine Variante im HSD17B13-Gen rs72613567 das Risiko reduziert. Addition der Risiko-Allele im PNPLA3-, TM6SF2- und HSD17B13-Gen ergaben beim Vorliegen von 4 Risiko-Allelen ein 3,3-fach erhöhtes und beim Vorliegen von 5 bis 6 Risiko-Allelen ein 29-fach erhöhtes HCC-Risiko in der Bevölkerung (über 100 000 Personen aus Kopenhagen, über 300 000 Personen aus der UK-Biobank) (Cellert-Kristensen et al. Hepatology 2020; 72: 845–856). Eine ähnliche Studie verwendete eine Wichtung des Risikos der verschiedenen Genvarianten im PNPLA3-, TM6SF2-, CCKR-, MBOAT7- und HSD17B13-Gen (polygenic risk score = PRS) und fand eine OR für die HCC-Entwicklung bei NAFLD. Auch in der UK-Biobank-Kohorte war ein erhöhter PRS mit einem erhöhten HCC-Risiko assoziiert (Bianco et al. J Hepatol 2021; in press; doi:10.1016/j.jhep.2020.11.024). Die Daten suggerieren einen kausalen Zusammenhang zwischen hepatischer Fettsäureakkumulation und Hepatokarzinogenese, wobei ein Teil des Risikos durch die ebenfalls durch die genetischen Risikofaktoren beeinflusste fortgeschrittene Fibrose vermittelt wird.	Im Hintergrundtext kann auf die Genvarianten eingegangen werden. Letztlich wurde jedoch schon für alle Patienten mit einer NASH eine Früherkennung angeboten, daher bringt dies hier keine Änderung der Empfehlung. Zusätzlich sollte berücksichtigt werden, dass sonst alle Patienten mit einer NASH zusätzlich eine Genanalyse erhalten müssten.	Im Hintergrundtext erwähnen, keine zusätzliche Empfehlung	Übernahme im Hintergrundtext: Evaluation, ob zusätzliche Empfehlung erfolgen soll, beim Update.

► Tab. 40 (Fortsetzung)

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
4	8	Kapitel 3.1.	Zusätzliche Empfehlung für die Früherkennung	Patienten mit akuter intermittierender Porphyrrie (AIP) haben auch ohne Leberzirrhose ein erhöhtes HCC-Risiko, daher kann diesen Patienten eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.	Daten aus dem schwedischen Porphyrie-Register fanden bei den über 50-jährigen eine jährliche HCC-Inzidenz von 1,7 %. Die Hazard Ratio für die Entwicklung eines HCCs war bis zu 38-fach erhöht. Daher sollte diesen Patienten eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden (Lissing, M. et al. AS-086, EASL 2020).	In den Hintergrundtext aufnehmen. Beim Update erneute Diskussion, ob zusätzliche Empfehlung bei insgesamt seltener Erkrankung.	Zustimmung	Übernahme im Hintergrundtext. Evaluation, ob zusätzliche Empfehlung erfolgen soll, beim Update.
5	8	Kapitel 3.1.	zusätzlich	Bei Patienten mit HCC, v. a. im jungen Erwachsenenalter, sollte das Vorliegen von abortiven Verlaufsformen der Glykogenspeicherkrankheit (glycogen storage disease (GSD)), M. Gaucher (Gaucher disease, GD) und Tyrosinämie (HT) abgeklärt werden. Bei Vorliegen von abortiven Verlaufsformen der GSD, erhöhtes HCC-Risiko, daher sollte diesen Patienten eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.	Beim Vorliegen einer Glykogenspeicherkrankheit (glycogen storage disease (GSD)), insbesondere Typ Ia und Ib, muss in bis zu 40 % der Fälle mit dem Auftreten von Adenomen gerechnet werden. Von diesen wiederum entarten etwa 1/3 zum HCC. Patienten mit GSD und hepatischen Adenomen müssen daher regelmäßig überwacht werden. Patienten mit M. Gaucher („Gaucher disease“, GD) haben ein über 100-fach erhöhtes Risiko, auch ohne Zirrhose ein HCC zu entwickeln. Daher müssen Patienten mit GD, auch ohne Zirrhose, im Hinblick auf ein HCC intensiv gescreent und überwacht werden. Die gilt auch für Patienten, die schon seit Jahrzehnten mit der Enzymersatztherapie (imiglucerase/Velaglu-cerase) oder Substrat-Reduktions-therapie (Eliglustat) behandelt werden. Die Tyrosinämie Typ I (HT I) ist inzwischen in das Neugeborenen-Screening aufgenommen worden. Unbehandelt ist sie der häufigste Grund für das HCC beim Kind. Seit Einführung der Therapie mit Nitisinon hat sich die Prognose der behandelten Kinder so massiv verbessert, dass die Patienten i. d. R. das Erwachsenenalter	Aufnahme in den Hintergrundtext	Zustimmung	Übernahme im Hintergrundtext. Evaluation, ob zusätzliche Empfehlung erfolgen soll, beim Update.

► Tab. 40 (Fortsetzung)							
Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
					ter erreichen. Das Risiko für das HCC ist vermutlich lebenslang erhöht, so dass jeder Patient mit HT I intensiv überwacht werden sollte.		
6	8	Kapitel 3.2: S. 42	3.18. Konsensbasierte Empfehlung In der palliativen Situation und bei unklarem Kontrastmittelverhalten in zwei unabhängigen Bildgebungen in der kurativen Situation sollte ein biopisches Verfahren eingesetzt werden.	Außerhalb von klinischen Studien oder wissenschaftlichen Registern und Biobanken sollte nur bei unklarem Kontrastmittelverhalten in zwei unabhängigen Bildgebungen ein biopisches Verfahren eingesetzt werden.	Grundsätzlich ist es sehr zu begrüßen, dass mehr Biopsien generiert werden, um sie im Rahmen strukturierter wissenschaftlicher Projekte und Register auszuwerten. Die wissenschaftliche Auswertung einer Biopsie muss aber aktuell Voraussetzung für eine Biopsie bei ansonsten eindeutiger nichtinvasiver Diagnostik sein. Die Feinnadelpunktion einer Leberläsion ist ein invasives und damit potenziell komplikatives Verfahren. Besonders bei fortgeschrittener Zirrhose (z. B. palliative Therapieentscheidung bei CHILD B7) kann das Risiko noch stärker erhöht sein. Punktionsbedingte Blutungen treten insgesamt in ca. jedem 200sten Fall auf (Hepatology 2009; 49(3): 1017–1044). Darüber hinaus entstehen für Patienten in einer palliativen Situation vermeidbare und potenziell belastende Krankenhausliegezeiten. Aus der Biopsie muss entweder ein wissenschaftlicher Mehrwert (Register, Biobanken) oder ein Mehrwert für den Patienten sichergestellt sein, um eine Biopsie trotz ansonsten eindeutiger Bildgebung zu rechtfertigen. Vor so einer generellen Empfehlung muss sichergestellt sein, dass nicht biopsiert wird, ohne dass eine klinische Entscheidung davon abhängt und die Probe dann in den Archiven verschwindet; dies ist in der breiten Versorgung bisher nicht gegeben.	Geringe, nicht behandlungsbedürftige Blutungen treten in etwa 3 bis 4 % der Fälle auf, während transfusionsbedürftige Blutungen selten sind (0,5 %) (Rockey, D.C et al. <i>Liver biopsy</i> . Hepatology 2009). Die Biopsie in der palliativen Situation soll zur Eindeutigkeit der Diagnose (ggf. Mischtumoren) beitragen. In der kurativen Situation bei unklarem Kontrastmittelverhalten Hier haben bewusste Abwägung und Abstimmung im Gremium stattgefunden.	Zustimmung
					Es werden keine zusätzlichen Daten geliefert, sodass keine Neubewertung der Daten erfolgt.		

