

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

Version 2.0 – Juni 2021, AWMF-Registernummer: 032-0530L

## Autoren

S. Voesch<sup>1</sup>, M. Bitzer<sup>1</sup>, S. Blödt<sup>2</sup>, M. Follmann<sup>3</sup>, P. Freudenberger<sup>4</sup>, T. Langer<sup>3</sup>, P. Lorenz<sup>5</sup>, P. Lynen Jansen<sup>5</sup>, N. Steubesand<sup>6</sup>, P. Galle<sup>7</sup>, N. Malek<sup>1</sup>

## 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, Deut-  
 sche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellu-  
 lären Karzinoms und biliärer Karziome, Langversion Version 2.0,  
 AWMF Registernummer: 032/-053OL, [https://www.leitlinienpro-  
 gramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/](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.leitlinienpro-  
 gramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-  
 hcc/](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/))
- AWMF ([www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net))
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und  
 Stoffwechselkrankheiten ([www.dgvs.de](http://www.dgvs.de))
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://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/](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<br>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)                   | Körper 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 (Clp, 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? <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wie ist die Indikationsstellung?</li> <li>▪ Ist eine neoadjuvante Therapie sinnvoll? Soll ein Downstaging erfolgen? Wie erfolgt die Bridging-Therapie?</li> <li>▪ Wie erfolgt die Nachsorge?</li> </ul> | X  | X  | X  |
|        | 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 Therapien 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  |    |

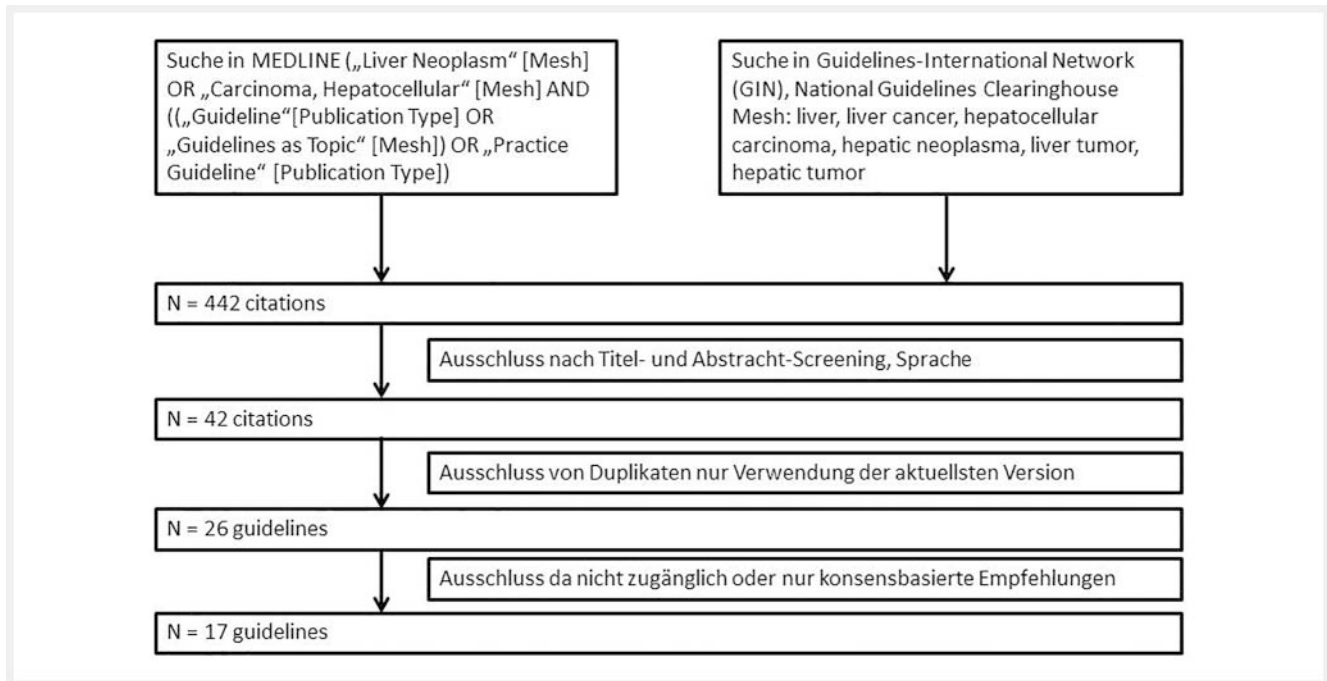
EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = systematische Recherche.

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

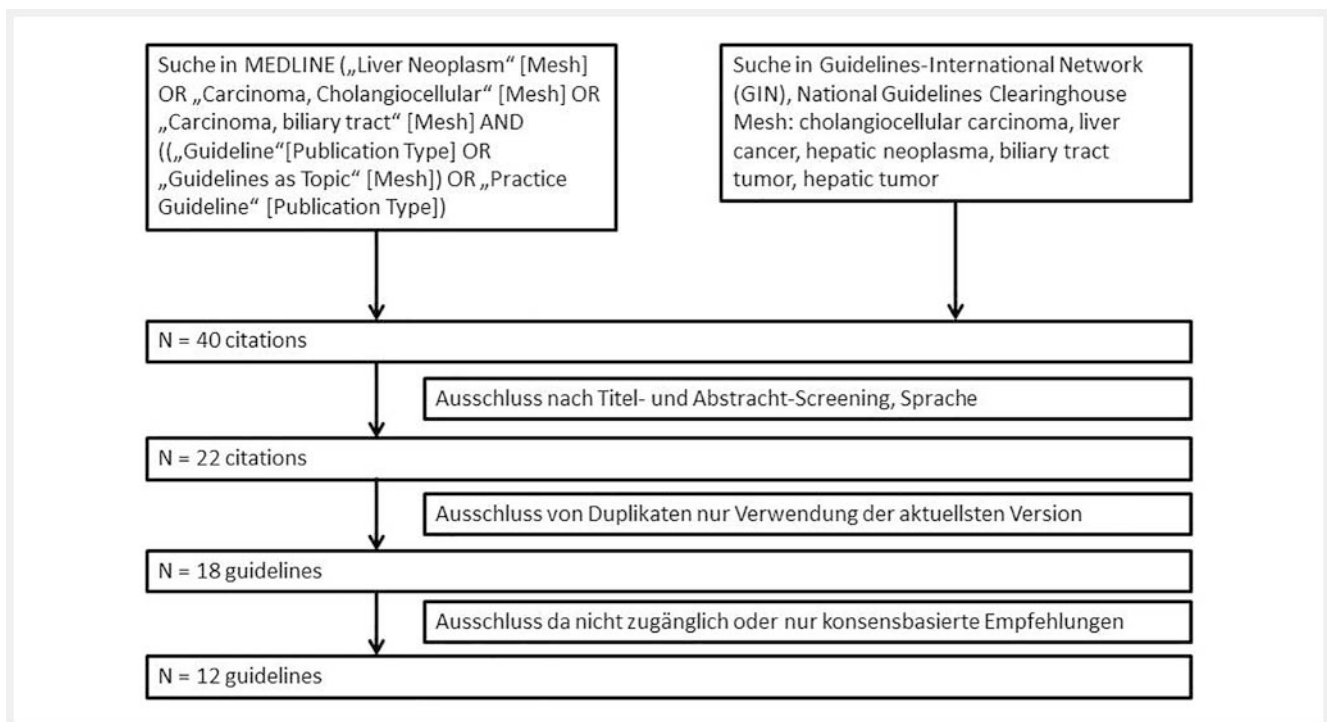
| AG      | Schlüsselfragen zu den biliären Karzinomen   | SR | LA | EK |
|---------|--|----|----|----|
| I.      | Welche Vorerkrankungen erhöhen das Risiko für die Entstehung von biliären Karzinomen (CCAs, Gallenblasenkarzinome, Papillenkarzinome)?   | X  | X  | X  |
|         | Gibt es eine Möglichkeit, 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?<br>▪ Welche Indikationen gibt es?<br>▪ Wie erfolgt die Durchführung?              |    | X  | X  |
|         | 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<br>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 Evidenztabelle 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.

Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

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

Abweichung von der Originalempfehlung:

In der Originalempfehlung 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<br>CEUS<br>CT<br>MRT | –                   | Diagnose HCC<br>Overall survival<br>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

### Evidenztafel:

Die Evidenztafeln 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<br>Overall survival<br>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] 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] 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<br>adjuvante Therapie | –                   | Overall survival<br>Progression-free survival<br>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<br>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<br>Progression-free survival<br>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 Hepatoma\*[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 beigefügt. 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   |
|---|---|--|--|--|---|
| <b>Wie verbreitet ist das Problem?</b>  | 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   |
| <b>Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose)</b>     | 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 |
| <b>Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose)</b> | 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 <sup>1,*,**</sup> | Nicht anwendbar   |
| <b>Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)</b>                         | Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien <sup>2</sup>   | Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten                                 | Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie <sup>3,*,**</sup>   | Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**   | Expertenmeinung basierend auf pathologischen Überlegungen |
| <b>Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)</b>              | Systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien <sup>4</sup> . 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** |  |   |
| <b>Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)</b>              | Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien  | Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten                 |  |  |   |
| <b>Ist dieser Früherkennungstest sinnvoll? (Screening)</b>                      | Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien   | Randomisierte Studie   | Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie**   |  |   |

Übersetzung des englischen Originaltextes von Dr. M. Nothacker, MPH (AWMF); 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 1 Zur Qualitätsbeurteilung kann u. a. das STROBE-Statement verwendet werden: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims>.

2 Einzelpatientstudien, 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 Evidenzauflösung 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<br>Progression-free survival nach Transplantation<br>Adverse Events<br>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<br>2. Suche: 01.01.2015 bis 01.06.2020   |

Allgemeine Ausschlusskriterien:

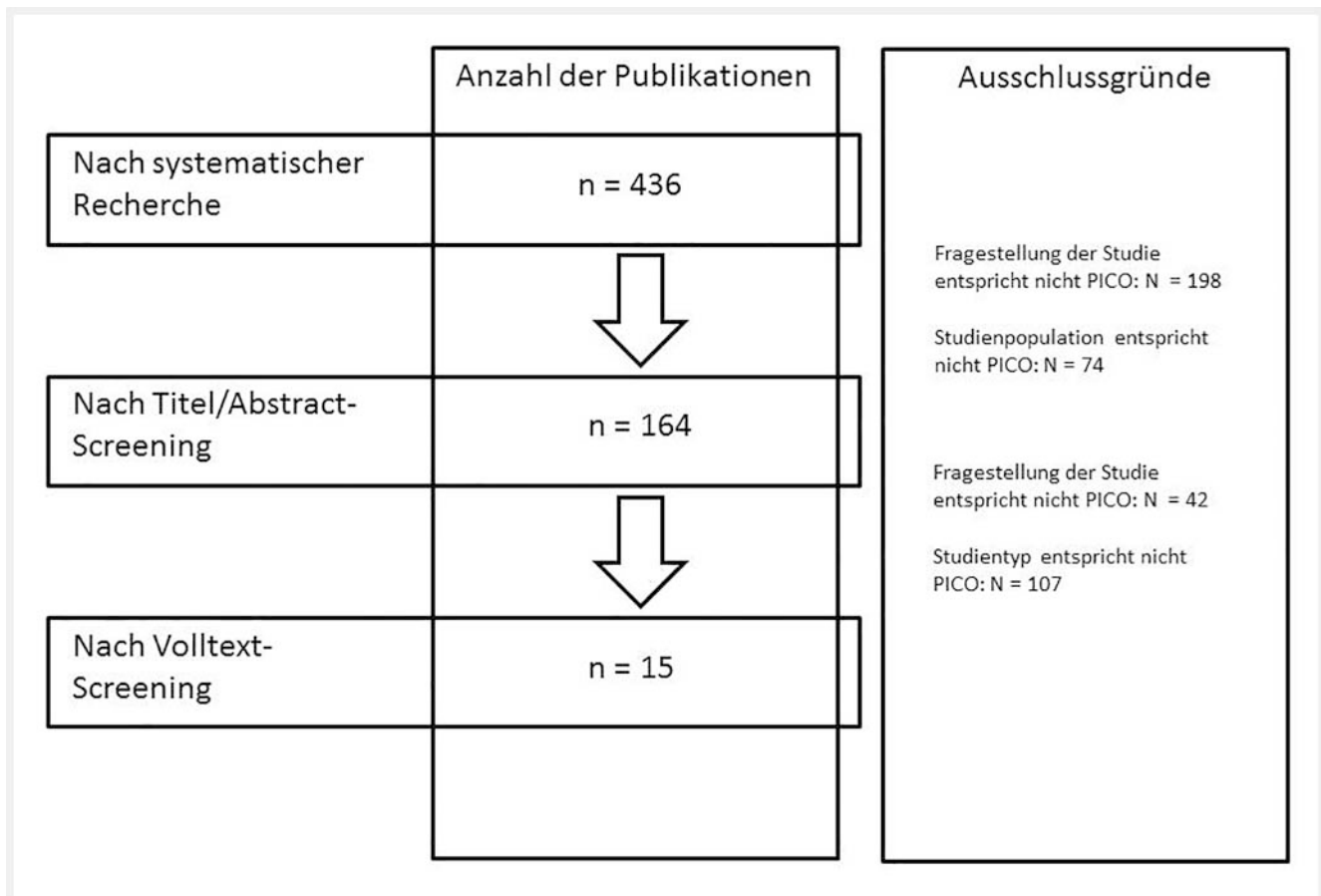
- andere Erkrankung
- Nicht-Fragestellung
- anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