► Tab. 40 (Fortsetzung)

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
7	8	Kapitel 3.5.2. S. 94	3.81. Evidenzbasierte Empfehlung LoE 2, EG 0 Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Femme- tastasen oder einer Tumor- lokalisation, die lokoregio- när nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, und mit einem ECOG-Status von 0–1 kann eine Systemthe- rapie mit Sorafenib ange- boten werden. Primärrecherche: Marrero 2016, Ganten 2017, Leal 2018, P	Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Femme- tastasen oder einer Tumor- lokalisation, die lokoregio- när nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, und mit einem ECOG-Status von 0–1 kann eine Systemthe- rapie angeboten werden.	Die Gabe einer Systemtherapie bei Patienten mit schlechter Leberfunk- tion ist grundsätzlich problematisch. Vorliegende randomisierte Phase-III- Studien zur Systemtherapie des HCC haben über alle Linien hinweg Pa- tienten mit einer Leberfunktion schlechter als Child-Pugh A (Punkt- wert >6) ausgeschlossen. Es liegen somit weder für Sorafenib noch für andere Substanzen Daten vor, die eine Empfehlung zu einer Therapie bzw. eine Priorisierung der einen oder anderen Substanz zulassen. Die Leitlinie stützt sich in ihrer Emp- fehlung zugunsten von Sorafenib bei Patienten mit Child-Pugh B (7–8) auf Registerstudien, die für Sorafenib, nicht aber für andere Substanzen vorliegen (J Hepatol 2016; 65 (6): 1140–1147; Clin Cancer Res 2017; 23 (19): 5720–5728). Darüber hi- naus werden prospektive Studien an- geführt (Invest New Drugs 2018; 36 (5): 911–918; Ann Oncol 2013; 24 (2): 406–411, Invest New Drugs 2015; 33 (3): 729–739), die jedoch allesamt keine Randomisierung bein- halten, und somit keine Überle- benheit von Sorafenib gegenüber Placebo oder einer anderen Thera- piestrategie nachweisen können. Allen Studien ist gemein, dass die Überlebenszeiten (OS, PFS) insbe- sondere für Patienten mit Child-Pugh B8 schlecht sind (PFS < 4 Monate, OS < 10 Monate), aber nicht gezeigt werden kann, dass diese durch Gabe von Sorafenib gegenüber Placebo verbessert werden. Nachgewiesen wird lediglich, dass die Wirksamkeit und Toxizität in den Child-Pugh-B-	Da für die anderen Sub- stanzen keine Daten vorlie- gen, kann hierzu auch keine evidenzbasierte Empfeh- lung erfolgen. Daher er- folgte im Gremium die Ent- scheidung zur Empfehlung von Sorafenib, da hier we- nigstens Daten für Child- Pugh B vorliegen, während bei anderen Substanzen keine Patienten im Stadium Child-Pugh A eingeschlos- sen wurden.	Zustimmung	Da bisher nur Da- ten für Sorafenib vorliegen, kann auch nur diese Substanz empfoh- len werden.

► Tab. 40 (Fortsetzung)							
Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
					<p>Gruppen nicht deutlich anders als in Child-Pugh A sind.</p> <p>Aus der CheckMate-040-Studie, in der die Gabe von Nivolumab bei 49 Patienten mit Child-Pugh B getestet (Kudo et al., ASCO GI 2019) wurde, konnten bei 12 % Patienten PR erreicht werden, 43 % hatten eine stabile Krankheitssituation, 31 % eine progressive disease als bestes Ansprechen. Die mediane Ansprechdauer war 9,9 Monate. Es gab keinen Unterschied im medianen Überleben zwischen Child-Pugh B7 und B8 (7,6 vs. 7,4 Monate). Wie auch für Sorafenib in den o.g. war das Nebenwirkungsprofil und die Abbruchquote zwischen beiden Gruppen identisch. Insgesamt lassen die vorliegenden Daten aus unserer Sicht keine Favorisierung einer der Substanzen in dem genannten Patientenkollektiv zu.</p>		

► Tab. 41 Kommentare zu Hintergrundtexten.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
1	1	Kapitel 3.4.2. TACE		In der Korrekturfassung sind zum Behandlungsverfahren TACE nur 5 Literaturstellen aufgeführt und zur perkutanen Strahlentherapie 23. Das steht im Missverhältnis zur klinischen Relevanz der Verfahren und sollte in der Endfassung nicht so bleiben. Wir verweisen dazu auf die zugesendete Literaturliste.		Alle zugesendete Literatur ist in den entsprechenden Tabellen vorhanden und die Literatur angefügt (insgesamt 39 Literaturstellen).	Zustimmung	
2	2	Kapitel 3.6.1. S. 101	Für den Nachweis einer Unterernährung genügen meist einfache klinische Verfahren wie u. a. das Mangelernährungsscreening (z. B. Subjective Global Assessment, SGA; Nutrition Risk Screening, NRS) oder anthropometrische oder Muskelkraftmessungen [377–380]. Longitudinalstudien zeigen für Tumorpatienten mit Gewichtsverlust gegenüber Patienten ohne Gewichtsverlust ausgeprägte therapieassoziierte Nebenwirkungen sowie geringere Ansprechraten der Tumoren [381–384].	Mangelernährung sollte anhand der GLIM Criteria diagnostiziert werden (Cederholm 2019). In der aktuellen ESPEN-Leitlinie „Klinische Ernährung bei Lebererkrankungen“ werden zur Bestimmung der Mangelernährung der Nutritional Risk Score (NRS 2002) oder Minimal Nutrition Assessment (MUST) oder The Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool (RFH-NPT) empfohlen. Sarkopenie bei Patienten mit HCC ist mit schlechter Therapieverträglichkeit sowie erhöhter Mortalität assoziiert (Fujiwara 2015, Mardian 2019, Kim 2020, Voron 2015, Badran 2020). Geringe Handkraftstärke und niedriger Phasenwinkel alpha (gemessen mit der Body-Impedance-Analyse) können Auskunft über ein erhöhtes Mortalitätsrisiko geben (Plauth, 2019). Da in den meisten Fällen das HCC in einer zirrhotischen Leber vorliegt, können bei Sarkopenie Ernährungsmaßnahmen wie ausreichende Energie und Eiweißzufuhr sowie Bewegung in Analogie zu den Empfehlungen für Leberzirrhose gegeben werden (Plauth 2019). Patienten mit einem HCC oder CCA und Mangelernährung sollten eine prozessorientierte Ernährungsberatung von qualifizierten Ernährungsfachkräften erhalten, ggf. Einsatz von enteraler/parenteraler Ernährung (Arends 2017).	Mangelernährung bei Krebserkrankungen, wie sie auch bei HCC-Patienten oftmals vorliegt (Schütte 2015, Huang 2019), wird mit vermehrten Komplikationen, längerer Krankenhausverweildauer, schlechterer Lebensqualität, höheren Toxizitäten der Antitumorthherapie und Mortalität in Verbindung gebracht (Arends 2017). Das Vorliegen einer präoperativen Mangelernährung bei HCC-Patienten mit Leberresektion ist assoziiert mit erhöhten postoperativen Komplikationen und längerer Krankenhausverweildauer (Cini 2011, Huang 2019).	Übernahme, da keine inhaltliche Änderung (insgesamt 39 Literaturstellen).	Zustimmung	Übernahme, da keine inhaltliche Änderung und zusätzliche Evidenz enthalten sind
3	3	3.4.1.1. Downstaging S. 62	Im Deutschland ist eine Transplantation auch außerhalb der Mailand-Kriterien möglich, eine Priorisierung mit Zuweisung eines matchMELD jedoch aktuell nur im Rahmen von Studien (TOM-Studie).	Im Deutschland ist eine Transplantation auch außerhalb der Mailand-Kriterien möglich, eine Priorisierung mit Zuweisung eines matchMELD jedoch aktuell nur im Rahmen von Studien (TOM-Studie).	TOM-Studie wurde zum 28.2.2021 gestoppt, da die Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe eingestellt worden ist. Eine weitere Finanzierung wird von den Studien-Pis gesucht, aber aktuell kann in Deutschland kein matchMELD außerhalb Milans erteilt werden.	Hinweis im Hintergrundtext, dass es im Rahmen von Studien möglich war und die TOM-Studie derzeit nicht zur Verfügung steht.	Zustimmung	Umsetzung, da TOM-Studie nicht mehr zur Verfügung steht

► Tab. 41 (Fortsetzung)

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
6	7	4.5.4.1. S. 149	Kommentartext: „Bei Patienten mit ECOG 2 kann alternativ eine Monotherapie mit Gemcitabin erfolgen und bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Oxaliplatin statt Cisplatin eingesetzt werden [667].“	Nur Hinweis: versteckte Kann-Empfehlung im Kommentar. Zur Not kann dies aber so bleiben.	chemoembolization (TACE) therapy in combination with sorafenib as compared with TACE alone in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC). Presented at Gastrointestinal Cancer Symposium 17 January 2021, based on abstract 270 – J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 3; abstr 270).	Keine Änderung	Zustimmung	Abwägung und Entscheidung für diese Formulierung
7	9	S. 87	Absatz: „Beide Faktoren des kombinierten primären Endpunktes ...“	mOS: 19,2 m atezo + bev vs 13,4 m sora (HR 0.66 [95 % CI 0,52, 0,85]; $p=0,0009$) mPFS: 6,9 m atezo + bev vs 4,3 m sora (HR 0.65 [95 % CI, 0,55, 0,81]; $p=0,0001$)	Update ASCO GI der IMbrave150 Ergebnisse Finn et al. Journal of Clinical Oncology 39; no. 3_suppl (January 20, 2021) 267–267	s. oben Diese Daten sind bisher nur als Abstract veröffentlicht. Hinweis im Hintergrundtext, dass neue Daten folgen und diese im Update eingearbeitet werden.	Zustimmung	Erst wenn Daten publiziert sind, können diese geprüft und verwendet werden.
8	9	S. 87	Absatz: „Die Ansprechrate für A+B nach RECIST 1....“	ORR (IRF, RECIST 1.1): 30 % [95 % CI 25, 35] atezo + bev vs 11 % [95 % CI 7, 17] sor	Update ASCO GI der IMbrave 150 Ergebnisse. Finn et al. Journal of Clinical Oncology 39, no. 3_suppl (January 20, 2021) 267–267		Zustimmung	Erst wenn Daten publiziert sind, können diese geprüft und verwendet werden.
9	9	S. 87	Absatz: „Beide Faktoren des kombinierten primären Endpunktes ...“	mOS: 19,2 m atezo + bev vs 13,4 m sora (HR 0.66 [95 % CI 0,52, 0,85]; $p=0,0009$) mPFS: 6,9 m atezo + bev vs 4,3 m sora (HR 0.65 [95 % CI, 0,55, 0,81]; $p=0,0001$)	Update ASCO GI der IMbrave150 Ergebnisse Finn et al. Journal of Clinical Oncology 39, no. 3_suppl (January 20, 2021) 267–267		Zustimmung	Erst wenn Daten publiziert sind, können diese geprüft und verwendet werden.

► Tab. 41 (Fortsetzung)							
Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
10	9	S. 94	„PD-L1 Hemmung“		In den angeführten Studien wurden ausschließlich PD1-Inhibitoren untersucht. Oder ist damit gemeint, dass Patienten, die zuvor keine Immuntherapie erhalten haben, ggf. eine antiPD1- oder PD-L1-Antikörper enthaltende Therapie angeboten bekommen sollten?	Schärfung der Passage in Bezug auf PD1 / PDL1, jedoch inhaltlich keine Änderung	Zustimmung, da Studienlage berücksichtigt werden muss
11	9	S. 98	„Beim HCC unter Systemtherapie sollte alle 6–12 Wochen die am besten geeignete Schnittbildgebung (CT oder MRT) durchgeführt werden. Die Interpretation im klinischen Alltag sollte sich an den Auswerteprozess von RECIST 1.1 und mRECIST sowie für Patienten unter einer Immuntherapie an iRECIST orientieren.“		Bedeutung von iRECIST? Auswertung CM459, KN 240 und IMB150 erfolgten mittels RECIST 1.1 und mRECIST. iRECIST kommt nicht zur Anwendung.	Keine Änderung. Erneute Diskussion beim Update	Nach Diskussion bei der Konsensuskonferenz hatte man sich auf dieses Verfahren geeinigt, daher Belassen der Formulierung, da andere Verfahren hier nicht ausgeschlossen werden.

8. Änderungen der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung

Es erfolgten im Rahmen der Änderung der Leitlinie eine Umstrukturierung und Änderung der Anordnung der Empfehlungen. Bei den Empfehlungen ist daher jeweils gekennzeichnet, ob diese modifiziert oder neu sind. Im Folgenden sind die Empfehlungen aufgeführt, die in der neuen Leitlinie entfallen.

► **Tab. 42** Gestrichene Empfehlungen in Version 2.03.

Version 1.0	Begründung für die fehlende erneute Aufnahme in Version 2.03
3.6. Konsensbasiertes Statement Alkoholkonsum verschlechtert den Verlauf chronischer Lebererkrankungen und erhöht die HCC-Inzidenz.	Statement wurde im Hintergrundtext beschrieben.
3.10. Evidenzbasiertes Statement Durch Gewichtsreduktion kann die Progression einer nichtalkoholischen Fettleberhepatitis verhindert werden.	Kein Statement mehr in Version 2.01. Es wird in der Empfehlung nur allgemein auf Grunderkrankungen (hier das metabolische Syndrom) eingegangen, die behandelt werden sollen. Im Hintergrundtext wird dies näher ausgeführt.
3.11. Evidenzbasiertes Statement Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der NAFLD/NASH ist bislang nicht etabliert.	Keine erneute Aufnahme der Negativ-Aussage, keine erneute Suche erfolgt.
3.46. Evidenzbasierte Empfehlung Die perkutane Ethanolinjektion (PEI/PAI) soll nicht zur Therapie von HCCs genutzt werden, die für eine Resektion oder Radiofrequenz-Ablation (RFA) geeignet sind.	Wird im Hintergrundtext erläutert. Die Empfehlungen umfassen die Positiv-Empfehlungen der Therapie.
3.49 Evidenzbasierte Empfehlung Die Therapie einer chronischen HCV- oder HBV-Infektion nach Lebertransplantation und HCC sollte nach den gültigen Therapieempfehlungen der S3-Leitlinien der DGVS für diese Infektionen unabhängig von der Transplantationsindikation evaluiert und durchgeführt werden.	Verweis auf die Leitlinie zur Lebertransplantation
3.52. Evidenzbasierte Empfehlung Es kann keine Empfehlung für die Verwendung einer bestimmten Immunsuppression nach Lebertransplantation bei HCC gegeben werden.	
3.62. Konsensbasierte Empfehlung Eine alleinige transarterielle Embolisation kann bei Kontraindikation für ein Chemotherapeutikum durchgeführt werden.	In Empfehlung zur transarteriellen Chemoembolisation umgewandelt
3.63. Konsensbasierte Empfehlung Eine alleinige intraarterielle Chemotherapie sollte nicht durchgeführt werden.	
3.69. Evidenzbasierte Empfehlung Außer Sorafenib sollten eine Systemtherapie mit Einzelsubstanzen, eine Kombinationschemotherapie, eine intraarterielle Chemotherapie oder eine Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden.	Geänderte Datenlage
3.74. Konsensbasierte Empfehlung Nach Progress unter einer Sorafenibtherapie soll eine bestmögliche supportive Therapie erfolgen. Andere medikamentöse Tumorthérapien sollen nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen.	
3.78 Konsensbasierte Empfehlung Für Patienten mit HCC liegen keine spezifischen Studien vor, so dass keine spezifischen Aussagen möglich sind. HCC-Patienten sollten deshalb entsprechend den allgemeinen Empfehlungen für Tumorpatienten betreut werden und HCC-Patienten mit Leberzirrhose sollten analog zu Zirrhosepatienten ohne HCC behandelt werden.	Verweis auf die S3-Querschnittleitlinie Psychoonkologie sowie S3-Querschnittleitlinie Palliativmedizin
3.79. Konsensbasierte Empfehlung Eine frühzeitige postoperative Ernährung wird für transplantierte oder chirurgische Patienten mit Leberzirrhose auch beim Vorliegen eines HCCs empfohlen, um postoperative Komplikationen – insbesondere Infektionen – zu minimieren.	
3.82. Konsensbasierte Empfehlung Zur Reduzierung des durch die Tumorerkrankung oder therapiebedingten Fatigue-Syndroms sollte ein sich an der individuellen Belastungsfähigkeit orientierendes Ausdauertraining durchgeführt werden.	
3.86. Konsensbasierte Empfehlung Die Lebensqualität aus Patientensicht sollte wiederholt im Krankheitsverlauf erfragt werden.	

► Tab. 42 (Fortsetzung)

Version 1.0	Begründung für die fehlende erneute Aufnahme in Version 2.03
3.87. Konsensbasierte Empfehlung Das psychische Befinden und die psychische Belastung bei Patienten mit HCC sollten im gesamten Krankheitsverlauf wiederholt ermittelt werden.	
3.88. Konsensbasierte Empfehlung Angemessene professionelle psychische Unterstützung/Mitbehandlung soll verfügbar sein.	

9. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Deutsche Krebshilfe stellte die finanziellen Mittel über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses mittels des AWMF-Formblatts eine schriftliche Darlegung von Interessen (zu Beginn, Aktualisierung vor der Konsensuskonferenz) vor. Die Interessenerklärungen sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/>) aufgeführt.

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde analog der Vorgaben der AWMF gemeinsam in unserem Steuergruppentreffen vom 18.07.2019 konsentiert. Zusätzlich wurde dieses Vorgehen mit Vertretern der DKG und der AWMF besprochen. Hier wurde folgendes Vorgehen festgehalten:

- Es wurden alle direkten finanziellen und indirekten sekundären Interessen der letzten drei Jahre im Formular der Interessenkonflikte angegeben. Unmittelbar vor den beiden Konsensuskonferenzen erfolgt eine Aktualisierung der Erklärung.
- Entscheidend für die Bewertung war der thematische Bezug zur Leitlinie.
- Die Interessenskonflikte werden im Anhang aufgeführt.

Umgang mit direkten finanziellen Interessenkonflikten:

- Es wurde bei finanziellen Vergütungen durch Ad-Board, Bertaertätigkeit, Vortragstätigkeit und Industriedrittmittel in verantwortlicher Position ein finanzieller Rahmen von 5000 €/Jahr und Firma festgesetzt. Oberhalb dieser Grenze kam es zur Feststellung eines moderaten Interessenkonfliktes.
- Wurde ein moderater Interessenkonflikt festgestellt, enthielt sich der Mandatsträger bei einzelnen Fragen oder Themenbereichen, je nach festgestelltem Interessenkonflikt.
- Im Hinblick auf die AG-Leiter wurde darauf geachtet, dass einem Mitglied der Steuergruppe mit einem moderateren Interessenkonflikt ein weiteres Mitglied der Steuergruppe mit keinem oder lediglich geringem Interessenkonflikt zur Seite gestellt wurde.