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 Evidenztabellen aus dieser Recherche erfolgte durch Firma Clinical Guideline Service und ist im Methodenreport Anhang B Evidenztabellen 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<br>Progression-free survival<br>Adverse Events<br>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<br>TACE<br>Keine Therapie | Overall survival<br>Progression free survival<br>Time to Progression<br>Adverse Events<br>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<br>Lenvatinib<br>Regorafenib<br>Cabozantinib<br>Ramucirumab<br>PD1-Inhibitoren<br>CTLA4-Inhibitoren | Keine Therapie oder gegen Sorafenib/andere Therapien | Overall survival<br>Progression free survival<br>Adverse Events<br>Quality of life<br>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)? | <b>Cholangiozelluläres Karzinom:</b><br>Hepatolithiasis, PSC, HCV, HBV, Zirrhose, Diabetes, Adipositas, NAFLD, Alkohol- und Tabak-Abusus<br><b>Gallenblasenkarzinom:</b><br>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<br>MRT<br>Endosonografie<br>Cholangioskopie<br>Sonografie<br>ERCP | CT<br>MRT<br>Endosonografie<br>Cholangioskopie<br>Sonografie<br>ERCP | Maximale Ausdehnung des Tumors<br>Vergleich zum OP-Präparat bei OP<br>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)<br>Cholangioendoskopie (Biopsie)<br>Perkutane Punktion<br>Endosono | ERCP (Bürste, Biopsie)<br>Cholangioendoskopie (Biopsie)<br>Perkutane Punktion<br>Endosono | Op-Präparat<br>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<br>Transplantation | Operation<br>Transplantation<br>Lokalablativ Verfahren | Overall survival<br>Progression free survival<br>Adverse Events<br>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<br>TACE<br>TARE<br>Endoskopische fotodynamische Therapie<br>Endoskopische RFA | Systemtherapie oder keine Therapie<br>Nur Stent +/- Systemtherapie | Overall survival<br>Progression-free survival<br>Adverse Events<br>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<br>Perihiläres CCA<br>Distales CCA<br>Gallenblasenkarzinom | Gemcitabin<br>Cisplatin<br>5-FU/Capecitabin<br>Oxaliplatin<br>Irinotecan<br>FGFR-Inhibitoren | Keine Therapie, andere Systemtherapie | Overall survival<br>Progression-free survival<br>Adverse Events<br>Time to Progression<br>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<br>NAFLD Fibrosis-Score<br>ELF<br>Fibrotest<br>BARD Score<br>Fibroscan<br>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 Mandatsträgern (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](http://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                            |            |                       |
| <b>Information zur Datenverfügbarkeit ( Stand 09/2020):</b><br><b>[dies wird von den Registern und den Zentren ausgefüllt]</b><br>Die Erfassung ist seitens der Klinischen Krebsregister über den einheitlichen onkologischen Basisdatensatz und seiner Module gewährleistet: ja / nein<br>Die Erfassung ist Teil des Zertifizierungssystems der DKG: ja / nein<br>Ggf. welche Ergänzungen wären erforderlich? |                              |            |                       |
|  |                              |            | <b>Nein</b> <b>Ja</b> |
| <b>1. Kriterium:</b> Der Qualitätsindikator erfasst für den Patienten relevante Verbesserungspotenziale.   |                              |            |                       |
| <b>2. Kriterium:</b> Der Indikator ist klar und eindeutig definiert.   |                              |            |                       |
| <b>3. Kriterium:</b> Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den Leistungserbringern beeinflusst werden kann.   |                              |            |                       |
| <b>4. Kriterium:</b> Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?   |                              |            |                       |
| <b>5. Kriterium:</b> 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 |
|--|-----------|
| <b>Risikoadjustierung</b><br>Können spezifische Merkmale von Patienten, z. B. Alter, Komorbidität oder Schweregrad der Erkrankung, die Ausprägung des QI beeinflussen? |           |
| <b>Implementierungsbarrieren</b><br>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 Leitlinien-gruppe 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/<br>Seite     | Entwurfstext der Leitlinie   | Vorgeschlagene Änderung<br>des Kommentierenden<br>oder Statement dazu  | Begründung<br>(mit Literaturangaben)  | Vorschlag zum Umgang<br>mit Kommentar   | Konsentierete<br>Entscheidung | Begründung der<br>Entscheidung  |
|-----|----|-----------------------|--|--|---|---|-------------------------------|---|
| 1   | 1  | 3.4.2.2.<br>S. 75     | 3.61. Evidenzbasierte Empfehlung<br>LoE 2, EG A<br>Die TACE soll Patienten mit HCC im intermediären Stadium angeboten werden, wenn keine kurativen Therapieoptionen vorliegen.<br>Primärrecherche: Lo 2002, Lammer 2010  | Primärrecherche: Lo 2002, Llovet 2002  | Die angegebene Literaturstelle Lammer 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. <i>Arterial embolisation and chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet</i> 2002; 359: 1734–1739) | Umsetzung des Kommentars.<br>Llovet 2002 ist in der alten Leitlinie bereits bewertet worden. Eine Änderung des LoE erfolgt nicht. | Zustimmung                    | Zusätzliche Evidenz wurde eingearbeitet.                                    |
| 2   | 7  | 4.14/S. 123           | Für die Erfassung der maximalen Ausbreitung des Tumors inklusive Gefäßinvasion soll, wenn eine kurative Behandlungsoption besteht, mindestens ein dynamisches kontrastverstärktes MRT eingesetzt werden.   | Redaktionelle Verständnisfrage: „mindestens“ oder „zumindest“?<br>„ <b>zumindest</b> ein dynamisches kontrastverstärktes MRT“ = mindestens ein solches MRT und ggf. noch andere, weitere Bildgebungen. So verstehe ich das.<br>„ <b>mindestens</b> ein dynamisches kontrastverstärktes MRT“ = vielleicht ein, ggf. auch zwei, drei oder vier dynamische kontrastverstärkte MRTs. | Semantisch/redaktionell, keine Literaturnotwendig   | Keine Änderung  | Zustimmung                    | Kein Änderungsbedarf, da ausreichende Verständlichkeit gegeben.             |
| 3   | 8  | Kapitel 3.1.<br>S. 33 | 3.3. Konsensbasierte Empfehlung<br>Patienten mit chronischer HCV-Infektion oder nichtalkoholischer Steatohepatitis haben bereits bei einer fortgeschrittenen Leberfibrose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Diesen Patienten <b>sollte</b> eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden. | Patienten mit chronischer HCV-Infektion oder nichtalkoholischer Steatohepatitis haben bereits bei einer fortgeschrittenen Leberfibrose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Diesen Patienten <b>kann</b> eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.  |   | Keine Änderung der abgestimmten Empfehlung  | Zustimmung                    | Keine Änderung der abgestimmten Empfehlung bzw. Abschwächung der Empfehlung |