- Bei zwei Mandatsträgern wurden Patente festgestellt. Diese haben jedoch keinen thematischen Bezug zur Leitlinie, noch sind diese kommerzialisiert. Es erfolgte daher kein Ausschluss von der Leitlinienarbeit.
- Ein Aktienbesitz lag bei keinem Mandatsträger vor.

Umgang mit indirekten sekundären Interessenkonflikten:

- Mitgliedschaften in Fachgesellschaften und Beteiligung an Fortbildungen und Ausbildungsinstituten wurden nicht als Interessenkonflikt für diese Leitlinie bewertet, da dies ein essenzieller Teil der wissenschaftlichen und klinischen Arbeit ist.
- Ebenso wurde der Schwerpunkt der wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit in diesem Feld erwartet, um eine wissenschaftliche und praktikable Leitlinie zu erstellen.
- Eine persönliche Beziehung (Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft lag bei keinem Mandatsträger vor.

Der Vorschlag der Steuergruppe zum Management wurde zu Beginn der Konsensuskonferenz diskutiert, konsentiert und umgesetzt.

Als protektive Faktoren gegen eine Verzerrung durch Interessenkonflikte können die systematische Evidenzaufbereitung, die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die neutrale Moderation, die Diskussion der Bewertung der Interessen und des Umgangs mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsensuskonferenz sowie die öffentliche Konsultation gewertet werden.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

10. Verbreitung und Implementierung

Zur Verbesserung von Disseminierung und Implementierung werden von dieser Leitlinie verschiedene Versionen erstellt, wie sie vom Leitlinienprogramm Onkologie obligat gefordert werden. Für die Anwender steht neben der Langversion der Leitlinie und dem vorliegenden Methodenreport auch eine Kurzversion zur Verfügung. Zusätzlich wird eine Patientenleitlinie nach der vorgegebenen Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie (www.leitlinienprogramm-onkologie.de) erstellt werden. Diese ist derzeit in Bearbeitung und wird voraussichtlich noch im Laufe des Jahres 2021 erscheinen.

11. Abbildungsverzeichnis

► Abb. 1: Suchstrategie beim hepatozellulären Karzinom	e138
► Abb. 2: Suchstrategie bei den biliären Karzinomen	e138
► Abb. 3: Suchstrategie beim Thema Downstaging	e150

12. Tabellenverzeichnis

► Tab. 1: Abkürzungsverzeichnis	e133
► Tab. 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	e135
► Tab. 3: Beteiligte Experten	e136
► Tab. 4: Schlüsselfragen zum hepatozellulären Karzinom	e136
► Tab. 5: Schlüsselfragen zu den biliären Karzinomen	e137
► Tab. 6: Screeningergebnisse zur Leitliniensuche zum hepatozellulären Karzinom	e139
► Tab. 7: Screeningergebnisse zur Leitliniensuche zum Cholangiokarzinom	e140
► Tab. 8: Ergebnis der Bewertung nach DELBI der EASL-Leitlinie	e140
► Tab. 9: PICO-Frage: Kaffeekonsum	e141
► Tab. 10: Einschlusskriterien	e141
► Tab. 11: PICO-Frage: Früherkennung beim HCC	e142
► Tab. 12: Einschlusskriterien	e142
► Tab. 13: PICO-Frage: Staging-Systeme beim HCC	e143
► Tab. 14: Einschlusskriterien	e143
► Tab. 15: PICO-Frage: Soll eine neoadjuvante/adjuvante Therapie beim HCC erfolgen?	e144
► Tab. 16: Einschlusskriterien	e144
► Tab. 17: PICO-Frage: Nachsorge beim HCC	e145
► Tab. 18: Einschlusskriterien	e145
► Tab. 19: PICO-Frage: Wann soll eine RFA erfolgen?	e146
► Tab. 20: Einschlusskriterien	e146
► Tab. 21: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [1]	e148
► Tab. 22: Einschlusskriterien bei den PICO-Fragen zum hepatozellulären Karzinom	e149
► Tab. 23: PICO-Frage HCC 13 (1)	e149
► Tab. 24: Einschlusskriterien	e149
► Tab. 25: PICO-Frage HCC 13 (2)	e151
► Tab. 26: PICO-Frage HCC 17	e151
► Tab. 27: PICO-Frage HCC 20	e151
► Tab. 28: Einschlusskriterien bei den PICO-Fragen zu den biliären Karzinomen	e151
► Tab. 29: PICO-Frage CCA 1 (1)	e152
► Tab. 30: PICO-Frage CCA 7 (1)	e152
► Tab. 31: PICO-Frage CCA 7 (2)	e152
► Tab. 32: PICO-Frage CCA 9	e153
► Tab. 33: PICO-Frage CCA 11	e153
► Tab. 34: PICO-Frage CCA 15	e153
► Tab. 35: PICO-Frage HCC/iCCA	e153

► Tab. 36: Verwendete Empfehlungsgrade	e154
► Tab. 37: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke	e154
► Tab. 38: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potenziellen Qualitätsindikatoren	e156
► Tab. 39: Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie	e156
► Tab. 40: Kommentare zu Empfehlungen und Statements	e158
► Tab. 41: Kommentare zu Hintergrundtexten	e164
► Tab. 42: Gestrichene Empfehlungen in Version 2.03	e168

13. Anlagen

13.1. Internationale Recherche_QIs_HCCuCCA

13.1.1. Rechercheauftrag

Die Recherche wurde vom Bereich Infoplattform (Steffi Derenz und Jessica Lobitz) zwischen dem 17.09.2020 und 13.10.2020 durchgeführt.

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

Population:

Erwachsene Patienten mit hepatozellulärem oder biliärem Karzinom in allen Versorgungssettings (ambulant/stationär)
MeSH Terms: „carcinoma, hepatocellular“; „liver neoplasms“; „biliary tract neoplasms“ OR „cholangiocarcinoma“ OR „bile duct neoplasms“ OR „gallbladder neoplasms“

Freitextbegriffe: liver; hepatic; hepato*; bile; biliary; biliary-tract*; bile-canalculi; hepatobiliary*; gallbladder; gall-bladder; bile-duct*; cholangiocellular

Websuche (zusätzlich): gastrointestinal cancer/neoplasm
de: leberkrebs/-karzinom/-tumor; hepatozelluläres karzinom; gallenblasenkrebs/-karzinom/-tumor; gallengangskrebs/-karzinom/-tumor; gastrointestinale tumore

Intervention:

MeSH Terms: „Quality Indicators, Health Care“
Freitextbegriffe: quality/performance; indicator/indicators
Websuche (zusätzlich): de: qualitätsindikator*

Limits:

Bei der Suche erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums: 09.2010 bis 09.2020

Weitere Einschränkungen bezüglich spezifischer Subgruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgten nicht.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced>
Cochrane: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search>
- Webseiten nationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Webseiten internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Internetrecherche via www.google.de

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle. Sie wurden entsprechend modifiziert und unter Punkt 2: Recherchestrategien dargelegt.

13.1.2. Recherchestrategien

Bibliografische Datenbanken

PubMed

Recherche erfolgte am: 25.09.2020

Search	Query	Items found
#1	„carcinoma, hepatocellular“[MeSH Terms] OR „liver neoplasms“[MeSH Terms]	166.267
#2	„biliary tract neoplasms“[MeSH Terms] OR „cholangiocarcinoma“[MeSH Terms] OR „bile duct neoplasms“[MeSH Terms] OR „gallbladder neoplasms“[MeSH Terms]	30.169
#3	liver[tiab] OR hepatic[tiab] OR hepato*[tiab] OR bile[tiab] OR biliary[tiab] OR biliary-tract*[tiab] OR bile-canalculi[tiab] OR hepatobiliary*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR gall-bladder[tiab] OR bile-duct*[tiab] OR cholangiocellular[tiab]	1.194.546
#4	tumor[tiab] OR tumour[tiab] OR cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR neoplasm[tiab] OR neoplasms[tiab] OR neoplasia[tiab]	3.015.696
#5	(#3 AND #4) OR #1 OR #2	334.956
#6	Quality Indicators, Health Care [MeSH Terms]	21.624
#7	(quality[tiab] OR performance[tiab]) AND (indicator[tiab] OR indicators[tiab])	54.408
#8	#6 OR #7	70.703
#9	#5 AND #8	369
#10	#9 Filters: in the last 10 years, English, German	261
#11	#10 NOT „The Cochrane database of systematic reviews“[Journal]	259

Cochrane

Recherche erfolgte am: 25.09.2020

Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1.718
#2	MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees	2.909
#3	MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms] explode all trees	425
#4	MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees	213
#5	MeSH descriptor: [Bile Duct Neoplasms] explode all trees	219
#6	MeSH descriptor: [Gallbladder Neoplasms] explode all trees	84
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3.371
#8	(liver OR hepatic OR hepato* OR bile OR biliary OR biliary-tract* OR bile-canalculi OR hepatobiliary* OR gallbladder OR gall-bladder OR bile-duct* OR cholangiocellular):ti,ab,kw	66.628
#9	(tumor OR tumour OR cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasia):ti,ab,kw	203.023
#10	#8 AND #9	19.181
#11	#7 OR #10	19.224
#12	MeSH descriptor: [Quality Indicators, Health Care] explode all trees	504
#13	((quality OR performance) AND (indicator OR indicators)):ti,ab,kw	4.789
#14	#12 OR #13	19.071
#15	#11 AND #14	73
#16	#15 with Cochrane Library publication date from Sep 2010 to Sep 2020, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials, Clinical Answers and Special Collections (NOT Editorial)	64
	Cochrane Reviews: 4 / Trials: 60 Trials: Filter 10 Jahre (45) NOT Studienregister (25 ICTRP/CT.gov) [Embase (19), PubMed (10), – 9 Dubletten] gesamt: 4 Reviews + 20 Trials	24