| ► Tab. 40 (Fortsetzung) |    |                   |   |   |  |   |   |   |
|-------------------------|----|-------------------|---|---|--|---|---|---|
| Nr.                     | ID | Kapitel/<br>Seite | Entwurfstext der Leitlinie                      | Vorgeschlagene Änderung<br>des Kommentierenden<br>oder Statement dazu   | Begründung<br>(mit Literaturangaben)   | Vorschlag zum Umgang<br>mit Kommentar   | Konsentierete<br>Entscheidung                             | Begründung der<br>Entscheidung  |
| 3                       | 8  | Kapitel 3.1.      | Zusätzliche Empfehlung für<br>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) (Geilert-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.<br>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/<br>Seite | Entwurfstext der Leitlinie                   | Vorgeschlagene Änderung<br>des Kommentierenden<br>oder Statement dazu  | Begründung<br>(mit Literaturangaben)  | Vorschlag zum Umgang<br>mit Kommentar  | Konsentierete<br>Entscheidung | Begründung der<br>Entscheidung  |
| 4                       | 8  | Kapitel 3.1.      | Zusätzliche Empfehlung für die Früherkennung | Patienten mit <b>akuter intermittierender Porphyrie (AIP)</b> 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.<br>Bei Vorliegen von abortiven Verlaufsformen der GSD, der GD oder HT besteht ein 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/Velaglucerase) oder Substrat-Reduktions-therapie (Eliquisat) behandelt werden.<br>Die Tyrosinämie Typ I (HT I) ist inzwischen in das Neugeborenen-Screening aufgenommen worden. Unbenannt 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 Erwachsenenal- | Aufnahme in den Hintergrundtext  | Zustimmung                    | Übernahme im Hintergrundtext. Evaluation, ob zusätzliche Empfehlung erfolgen soll, beim Update. |

| ▶ Tab. 40 (Fortsetzung) |    |                       |   |  |  |   |                               |  |
|-------------------------|----|-----------------------|---|--|--|---|-------------------------------|--|
| Nr.                     | ID | Kapitel/<br>Seite     | Entwurfstext der Leitlinie  | Vorgeschlagene Änderung<br>des Kommentierenden<br>oder Statement dazu  | Begründung<br>(mit Literaturangaben)   | Vorschlag zum Umgang<br>mit Kommentar   | Konsentierete<br>Entscheidung | Begründung der<br>Entscheidung   |
| 6                       | 8  | Kapitel 3.2:<br>S. 42 | 3.18. Konsensbasierte Empfehlung<br>In der palliativen Situation und bei unklarem Kontrastmittelverhalten in zwei unabhängigen Bildgebungen in der kurativen Situation sollte ein biopptisches Verfahren eingesetzt werden. | Außerhalb von klinischen Studien oder wissenschaftlichen Registern und Biobanken sollte nur bei unklarem Kontrastmittelverhalten in zwei unabhängigen Bildgebungen ein biopptisches Verfahren eingesetzt werden. | ter erreichen. Das Risiko für das HCC ist vermutlich lebenslang erhöht, so dass jeder Patient mit HT I intensiv überwacht werden sollte.<br><br>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 Voraussetzungen 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 CHLD B7) kann das Risiko noch stärker erhöht sein.<br>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.<br>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).<br>Die Biopsie in der palliativen Situation soll zur Eindeutigkeit der Diagnose (ggf. Mischtumoren) beitragen. In der kurativen Situation bei unklarem Kontrastmittelverhalten<br>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/<br>Seite          | Entwurfstext der Leitlinie   | Vorgeschlagene Änderung<br>des Kommentierenden<br>oder Statement dazu   | Begründung<br>(mit Literaturangaben)  | Vorschlag zum Umgang<br>mit Kommentar  | Konsentierete<br>Entscheidung | Begründung der<br>Entscheidung   |  |  |  |  |
| 7                       | 8  | Kapitel<br>3.5.2.<br>S. 94 | 3.81. Evidenzbasierte<br>Empfehlung<br>LoE 2, EG 0<br>Für einzelne HCC-Patienten<br>im Child-Pugh-Stadium B<br>(bis 8 Punkte), mit Femmes-<br>tastasen oder einer Tumoro-<br>lokalisierung, die lokoregio-<br>när nicht kontrolliert oder<br>reseziert werden kann, und<br>mit einem ECOG-Status von<br>0–1 kann eine Systemthe-<br>rapie <b>mit Sorafenib</b> ange-<br>boten werden.<br>Primärrecherche: Marrero<br>2016, Ganten 2017, Leal<br>2018, P. | Für einzelne HCC-Patienten<br>im Child-Pugh-Stadium B<br>(bis 8 Punkte), mit Femmes-<br>tastasen oder einer Tumoro-<br>lokalisierung, die lokoregio-<br>när nicht kontrolliert oder<br>reseziert werden kann, und<br>mit einem ECOG-Status von<br>0–1 <b>kann eine Systemthe-<br/>rapie</b> angeboten werden. | Die Gabe einer Systemtherapie bei<br>Patienten mit schlechter Leberfunk-<br>tion ist grundsätzlich problematisch.<br>Vorliegende randomisierte Phase-III-<br>Studien zur Systemtherapie des HCC<br>haben über alle Linien hinweg Pa-<br>tienten mit einer Leberfunktion<br>schlechter als Child-Pugh A (Punkt-<br>wert >6) ausgeschlossen. Es liegen<br>somit weder für Sorafenib noch für<br>andere Substanzen Daten vor, die<br>eine Empfehlung zu einer Therapie<br>bzw. eine Priorisierung der einen<br>oder anderen Substanz zulassen.<br>Die Leitlinie stützt sich in ihrer Emp-<br>fehlung zugunsten von Sorafenib bei<br>Patienten mit Child-Pugh B (7–8) auf<br>Registerstudien, die für Sorafenib,<br>nicht aber für andere Substanzen<br>vorliegen (J Hepatol 2016; 65 (6):<br>1140–1147; Clin Cancer Res 2017;<br>23 (19): 5720–5728). Darüber hi-<br>naus werden prospektive Studien an-<br>geführt (Invest New Drugs 2018; 36<br>(5): 911–918; Ann Oncol 2013; 24<br>(2): 406–411, Invest New Drugs<br>2015; 33 (3): 729–739), die jedoch<br>allesamt keine Randomisierung bein-<br>halten, und somit keine Überle-<br>benheit von Sorafenib gegenüber<br>Placebo oder einer anderen Thera-<br>piestrategie nachweisen können.<br>Allen Studien ist gemein, dass die<br>Überlebenszeiten (OS, PFS) insbe-<br>sondere für Patienten mit Child-Pugh<br>B8 schlecht sind (PFS < 4 Monate,<br>OS < 10 Monate), aber nicht gezeigt<br>werden kann, dass diese durch Gabe<br>von Sorafenib gegenüber Placebo<br>verbessert werden. Nachgewiesen<br>wird lediglich, dass die Wirksamkeit<br>und Toxizität in den Child-Pugh-B- | Da für die anderen Sub-<br>stanzen keine Daten vorlie-<br>gen, kann hierzu auch keine<br>evidenzbasierte Empfeh-<br>lung erfolgen. Daher er-<br>folgte im Gremium die Ent-<br>scheidung zur Empfehlung<br>von Sorafenib, da hier we-<br>nigstens Daten für Child-<br>Pugh B vorliegen, während<br>bei anderen Substanzen<br>keine Patienten im Stadium<br>Child-Pugh A eingeschlos-<br>sen wurden. | Zustimmung                    | Da bisher nur Da-<br>ten für Sorafenib<br>vorliegen, kann<br>auch nur diese<br>Substanz empfoh-<br>len werden. |  |  |  |  |