Anzahl der Treffer in Cochrane nach Dublikatecheck mit PubMed: 15 (9 Dubletten)

Anzahl der Treffer insgesamt (PubMed und Cochrane): 274

Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Recherche erfolgte am: 29.09.2020

Institution	Quelle	Treffer
aQua-Institut (Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen)	SQG (Sektorenübergreifende Qualität im Gesundheitswesen) https://sqg.de/front_content.php	0
	QISA (Qualitätsindikatorensystem für die ambulante Versorgung) https://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/qisa/themen/index_04881.html	0
IQTIG (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen)	https://iqtig.org https://iqtig.org/qs-instrumente/qualitaetsindikatoren	0

Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Recherche erfolgte am: 29.09.2020

Institution	Quelle	Treffer
AHRQ (Agency for Health Research and Quality)	http://www.qualityindicators.ahrq.gov https://www.ahrq.gov/gam/summaries/index.html https://www.qualityindicators.ahrq.gov/Modules/all_resources.aspx	0
CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services)	https://cmit.cms.gov/CMIT_public/ListMeasures	0
ASCO (American Society of Clinical Oncology) Quality Oncology Practice Initiative	QOPI (Quality Oncology Practice Initiative) http://qopi.asco.org/index.html https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/quality-oncology-practice-initiative/qopi-related-measures https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/qopi-reporting-registry	0
CIHI (Canadian Institute for Health Information)	Health Indicators https://www.cihi.ca/en/health-indicators	0
CQCO (Cancer Quality Council of Ontario)	Cancer System Quality Index – set of indicators https://www.csqi.on.ca/2019/indicators	0
ISD (Scotland Health Indicators)	http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Quality-Indicators/Cancer-QPI	1
JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Health-care Organizations)	http://www.jointcommission.org/accountability_measures.aspx	0
NHS (National Health Services)	Indicators for Quality Improvement https://digital.nhs.uk/ https://digital.nhs.uk/data-and-information	0
NQF (National Quality Forum)	Performance Measures http://www.qualityforum.org/QPS http://www.qualityforum.org/Home.aspx	0
OECD (Health Care Quality Indicators)	http://www.oecd.org/health/health-systems/hcqi-cancer-care.htm	0
RAND (Corporation Quality of Care Assessment Tools)	QA Tools http://www.rand.org/health/surveys_tools/qatools.html https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1281.html	0
Oncoline (Niederlande)	http://oncoline.nl/index.php	0
KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre)	https://kce.fgov.be https://kce.fgov.be/en/all-reports	0

Suchmaschine

Recherche erfolgte am: 30.09.2020 mit deutschem und englischem Suchvokabular.
Suchmaschine: www.google.com (Google Scholar)

Suchbegriffe:

Suche deutsch:

("qualitätsindikator" OR "qualitätsindikator") AND (leberkrebs OR leberkarzinom OR "hepatozelluläres karzinom" OR gallenblasenkrebs OR gallenblasenkarzinom OR gallengangskrebs OR gallengangskarzinom OR "gastrointestinale tumore") Filter: 1. Okt. 2010–1. Okt. 2020

Treffer: 0

Suche englisch:

("quality indicators" OR "quality indicator") AND ("hepatocellular carcinomas" OR "carcinoma, hepatocellular" OR "hepatocellular neoplasms" OR "liver neoplasms" OR "gallbladder neoplasms" OR "biliary tract neoplasms" OR "bile duct neoplasms" OR "cholangiocarcinoma")

Filter 30. Sep. 2010–30. Sep. 2020

Treffer: 0

Anzahl der Treffer nach Screening: 0

13.1.3. Rechercheergebnisse

Ausschlussgründe:

A1: Doppelpublikation

A2: andere Entität

A3: kein Qualitätsindikator

A4: Publikationsart (z. B.: Letter, Editorial)

A5: Volltext nicht verfügbar

Bibliografische Datenbanken

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung (PubMed): 16

Treffer nach Volltextsichtung: 4 [4–7]

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>Kao et al. 2015</i> [4] End-of-life care Numerator: (1) ICU admission (2) CPR (3) Anti-cancer therapy (4) More than one ER visit (5) More than one admission (6) Death in acute care wards (7) Death in hospice ward Denominator: Patients with liver cancer	Ja	Nein
<i>Higashi 2010</i> [5] Numerator: Patients who have had the levels of a-fetoprotein and protein in vitamin K absence-II checked before the start of therapy Denominator: Patients receiving treatment for liver cancer	Nein	Nein
<i>Higashi et al. 2013</i> [6] Numerator: Surgical resection or percutaneous local ablation therapy was performed Denominator: Patients with hepatocellular carcinoma and liver damage class A, having 3 or less tumors of 3 cm or smaller in diameter	Nein	Nein Hinweis: siehe Higashi 2010 aus der alten Recherche von 2013, QI leicht abgewandelt.
<i>Iwamoto et al. 2016</i> [7] QI 8 Liver Numerator: Patients who received indocyanine green testing prior to the date of surgery Denominator: Liver cancer patients who underwent liver resection surgery for the first time	Ja	Nein

Nationale Qualitätsindikatoren

Recherchedatum: 29.09.2020

Treffer: 0

Internationale Qualitätsindikatoren

Recherchedatum: 29.09.2020

Treffer: 1

Scottish Cancer Taskforce/National Cancer Quality Steering Group [8]

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Scottish Cancer Taskforce [8]</p> <p>QPI 1 – Multi-Disciplinary Team (MDT) Meeting</p> <p>Patients with HepatoPancreatoBiliary (HPB) Cancer should be discussed by a multidisciplinary team prior to definitive treatment.</p> <p>Numerator: Number of patients with HPB cancer discussed at the MDT before definitive treatment.</p> <p>Denominator: All patients with HPB cancer.</p> <p>Exclusions: Patients who died before first treatment.</p>	Nein	Ja Vgl. Empfehlung 3.4.1 bzw. bestehender QI 4 bzgl. HCC. Keine Empfehlung bzgl. CCA
<p>QPI 2 – Diagnosis and Staging of HCC</p> <p>Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) should be appropriately diagnosed and staged.</p> <p>Numerator: Number of patients with HCC undergoing either CT or MRI prior to first treatment.</p> <p>Specification:</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) CT or MRI (ii) CT or MRI with full information recorded (iii) CT or MRI who are assigned a BCLC Score <p>Denominator: All patients with HCC.</p>	Nein <i>Update:</i> 2020, 2015	Ja Vgl. Empfehlung 3.3.2 bzw. potenzieller QI 10 (kontrastverstärktes MRT vor Diagnosestellung bei Erstdiagnose HCC und Leberzirrhose) Vgl. bestehenden QI 6 (CT/MRT nach TACE), dieser muss jedoch überarbeitet/gestrichen werden. Vgl. Empfehlung 3.4.4 bzw. potenzieller QI 11 (CT Thorax bei Erstdiagnose HCC). Bezüglich CCA vgl. Empfehlung 4.3.2 bzw. potenzieller QI 45
<p>QPI 3 – Referral to Scottish Liver Transplant Unit</p> <p>Patients with early Hepatocellular Carcinoma (HCC) should be referred for consideration of liver transplantation.</p> <p>Numerator: Number of patients with HCC meeting UK listing criteria that are referred to SLTU.</p> <p>Denominator: All patients with HCC meeting UK listing criteria (as defined by NHSBT)*.</p> <p>(*Current UK listing criteria are:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Single tumour ≤ 5cms diameter ▪ Up to 5 tumours all ≤ 3cms ▪ Single tumour 5–7cms which shows no significant progression over 6 months) <p>Exclusions:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients who refuse treatment. ▪ Patients with evidence of vascular invasion. ▪ Patients with extrahepatic disease. 	Nein <i>Update:</i> 2015	Ja Vgl. Empfehlung 3.4.3 (Evaluation für Lebertransplantation) und 3.4.9 (Kontaktaufnahme mit Transplantationszentrum vor Bridging-Therapie).
<p>QPI 4– Palliative Treatment for HCC</p> <p>Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) who are not suitable for curative treatment should receive palliative treatment.</p> <p>Numerator: Number of patients with HCC not undergoing treatment with curative intent who receive TACE, SACT or adiotherapy.</p> <p>Denominator: All patients with HCC not undergoing treatment with curative intent (liver transplantation, resection or ablative therapies).</p> <p>Exclusions:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients with decompensated chronic liver disease (Child's Pugh Grade C). ▪ Patients who refuse treatment. 	Nein <i>Update:</i> 2015	Ja Vgl. Empfehlung 3.6.2 (Zugang zu Informationen über Palliativversorgung) und 3.6.3 (Angebot Palliativversorgung), jeweils bezogen auf HCC <u>und</u> CCA Vgl. Empfehlung 3.4.29 (Angebot TACE bei fehlenden kurativen Therapieoptionen bei HCC)