| ▶ Tab. 40 (Fortsetzung) |    |                   |                            |   |   |                                       |                               |                                |
|-------------------------|----|-------------------|----------------------------|---|---|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Nr.                     | ID | Kapitel/<br>Seite | Entwurfstext der Leitlinie | Vorgeschlagene Änderung<br>des Kommentierenden<br>oder Statement dazu | Begründung<br>(mit Literaturangaben)  | Vorschlag zum Umgang<br>mit Kommentar | Konsentierete<br>Entscheidung | Begründung der<br>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/<br>Seite                  | Entwurfstext der<br>Leitlinie  | Vorgeschlagene<br>Änderung   | Begründung<br>(mit Literaturangaben)  | Vorschlag zum Umgang<br>mit Kommentar | Konsentierete<br>Entscheidung   | Begründung der<br>Entscheidung |  |
| 1  | 1  | Kapitel<br>3.4.2.<br>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<br>3.6.1.<br>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 bei Krebspatienten 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). 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 schlechterer 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). | Übernahme, da keine inhaltliche Änderung und zusätzliche Evidenz enthalten sind   | Zustimmung                            | Übernahme, da keine inhaltliche Änderung und zusätzliche Evidenz enthalten sind |                                |  |
| 3  | 3  | 3.4.1.1.<br>Downsta-<br>ding 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 zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie nicht möglich.  | 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. | Zustimmung                            | Umsetzung, da TOM-Studie nicht mehr zur Verfügung steht                         |                                |  |

| ▶ Tab. 41 (Fortsetzung) |    |                            |                               |   |   |  |                               |   |
|-------------------------|----|----------------------------|-------------------------------|---|---|--|-------------------------------|---|
| Nr.                     | ID | Kapitel/<br>Seite          | Entwurfstext der<br>Leitlinie | Vorgeschlagene<br>Änderung  | Begründung<br>(mit Literaturangaben)  | Vorschlag zum Umgang<br>mit Kommentar  | Konsentierete<br>Entscheidung | Begründung der<br>Entscheidung  |
| 4                       | 5  | Kapitel<br>3.5.2.<br>S. 87 |                               | Absatz 2 + 3 nach der Leitlinienempfehlung 3.74 sollte mit den Daten der 2. Zwischenanalyse der IMBrave-150-Studie aktualisiert werden. Außerdem sollten die Ergebnisse der chinesischen Subpopulation (ca 1/3 der Gesamtstudienpopulation) dargestellt werden. | Die Daten der 1. Zwischenanalyse (ZA) basieren lediglich auf den Ereignissen (Todesfällen) in einem Drittel der Studienpopulation (161 von 501 = 32 %). Da unreif, ist der fortgeschrittenere Datenstand der 2. ZA (280 Events = 56 %) aussagekräftiger.<br>Die sich aus den Ergebnissen zur chinesischen Subpopulation ergebenden Schlussfolgerungen in Bezug auf das mediane OS in den beiden Studienarmen sollten aufgenommen werden: Da das mOS unter A+B in der chinesischen Subpopulation größer, das mediane OS unter Sorafenib jedoch kleiner als in der Gesamtstudienpopulation ist, muss der mediane absolute Unterschied in der nichtchinesischen Studienpopulation insgesamt kleiner als in der Gesamtpopulation sein, d. h. also kleiner als 5,8 Monate.<br>Referenz: Finn RS et al. IMBrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). Presented at Gastrointestinal Cancer Symposium 17 January 2021, based on abstract 267 – J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 3; abstr 267). | Im Hintergrundtext ergänzen als mündliche Daten. Erst wenn publizierte Daten vorliegen, kann dies aufgenommen werden.<br>Analyse aus 194 chinesischen Patienten, davon waren 137 in der IMBrave-Studie und 57 außerhalb der Studie, daher Effekt schwierig einzurechnen. Chinesische Subpopulation wird erst bewertet, wenn Daten publiziert sind. | Zustimmung                    | Erst wenn Daten publiziert sind, können diese geprüft und verwendet werden. |
| 5                       | 5  | Kapitel<br>3.5.5.<br>S. 97 |                               | Unter der Leitlinienempfehlung 3.85 sollte in Ergänzung der beiden negativen Studien SPACE und TACE2 die kürzlich in ihrer Endanalyse veröffentlichte TACTICS-Studie aufgenommen werden.  | Im Gegensatz zu den beiden Studien SPACE und TACE2 war die TACTICS-Studie in ihrem co-primären Endpunkt PFS positiv zugunsten der Kombination aus TACE + Sorafenib vs. TACE alleine (mPFS 22,8 vs. 13,5 Monate; HR 0,66 (95% KI 0,47–0,94). Im anderen co-primären Endpunkt OS wurde die Signifikanz jedoch verfehlt (mOS 36,2 vs 30,8 Monate zugunsten der Kombination; HR 0,86 (95% KI 0,61–1,22)).<br>Die bereits enthaltene Leitlinienempfehlung sollte dennoch in ihrem Wortlaut bestehen bleiben, insbesondere dass die weitere Erforschung der Kombination aus TACE und einer systemischen Therapie innerhalb von klinischen Studien erfolgen sollte.<br>Referenz: Kudo M et al. TACTICS: Final overall survival (OS) data from a randomized, open label, multicenter, phase II trial of transcatheter arterial  | Im Hintergrundtext aufnehmen   | Zustimmung                    | Ergänzende Informationen enthalten, daher Aufnahme                          |