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
QPI 5–30 and 90 Day Mortality after Curative or Palliative Treatment for HCC 30 and 90 day mortality following treatment for Hepatocellular Carcinoma (HCC) with either curative or palliative intent. Numerator: Number of patients with HCC undergoing disease specific treatment (liver transplant, resection, ablation, or TACE) that die within 30days of definitive treatment. Denominator: All patients with HCC undergoing disease specific treatment (liver transplant, resection, ablation, or TACE). Specification: (i) Patients who die within 30 days of definitive treatment (with curative or palliative intent) (ii) Patients who die within 90 days of treatment with curative intent.	Nein Update: 2020, 2015	Nein
QPI 6 – Radiological Diagnosis of Pancreatic, Duodenal or Biliary Tract Cancer Patients with pancreatic, duodenal or biliary tract cancers should undergo computerised tomography (CT) of the abdomen to evaluate the extent of disease. Numerator: Number of patients with pancreatic, duodenal or biliary tract cancer who undergo CT of the abdomen prior to first treatment. Denominator: All patients with pancreatic, duodenal or biliary tract cancer.	Nein Update: 2020, 2015	Ja Vgl. Empfehlung 4.3.2 bzw. potenzieller QI 45 bzgl. CCA (MRT/CT zur initialen Diagnostik und zum Staging bei kurativer Intention eines CCA).
QPI 7 – Pathological Diagnosis of Pancreatic, Duodenal or Biliary Tract Cancer Patients with pancreatic, duodenal or distal biliary tract cancers having non-surgical treatment should have a cytological or histological diagnosis. Numerator: Number of patients with pancreatic, duodenal or distal biliary tract cancer undergoing non-surgical treatment who have a histological or cytological diagnosis (e. g. brush cytology, endoscopic or image guided biopsy). Denominator: All patients with pancreatic, duodenal or distal biliary tract cancer undergoing non-surgical treatment.	Nein Update: 2020	Ja Vgl. bezüglich histopathologischer Untersuchung: Empfehlung 4.2.1 bzw. potenzieller QI 41 (histologische Sicherung bei allen Patienten mit CCA und Therapie), Empfehlung 4.2.2 bzw. potenziellen QI 42 (Typisierung CCA) und Empfehlung 4.2.3 bzw. potenziellen QI 43 (Befundbericht CCA). Vgl. bezüglich immunhistologischer/molekularpathologischer Untersuchung: Empfehlung 4.2.4 (Diagnosesicherung bei unklaren Fällen eines CCA, insbesondere intrahepatische Tumoren).
QPI 10 – Lymph Node Yield In patients undergoing surgery for pancreatic, duodenal or distal biliary tract cancer the number of lymph nodes examined should be maximised. *Average number of lymph nodes resected and pathologically examined per patient with pancreatic, duodenal or distal biliary tract cancer who undergo pancreatoduodenectomy by each centre in a given year. *keine Angabe von N/D	Nein Update: 2015	Nein
QPI 11–30 and 90 Day Mortality Following Surgical Resection for Pancreatic, Duodenal or Distal Biliary Tract Cancer Numerator : Number of patients with pancreatic, duodenal or distal biliary tract cancer who undergo surgical resection that die within 30/90 days of treatment. Denominator: All patients with pancreatic, duodenal or distal biliary tract cancer who undergo surgical resection.	Nein Update: 2020	Nein
QPI 12 – Volume of Cases per Centre/Surgeon HPB resectional surgery should be performed in hospitals where there is an appropriate annual volume of such cases. *Number of surgical resections for pancreatic, duodenal or distal biliary tract cancer performed by each surgeon/centre in a given year. *keine Angabe von N/D	Nein Update: 2015	Nein

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
QPI 13 – Clinical Trial and Research Study Access All patients should be considered for participation in available clinical trials/ research studies, wherever eligible. Numerator: Number of patients diagnosed with HPB cancer consented for a clinical trial / research study. Denominator: All patients diagnosed with HPB cancer.	Nein <i>Update:</i> 2020	Nein Vgl. Studienquote als Bestandteil aller Kennzahlenbögen im Zertifizierungssystem.
QPI 14–30 Day Mortality following Systemic Anti-Cancer Therapy (SACT) 30 day mortality following Systemic Anti-Cancer Therapy (SACT) treatment for HPB cancer. Numerator: Number of patients with HPB cancer who undergo SACT that die within 30 days of treatment. Denominator: All patients with HPB cancer who undergo SACT. <i>(Note: This indicator will be reported separately for Hepatocellular carcinoma (HCC) and Pancreatobiliary cancer patients as opposed to one single figure.)</i>	Nein <i>added:</i> 2020	Nein
QPI 15 – Access to Oncology Services for Inoperable Pancreatic, Duodenal or Biliary Tract Cancer Patients with inoperable pancreatic, duodenal or biliary tract cancer should be seen by an oncologist to assess suitability for systemic treatment. Numerator: Number of patients with pancreatic, duodenal or biliary tract cancer not undergoing surgery who are seen by an oncologist (or offered an oncology clinic appointment) within 6 weeks of initial diagnostic CT scan. Denominator: All patients with pancreatic, duodenal or biliary tract cancer not undergoing surgery.	Nein <i>added:</i> 2020	Ja Vgl. Empfehlung 4.5.5 (palliative Systemtherapie bei inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCA).
QPI 16 – Key Worker Patients with hepatocellular cancer (HCC) should have an identified key worker to co-ordinate care across the patient pathway. Numerator: Number of patients with HCC who have an identified key worker at the time of referral to the MDT. Denominator: All patients with HCC.	Nein <i>added:</i> 2020	Nein
QPI 9 -Resection Rate for Pancreatic, Duodenal or Biliary Tract Cancer <i>Hinweis: Dieser QI wurde nicht weiter verfolgt und 2020 archiviert.</i>	<i>archieved 2020</i>	Nein Vgl. Empfehlung 4.4.1.a bzw. Potenzieller QI 49 sowie Empfehlung 4.4.1.b bzw. potenzieller QI 50 (R0-Resektion)

13.2. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheber-recht, Verkaufslizenz) ⁴ Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbän-de, andere Leiti-ngensgruppen ⁷ Forschungsgebiet	Wissen-schaftli-che oder persö-nli-che Inte-ressen ⁸	Stimm-enthal-tung
			Advisory board	Vortrag-/Schulungs-tätigkeit	Auto-ren-schaft					
Nisar Malek	Universitätsklini-kum Tübingen	Nein	Spring Bank, Roche	Vortrag FALK	Nein	Nein	Nein	DGVS, DGIM	Nein	keine
Jörg Trojan	Universitätsklini-kum Frankfurt	Nein	Advisory board: Bayer, BMS, IPSEN, Eisai, Roche, MSD, Merck Serono, Lilly	Vortrag: Eisai, BMS	Nein	Nein	Nein	DGVS, DKG, DGIM Gastrointestinale Onkologie, Endos-kopie	Nein	keine
Irene Schmid	LMU München	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsche Kinderkrebs-stiftung	Nein	GPOH, Pädiatrische Hämatologie/On-kologie	Nein	keine
Andreas Schuler	Geislingen (Alb Fils Kliniken)	Nein	Nein	Vortrag: HITACHI, Bracco, Siemens, FALK, Fuji	Nein	Nein	Nein	DEGUM, DGVS, DDg, Dt. gel. Pallia-tivmedizin, etc.	Nein	Keine
Ingo van Thiel	Universitätsklini-kum Köln	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Lebertransplan-tierte	Nein	Keine
Achim Kautz	Universitätsklini-kum Köln	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Lebertransplan-tierte	Nein	Keine
Heiner Wede-meyer	Universitätsklini-kum Essen	Abbvie Gilead, MSD, BTG, BMS, Ipsen, Norgine, Roche	Nein	Abbvie, Gilead, MSD, Esai, Ipsen, Norgine, Roche	Nein	Abbvie	Keine Angaben	Keine Angaben	Nein	Nicht stimm-berech-tigt
Frank Lammert	Universitätsklini-kum Homburg	Nein	Nein	Falk	Nein	Nein	Nein	Vorsitzender DGVS	Nein	Keine
Elke Roeb	Universitätsklini-kum Gießen	Nein	Gilead, Norgine, Intercept, Merz, Lilly, Pfizer	Falk, MSD, Abbvie, Gilead, Medac	Nein	Nein	Nein	DGVS, DGMI	Nein	Keine
Andreas Geier	Universitätsklini-kum Würzburg	DFG	Ipsen, Novartis, BMS, MSD	Nein	Novartis, LITMUS	Nein	Nein	DGVS	Nein	Nicht stimm-be-rechtigt
Dane Wildner	Universitätsklini-kum Erlangen	Nein	Nein	Vortrag: Bracco Imaging, Siemens, CED-Service	Nein	Nein	Nein	DEGUM, DEGIM, DGEM KM-sonografie, Gastroenterologie	Nein	keine

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheber-recht, Verkaufslizenz) ⁴ Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbän-de, andere Leitli-niengruppen ⁷ Forschungsgebiet	Wissen-schaftli-che oder persönli-che Inte-ressen ⁸	Stimm-enthal-tung
			Advisory board	Vortrag-/Schulungs-tätigkeit	Auto-ren-schaft					
Wolf-Peter Hofmann	MVZ Berlin	Abbvie, MSD, Gilead	MSD, Gilead, Intercept	Abbvie, Gilead, MSD, Falk	Falk	Gilead, Abbvie,	Nein	DGVS	Nein	Nicht stimm-berech-tigt
Peter Schirmacher	Universitätsklini-kum Heidelberg	Nein	Advisory board: BMS, MSD, Novartis, Incyte	Nein	Nein	Studien: BMS, Novartis	Nein	Vorsitzender DGP, TMF, EGP, DT. Le-berstiftung, Mit-glied DGVS, AACR, ESP, DGP, TMF, DLS, EACR, EASL, DKG Pathologie	Nein	Keine
Hoa Huu Phuc Nguyen	Universitätsklini-kum Tübingen	Nein	Nein	Vortrag: AstraZeneca	Nein	Nein	Urheberrecht: PIQUR (mTOR-inhibitor für Huntington-Therapie)	Huntington-Hilfe	Nein	keine
Ch. Wittekind	Universitätsklini-kum Leipzig	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGP, DKG Tumorklassifikation	Nein	keine
Frank Dom-browski	Universitätsklini-kum Greifswald	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine	Nein	Keine
Matthias Evert	Universitätsklini-kum Regensburg	Nein	Nein	NOGGO	Nein	Nein	Nein	DGP, Berufsver-band deutsche Pathologen	Nein	Keine
Andrea Tannap-fel	Universitätsklini-kum Bochum	Nein	Nein	Falk, Merck, Amgen, Pfi-zer, MedUpdate	Nein	DGUV	Nein	DGVS, DGAV, DGE-BV, DGP	Nein	Keine
Philipp Paprott-ka	TUM München	Nein	SIRTEX	Vortrag: SIRTEX	Nein	Nein	Nein	DRG, DeGIR (Vorstand) Interventionelle Radiologie	Nein	Stimm-enthal-tung bei Empfeh-lungen zur TARE
Martin Götz	Kreiskrankenhaus Böblingen, davor Universitätsklini-kum Tübingen	Nein	Advisory Board: Takeda, Abbvie, Cook, Boston-scintific	Vortrag: Pentax	Falk, Takeda, MSD, Abbvie	Studie: Cook	Patent (nicht kommer-zialisiert)	DGVS, DGE-BV, SWDGG, ESCE, DGIM Endoskopie	Nein	Keine

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autorenen- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheber-recht, Verkaufslizenz) ⁴ Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbän-de, andere Leitli-ngengruppen ⁷ Forschungsgebiet	Wissen-schaftli-che oder persö-nli-che Inte-ressen ⁸	Stimm-enthal-tung
			Advisory board	Vortrag-/Schulungs-tätigkeit	Auto-ren-schaft					
Thorsten Persigehl	Universitätsklini-kum Köln	Berater: Bion-Tech	Advisory board: Philips, MSD, Roche, Siemens, mintMedical, Bayer	Vortrag: Forschung LI-RADS	Nein	DFG	Nein	Keine Angaben	Nein	Keine
Thomas Vogl	Universitätsklini-kum Frankfurt	Nein	Advisory board: Guerbet Vortrag: Medtro-nic	Nein	Nein	Studie: DRG	Nein	DRG, DEGIR	Nein	Keine
Alexan-der Mei-ning	Universitätsklini-kum Ulm	Nein	Nein	Falk	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Frank Wacker	Universitätsklini-kum Hannover	Nein	Frauenhofer-Institut BTG	DelcathSystems	Thieme	DelcathSys-tems	Nein	DRG	Nein	Keine
Jürgen Pohl	Hamburg Askle-pios Campus	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Wolf Bech-stein	Universitätsklini-kum Frankfurt	Nein	Nein	Vorträge: Astellas, Baxter, Chiesi, ESOT, Falk, Integra, MCI, MedUpdate, Merck, Novartis, Sanofi, Sirtex	Nein	Nein	Nein	DGAV	Nein	Stimm-enthal-tung bei Empfeh-lungen zum Thema Transpla-ntation
Philippe Pereira	Universitätsklini-kum Heilbronn	Nein	Advisory board: BMS, Bayer, Terumo	Vortrag: Sirtex, Terumo: BMS, Medtronic, Guebert, Covidien, Bayer Vital	Nein	Studien: Sie-mens, Teru-mo, DSA, Biocompati-bles, BTG	Nein	Vorstand CIRSE, DeGIR, Interventionelle Radiologie	Nein	Keine
Karl-Jür-gen Old-hafer	Universitätsklini-kum Hamburg	Nein	Nein	Vortrag: FALK	Nein	Nein	Nein	Leer	Nein	Keine

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheber-recht, Verkaufslizenz) ⁴ Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbän-de, andere Leitli-niengruppen ⁷ Forschungsgebiet	Wissen-schaftli-che oder persönl-iche Inte-ressen ⁸	Stimm-enthal-tung
			Advisory board	Vortrag-/Schulungs-tätigkeit	Auto-ren-schaft					
Hauke Lang	Universitätsklini-kum Mainz	HumeDICs Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	AIO DGC, DKG, Dt. Transplantgesell-schaft, DGAV, DEGUM, etc.	Nein	keine
Peter Bartenstein	LMU, München	Nein	Bundesärztekam-mer	Nein	Nein	Studie: SIRTEX	Nein	Dt. Gesellschaft für Nuklearmedizin	Nein	Keine
Hilke Vorwerk	Universitätsklini-kum Gießen/ Marburg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Hochpräzisions-strahlentherapie beim HCC	Nein	keine
Thomas Brunner	Universitätsklini-kum Magdeburg	Nein	Nein	Vortrag: Bayer, Merck, AZ, MSD	Nein	Studie: Siemens	Nein	DEGRO, ESTMO	Nein	keine
Elke Hammes	Lebertransplan-tierte e.v. Ans-bach	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Lebertransplan-tierte	Nein	keine
Jutta Rie-mer	Lebertransplan-tierte e.v. Bielefeld	Nein	Nein	BW	Nein	Nein	Nein	DTG	Nein	Keine
Arndt Vogel	Universitätsklini-kum Hannover	Nein	Advisory board: Roche, Bayer, AstraZeneca, MSD, Lilly, Ipsen	Nein	Autoren-schaft: Bayer	Nein	Nein	Keine Angaben	Nein	Stimm-enthal-tung bei Empfeh-lungen zum Thema System-therapie
Thomas Helm-berger	München Klinik Bogenhausen	BSG	Nein	SIRTEX	Nein	Nein	Nein	DRG, DEGIR	Nein	Keine
Silvio Na-dalin	Universitätsklini-kum Tübingen	Nein	Vortrag: Novartis	Nein	Nein	DAF	Nein	DTG	Nein	Keine

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheber-recht, Verkaufslizenz) ⁴ Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbän-de, andere Leitli-niengruppen ⁷ Forschungsgebiet	Wissen-schaftli-che oder persönli-che Inte-ressen ⁸	Stimm-enthal-tung
			Advisory board	Vortrag-/Schulungs-tätigkeit	Auto-ren-schaft					
Daniel Seehofer	Universitätsklini-kum Leipzig	Nein	Olympus, Biocompatibles	Vortrag: Astellas, Bayer, Biocompatibles, Dt. Stif-tung Organtransplanta-tion, Merck, Johnson Johnson	Nein	Nein	Nein	Hepatobiliäre Transplantations-chirurgie	Nein	Keine
Ch. La Fougère	Universitätsklini-kum Tübingen	Berater/Gut-achter: GE Healthcare	Nein	Vortrag: SIRTEX	Nein	Studie: GE Healthcare,	Nein	Dt. Gesellschaft für Nuklearmedizin Molekulare Bildge-bung und Therapie bei onkologischen Erkrankungen	Nein	Keine
Jörg Al-bert	Stuttgart, RBK	Nein	Nein	Vortrag Olympus, Med-tronic	Medtro-nic	Olympus, Robert-Bosch-Stiftung	Nein	DGVs, DGIM, Dt. Gesellschaft für En-doskopie	Nein	Nicht stimm-berech-tigt
Ralf-Thorsten Hoff-mann	Universitätsklini-kum Dresden	Nein	Terumo, BARD	Terumo, BARD	Nein	Nein	Nein	Vorstand DeGIR	Nein	Nicht stimm-berech-tigt
Peter Reimer	Klinikum Karlsruhe	Nein	Nein	SIRTEX	Nein	UK Magde-burg, kein Honorar	Nein	DRG-Vorstand Beteiligt an Organ-siation IR-Kurse	Nein	Nicht stimm-be-rech-tigt
Andreas Mahnen	Universitätsklini-kum Marburg	Nein	Nein	Vortrag: BTG	Nein	Nein	Nein	Interventionelle Ra-diologie	Nein	Keine
Peter Huppert	Klinikum Darm-stadt bis 01.07.2019	Nein	Nein	Guerbert	Thieme	Nein	Nein	Nein	Nein	Nicht stimm-berech-tigt