► Tab. 41 (Fortsetzung)

| Nr. | ID | Kapitel/<br>Seite  | Entwurfstext der<br>Leitlinie  | Vorgeschlagene<br>Änderung   | Begründung<br>(mit Literaturangaben)  | Vorschlag zum Umgang<br>mit Kommentar  | Konsentierete<br>Entscheidung | Begründung der<br>Entscheidung  |
|-----|----|--------------------|--|--|---|--|-------------------------------|---|
| 6   | 7  | 4.5.4.1.<br>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 ...“  | <b>mOS:</b> 19,2 m atezo + bev vs 13,4 m sora (HR 0,66 [95% CI 0,52, 0,85]; $p=0,0009$ )<br><b>mPFS:</b> 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<br>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 REGIST 1...“  | ORR (IRF, REGIST 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   | Zustimmung                    | Erst wenn Daten publiziert sind, können diese geprüft und verwendet werden. |
| 9   | 9  | S. 87              | Absatz: „Beide Faktoren des kombinierten primären Endpunktes ...“  | <b>mOS:</b> 19,2 m atezo + bev vs 13,4 m sora (HR 0,66 [95% CI 0,52, 0,85]; $p=0,0009$ )<br><b>mPFS:</b> 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   | Zustimmung                    | Erst wenn Daten publiziert sind, können diese geprüft und verwendet werden. |

| ▶ Tab. 41 (Fortsetzung) |    |                   |  |                            |  |   |                               |  |
|-------------------------|----|-------------------|--|----------------------------|--|---|-------------------------------|--|
| Nr.                     | ID | Kapitel/<br>Seite | Entwurfstext der<br>Leitlinie  | Vorgeschlagene<br>Änderung | Begründung<br>(mit Literaturangaben)   | Vorschlag zum Umgang<br>mit Kommentar   | Konsentierete<br>Entscheidung | Begründung der<br>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                    | 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 Auswerteprozessen 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. <b>iRECIST kommt nicht zur Anwendung.</b>   | Keine Änderung. Erneute Diskussion beim Update                                  | Zustimmung                    | Nach Diskussion bei der Konsensuskonferenz hatte man sich auf diese 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<br>Alkoholkonsum verschlechtert den Verlauf chronischer Lebererkrankungen und erhöht die HCC-Inzidenz.   | Statement wurde im Hintergrundtext beschrieben.   |
| 3.10. Evidenzbasiertes Statement<br>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<br>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<br>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<br>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<br>Es kann keine Empfehlung für die Verwendung einer bestimmten Immunsuppression nach Lebertransplantation bei HCC gegeben werden.  |   |
| 3.62. Konsensbasierte Empfehlung<br>Eine alleinige transarterielle Embolisation kann bei Kontraindikation für ein Chemotherapeutikum durchgeführt werden.  | In Empfehlung zur transarteriellen Chemoembolisation umgewandelt  |
| 3.63. Konsensbasierte Empfehlung<br>Eine alleinige intraarterielle Chemotherapie sollte nicht durchgeführt werden.   |   |
| 3.69. Evidenzbasierte Empfehlung<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>Das psychische Befinden und die psychische Belastung bei Patienten mit HCC sollten im gesamten Krankheitsverlauf wiederholt ermittelt werden. |  |
| 3.88. Konsensbasierte Empfehlung<br>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/hepatozelllaeres-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, Bertätigkeit, 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](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)) erstellt werden. Diese ist derzeit in Bearbeitung und wird voraussichtlich noch im Laufe des Jahres 2021 erscheinen.

## 11. Abbildungsverzeichnis

|   |      |
|---|------|
| ▶ <b>Abb. 1:</b> Suchstrategie beim hepatozellulären Karzinom | e138 |
| ▶ <b>Abb. 2:</b> Suchstrategie bei den biliären Karzinomen    | e138 |
| ▶ <b>Abb. 3:</b> Suchstrategie beim Thema Downstaging         | e150 |

## 12. Tabellenverzeichnis

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

|  |      |
|--|------|
| ▶ <b>Tab. 36:</b> Verwendete Empfehlungsgrade  | e154 |
| ▶ <b>Tab. 37:</b> Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke  | e154 |
| ▶ <b>Tab. 38:</b> Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potenziellen Qualitätsindikatoren | e156 |
| ▶ <b>Tab. 39:</b> Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie   | e156 |
| ▶ <b>Tab. 40:</b> Kommentare zu Empfehlungen und Statements  | e158 |
| ▶ <b>Tab. 41:</b> Kommentare zu Hintergrundtexten  | e164 |
| ▶ <b>Tab. 42:</b> 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-caniculi; hepatobiliary\*; gallbladder; gall-bladder; bile-duct\*; cholangiocellular

Webuche (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

Webuche (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](http://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     | <b>(#3 AND #4) OR #1 OR #2</b>   | 334.956     |
| #6     | <b>Quality Indicators, Health Care [MeSH Terms]</b>  | 21.624      |
| #7     | (quality[tiab] OR performance[tiab]) AND (indicator[tiab] OR indicators[tiab])   | 54.408      |
| #8     | <b>#6 OR #7</b>  | 70.703      |
| #9     | <b>#5 AND #8</b>   | 369         |
| #10    | <b>#9 Filters: in the last 10 years, English, German</b>   | 261         |
| #11    | <b>#10 NOT „The Cochrane database of systematic reviews“[Journal]</b>  | 259         |

#### Cochrane

Recherche erfolgte am: 25.09.2020

| Search | Query  | Items found |
|--------|--|-------------|
| #1     | <b>MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular]</b> explode all trees  | 1.718       |
| #2     | <b>MeSH descriptor: [Liver Neoplasms]</b> explode all trees  | 2.909       |
| #3     | <b>MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms]</b> explode all trees  | 425         |
| #4     | <b>MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma]</b> explode all trees   | 213         |
| #5     | <b>MeSH descriptor: [Bile Duct Neoplasms]</b> explode all trees  | 219         |
| #6     | <b>MeSH descriptor: [Gallbladder Neoplasms]</b> explode all trees  | 84          |
| #7     | <b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6</b>  | 3.371       |
| #8     | <b>(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</b> | 66.628      |
| #9     | <b>(tumor OR tumour OR cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasia):ti,ab,kw</b>  | 203.023     |
| #10    | <b>#8 AND #9</b>   | 19.181      |
| #11    | <b>#7 OR #10</b>   | 19.224      |
| #12    | <b>MeSH descriptor: [Quality Indicators, Health Care]</b> explode all trees  | 504         |
| #13    | <b>((quality OR performance) AND (indicator OR indicators)):ti,ab,kw</b>   | 4.789       |
| #14    | <b>#12 OR #13</b>  | 19.071      |
| #15    | <b>#11 AND #14</b>   | 73          |
| #16    | <b>#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)</b>   | 64          |
|        | Cochrane Reviews: 4 / Trials: 60<br>Trials: Filter 10 Jahre (45) NOT Studienregister (25 ICTRP/CT.gov)<br>[Embase (19), PubMed (10), – 9 Dubletten]<br>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 |
|--|--|---------|
| <b>aQua-Institut</b><br>(Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen) | SQG (Sektorenübergreifende Qualität im Gesundheitswesen) <a href="https://sqg.de/front_content.php">https://sqg.de/front_content.php</a>   | 0       |
|  | QISA (Qualitätsindikatorensystem für die ambulante Versorgung) <a href="https://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/qisa/themen/index_04881.html">https://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/qisa/themen/index_04881.html</a> | 0       |
| IQTIG (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen)                            | <a href="https://iqtig.org">https://iqtig.org</a><br><a href="https://iqtig.org/qs-instrumente/qualitaetsindikatoren">https://iqtig.org/qs-instrumente/qualitaetsindikatoren</a>   | 0       |

## Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Recherche erfolgte am: 29.09.2020

| Institution  | Quelle   | Treffer |
|--|--|---------|
| <b>AHRQ</b> (Agency for Health Research and Quality)                                     | <a href="http://www.qualityindicators.ahrq.gov">http://www.qualityindicators.ahrq.gov</a><br><a href="https://www.ahrq.gov/gam/summaries/index.html">https://www.ahrq.gov/gam/summaries/index.html</a><br><a href="https://www.qualityindicators.ahrq.gov/Modules/all_resources.aspx">https://www.qualityindicators.ahrq.gov/Modules/all_resources.aspx</a>  | 0       |
| <b>CMS</b> (Centers for Medicare & Medicaid Services)                                    | <a href="https://cmit.cms.gov/CMIT_public/ListMeasures">https://cmit.cms.gov/CMIT_public/ListMeasures</a>  | 0       |
| <b>ASCO</b> (American Society of Clinical Oncology) Quality Oncology Practice Initiative | QOPI (Quality Oncology Practice Initiative)<br><a href="http://qopi.asco.org/index.html">http://qopi.asco.org/index.html</a><br><a href="https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/quality-oncology-practice-initiative/qopi-related-measures">https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/quality-oncology-practice-initiative/qopi-related-measures</a><br><a href="https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/qopi-reporting-registry">https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/qopi-reporting-registry</a> | 0       |
| <b>CIHI</b> (Canadian Institute for Health Information)                                  | Health Indicators<br><a href="https://www.cihi.ca/en/health-indicators">https://www.cihi.ca/en/health-indicators</a>   | 0       |
| <b>CQCO</b> (Cancer Quality Council of Ontario)  | Cancer System Quality Index – set of indicators<br><a href="https://www.csqi.on.ca/2019/indicators">https://www.csqi.on.ca/2019/indicators</a>   | 0       |
| <b>ISD</b> (Scotland Health Indicators)  | <a href="http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer">http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer</a><br><a href="http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx">http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx</a><br><a href="https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Quality-Indicators/Cancer-QPI">https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Quality-Indicators/Cancer-QPI</a>                                      | 1       |
| <b>JCAHO</b> (Joint Commission on Accreditation of Health-care Organizations)            | <a href="http://www.jointcommission.org/accountability_measures.aspx">http://www.jointcommission.org/accountability_measures.aspx</a>  | 0       |
| <b>NHS</b> (National Health Services)  | Indicators for Quality Improvement<br><a href="https://digital.nhs.uk/">https://digital.nhs.uk/</a><br><a href="https://digital.nhs.uk/data-and-information">https://digital.nhs.uk/data-and-information</a>   | 0       |
| <b>NQF</b> (National Quality Forum)  | Performance Measures<br><a href="http://www.qualityforum.org/QPS">http://www.qualityforum.org/QPS</a><br><a href="http://www.qualityforum.org/Home.aspx">http://www.qualityforum.org/Home.aspx</a>   | 0       |
| <b>OECD</b> (Health Care Quality Indicators)   | <a href="http://www.oecd.org/health/health-systems/hcqi-cancer-care.htm">http://www.oecd.org/health/health-systems/hcqi-cancer-care.htm</a>  | 0       |
| <b>RAND</b> (Corporation Quality of Care Assessment Tools)                               | QA Tools<br><a href="http://www.rand.org/health/surveys_tools/qatools.html">http://www.rand.org/health/surveys_tools/qatools.html</a><br><a href="https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1281.html">https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1281.html</a>   | 0       |
| <b>Oncoline</b> (Niederlande)  | <a href="http://oncoline.nl/index.php">http://oncoline.nl/index.php</a>  | 0       |
| <b>KCE</b> (Belgian Health Care Knowledge Centre)  | <a href="https://kce.fgov.be">https://kce.fgov.be</a><br><a href="https://kce.fgov.be/en/all-reports">https://kce.fgov.be/en/all-reports</a>   | 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   |
|---|-----------------------|---|
| <p><i>Kao et al. 2015</i> [4]<br/><b>End-of-life care</b><br/><b>Numerator:</b><br/>(1) ICU admission<br/>(2) CPR<br/>(3) Anti-cancer therapy<br/>(4) More than one ER visit<br/>(5) More than one admission<br/>(6) Death in acute care wards<br/>(7) Death in hospice ward<br/><b>Denominator:</b> Patients with liver cancer</p> | Ja                    | Nein  |
| <p><i>Higashi 2010</i> [5]<br/><b>Numerator:</b> Patients who have had the levels of a-fetoprotein and protein in vitamin K absence-II checked before the start of therapy<br/><b>Denominator:</b> Patients receiving treatment for liver cancer</p>  | Nein                  | Nein  |
| <p><i>Higashi et al. 2013</i> [6]<br/><b>Numerator:</b> Surgical resection or percutaneous local ablation therapy was performed<br/><b>Denominator:</b> Patients with hepatocellular carcinoma and liver damage class A, having 3 or less tumors of 3 cm or smaller in diameter</p>   | Nein                  | Nein<br><i>Hinweis: siehe Higashi 2010 aus der alten Recherche von 2013, QI leicht abgewandelt.</i> |
| <p><i>Iwamoto et al. 2016</i> [7]<br/><b>QI 8 Liver</b><br/><b>Numerator:</b> Patients who received indocyanine green testing prior to the date of surgery<br/><b>Denominator:</b> Liver cancer patients who underwent liver resection surgery for the first time</p>   | 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><b>QPI 1 – Multi-Disciplinary Team (MDT) Meeting</b></p> <p>Patients with HepatoPancreatoBiliary (HPB) Cancer should be discussed by a multidisciplinary team prior to definitive treatment.</p> <p><b>Numerator:</b> Number of patients with HPB cancer discussed at the MDT before definitive treatment.</p> <p><b>Denominator:</b> All patients with HPB cancer.</p> <p>Exclusions: Patients who died before first treatment.</p>  | Nein                                 | Ja<br>Vgl. Empfehlung 3.4.1 bzw. bestehender QI 4 bzgl. HCC.<br>Keine Empfehlung bzgl. CCA  |
| <p><b>QPI 2 – Diagnosis and Staging of HCC</b></p> <p>Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) should be appropriately diagnosed and staged.</p> <p><b>Numerator:</b> Number of patients with HCC undergoing either CT or MRI prior to first treatment.</p> <p><b>Specification:</b></p> <p>(i) CT or MRI<br/>(ii) CT or MRI with full information recorded<br/>(iii) CT or MRI who are assigned a BCLC Score</p> <p><b>Denominator:</b> All patients with HCC.</p>   | Nein<br><i>Update:</i><br>2020, 2015 | Ja<br>Vgl. Empfehlung 3.3.2 bzw. potenzieller QI 10 (kontrastverstärktes MRT vor Diagnosestellung bei Erstdiagnose HCC und Leberzirrhose)<br>Vgl. bestehenden QI 6 (CT/MRT nach TACE), dieser muss jedoch überarbeitet/gestrichen werden.<br>Vgl. Empfehlung 3.4.4 bzw. potenzieller QI 11 (CT Thorax bei Erstdiagnose HCC).<br>Bezüglich CCA vgl. Empfehlung 4.3.2 bzw. potenzieller QI 45 |
| <p><b>QPI 3 – Referral to Scottish Liver Transplant Unit</b></p> <p>Patients with early Hepatocellular Carcinoma (HCC) should be referred for consideration of liver transplantation.</p> <p><b>Numerator:</b> Number of patients with HCC meeting UK listing criteria that are referred to SLTU.</p> <p><b>Denominator:</b> 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"> <li>▪ Single tumour ≤ 5cms diameter</li> <li>▪ Up to 5 tumours all ≤ 3cms</li> <li>▪ Single tumour 5–7cms which shows no significant progression over 6 months)</li> </ul> <p>Exclusions:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients who refuse treatment.</li> <li>▪ Patients with evidence of vascular invasion.</li> <li>▪ Patients with extrahepatic disease.</li> </ul> | Nein<br><i>Update:</i><br>2015       | Ja<br>Vgl. Empfehlung 3.4.3 (Evaluation für Lebertransplantation) und 3.4.9 (Kontaktaufnahme mit Transplantationszentrum vor Bridging-Therapie).  |
| <p><b>QPI 4– Palliative Treatment for HCC</b></p> <p>Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) who are not suitable for curative treatment should receive palliative treatment.</p> <p><b>Numerator:</b> Number of patients with HCC not undergoing treatment with curative intent who receive TACE, SACT or adiotherapy.</p> <p><b>Denominator:</b> 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"> <li>▪ Patients with decompensated chronic liver disease (Child's Pugh Grade C).</li> <li>▪ Patients who refuse treatment.</li> </ul>  | Nein<br><i>Update:</i><br>2015       | Ja<br>Vgl. Empfehlung 3.6.2 (Zugang zu Informationen über Palliativversorgung) und 3.6.3 (Angebot Palliativversorgung), jeweils bezogen auf HCC <u>und</u> CCA<br>Vgl. Empfehlung 3.4.29 (Angebot TACE bei fehlenden kurativen Therapieoptionen bei HCC)  |

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

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

| Name             | Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre | Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit <sup>1</sup> | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup> |   | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) <sup>3</sup> | Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) <sup>4</sup> Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds <sup>5</sup> Persönliche Beziehungen <sup>6</sup> | Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leit-tiengruppen <sup>7</sup> Forschungsgebiet | Wissen-schaftliche oder persönliche Interessen <sup>8</sup> | Stimm-enthal-tung        |
|------------------|--|--|---|---|---|---|---|---|--------------------------|
|                  |  |  | Advisory board  | Vortrag-/Schulungs-tätigkeit                      |   |   |   |   |                          |
| Nisar Malek      | Universitätsklini-kum Tübingen   | Nein   | Spring Bank, Roche  | Vortrag FALK                                      | 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  | DGVS, DKG, DGIM Gastrointestinale Onkologie, Endos-kopie  | Nein  | keine                    |
| Irene Schmid     | LMU München  | Nein   | Nein  | Nein  | Nein  | Nein  | GPOH, Pädiatrische Hämatologie/On-kologie   | Nein  | keine                    |
| Andreas Schuler  | Geislingen (Alb Fils Kliniken