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheber-recht, Verkaufslizenz) ⁴ Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbän-de, andere Leitli-niengruppen ⁷ Forschungsgebiet	Wissen-schaftli-che oder persönli-che Inte-ressen ⁸	Stimm-enthal-tung
			Advisory board	Vortrag-/Schulungs-tätigkeit	Auto-ren-schaft					
Peter Galle	Universitätsklini-kum Mainz	Nein	Advisory board: Bayer, SIRTEX, BMS, Eisai, Lilly, AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Nein	EASL Leitlinie Hepatologie, HCC	Nein	Stimm-enthal-tung bei Empfeh-lungen zum The-ma Sys-temthe-rapie und lokale Therapie-verfahren
Michael Bitzer	Universitätsklini-kum Tübingen	Nein	Advisory board: Bayer, BMS, Celgene, IPSEN, Eisai, Lilly	Vortrag: FOMF	Nein	Klinische Studien: LKP/ PI AstraZe-neca, Incyte, Lilly, BMS, Exelixis, AIO	Nein	Fachgesellschaften, Gastroenterologie und gastroentero-logische Onkologie, Facharztausbildung	Nein	Keine
Marianne Sinn	Berlin, Charité	Berater: Astra-Zeneca	Advisory Board: Sanofi Studie: Roche, Leo Pharma, MSD, Servier, AstraZeneca, In-cyte, Bayer, BMS	Nein	Nein	MSD, BMS, Servier, Bayer Astra Z, Sanofi, Roche	Nein	DGHO, AIO Pankreaskarzinom	Nein	Keine
Alexan-der Stein	Universitätsklini-kum Hamburg-Eppendorf	Nein	Advisory Board: Servier, MSD, AstraZeneca, Sanofi, Roche, Merck, BMS, Amgen	Vortrag: Servier, AstraZe-neca, Sanofi, Roche, Merck, BMS	Nein	Studie: DKG Bundesaus-schuss Ser-vier, Merck, BMS	Nein	DGHO, AIO, ESMO, ASCO Gastrointestinale Tumore	Nein	Stimm-enthal-tung bei Empfeh-lungen zum Thema System-therapie

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheber-recht, Verkaufslizenz) ⁴ Anteile von Geschäfts-fonds ⁵ Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbän-de, andere Leitli-niengruppen ⁷ Forschungsgebiet	Wissen-schaftli-che oder persö-nliche Inte-ressen ⁸	Stimm-enthal-tung
			Advisory board	Vortrag-/Schulungs-tätigkeit	Auto-ren-schaft					
Marcus-Alexan-der Wörms	Universitätsklini-kum Mainz	Abbvie, Bayer, BMS, Eisai, Ipsen, Roche Fehlende Angaben	MSD, Gilead, Jansen	Keine Angabe	Nein	Abbvie, Bayer, BMS, Eisai, Astra-Zeneca, Gilead	Nein	DGVs, GASL, EASL, AIO, etc.	Nein	Nicht stimm-berech-tigt
Ruben Plentz	Klinikum Bre-men-Nord, davor Universitätsklini-kum Tübingen	Nein	Advisory Board: Bayer, BMS, Ip-sen, Novartis, Roche,	Nein	NEin	Lilly	Nein	DGVs, AIO, ESMO, DGIM	Nein	Keine
Henning Wege	Universitätsklini-kum Hamburg-Eppendorf	Nein	Advisory Board: Bayer, roche, Lil-ly, Eisai, BMS Sys-temtherapie HCC	Vortrag: Eisai	Nein	Studien: Bayer, Lilly, Roche, BMS, Beigene, Pfizer	Nein	DGVs, EASC, AIO Gastroenterologie	Nein	Keine
Philipp Lenz	Universitätsklini-kum Münster	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGVs, DÄGfA, DEGUM, Dt. Gesell. Für Palliativmedizin Gastrointestinale Onkologie	Nein	Keine
Ulrike Ritter-busch	Universitätsklini-kum Essen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGP, DHPV, DKG, AEM Sterbehilfe	Nein	Keine
Reina Tholen	Deutschen Bun-desverband für Physiotherapie e. V., Köln	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ebw-Netzwerk	Nein	Keine
Jürgen Körber	Universitätsklini-kum Bad Kreuz-nach	Gutachter: Ärztekammer	Nein	Vortrag: DRV-Bund	Nein	Nein	Nein	Rehawissenschaften	Nein	Keine
Ch. Stoll	Klinikum Herzhö-he, Bayreuth	Nein	Nein	Vortrag: TTK/DKG	Nein	Nein	Nein	DKG, BKG, DGHO, ESMO Supportive Onkologie	Nein	Keine
Malke Vesely	Universitätsklini-kum Heidelberg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	AG der DKG	Nein	Keine

Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²			Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheber-recht, Verkaufslizenz) ⁴ Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbän-de, andere Leitli-niengruppen ⁷ Forschungsgebiet	Wissen-schaftli-che oder persönli-che Inte-ressen ⁸	Stimm-enthal-tung
			Advisory board	Vortrag-/Schulungs-tätigkeit	Auto-ren-schaft					
Andreas Stengel	Universitätsklini-kum Tübingen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGUM Psychoonkologie	Nein	Keine
Gabi Köntgen	Ubbo-Emmius-Klinik	Nein	Nein	Vortrag: Roche	Nein	Nein	Nein	Brust-kren *****-prüfen *****zen-tren Onkologische Pfle-geberatung	Nein	Keine
Oliver Waidmann	Universitätsklini-kum Frankfurt	Bayer, BMS, Eisai	Ipsen, Roche	Nein	Nein	Bayer, BMS, Eisai	Nein	AIO	Nein	Nicht stimm-berech-tigt
Johann Ockenga	Klinikum Bremen Nord	Fresenius Kabi	Merz, Falk,	Falk	Nein	DLR Ernäh-rung und Sport bei Malignomen	Nein	Präsident der DGEM	Nein	Keine
Taubert, Anne	Universitätsklini-kum Heidelberg	Nein	Nein	DVSG	Nein	Nein	Nein	DVSG, ASO	Nein	Keine
Dietrich von Schweinitz	LMU, München	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	GPOH Pädiatrische Hämatologie/On-kologie	Nein	Keine
David Krug	Universitätsklini-kum Schleswig-Holstein	Nein	Nein	Vortrag: MSD, European School of Oncology, Merck	Nein	Nein	Nein	DEGRO, ARO, DKG, DGS, RCS Mammakarzinom	Nein	Keine
Eleni Gkika	Universitätsklini-kum Freiburg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine	Nein	Keine
Johanna Ringwald	Universitätsklini-kum Tübingen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Psychoonkologie	Nein	Keine
Kerstin Paradies	KOK Hamburg	Nein	AstraZeneca	AstraZeneca (Reisekosten)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Oliver Micke	Franziskus Kran-kenhaus Bielefeld	Nein	Clinigen	Clinigen	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger DKG, AG PRIO, BVDST, DEGRO	Nein	Keine

Name	Barbara Schellhaas
Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Universitätsklinikum Erlangen
Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Nein
Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	<div>Advisory board</div> <div>Vortrag-/Schulungstätigkeit</div> <div>Auto-ren-schaft</div>
Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³	DEGUM
Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheber-recht, Verkaufslizenz) ⁴ Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ Persönliche Beziehungen ⁶	Nein
Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbän-de, andere Leitli-niengruppen ⁷ Forschungsgebiet	DEGUM
Wissen-schaf-tliche oder persön-liche Inte-ressen ⁸	Nein
Stimm-ent-haltung	Keine

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Howick J et al. The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document). 2011. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- [2] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Ständige Kommission, L. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013]. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>
- [3] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 3.0. 2021. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>
- [4] Kao YH, Chiang JK. Effect of hospice care on quality indicators of end-of-life care among patients with liver cancer: a national longitudinal population-based study in Taiwan 2000–2011. BMC Palliat Care 2015; 14: 39
- [5] Higashi T. Lessons learned in the development of process quality indicators for cancer care in Japan. Biopsychosoc Med 2010; 4: 14
- [6] Higashi T et al. Establishing a quality measurement system for cancer care in Japan. Jpn J Clin Oncol 2013; 43: 225–232
- [7] Iwamoto M, Nakamura F, Higashi T. Monitoring and evaluating the quality of cancer care in Japan using administrative claims data. Cancer Sci 2016; 107: 68–75
- [8] Scottish Cancer Taskforce National Cancer Quality Steering Group. HepatoPancreatoBiliary Cancer. Clinical Quality Performance Indicators. 2020 [12.10.2020]. Available from: http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx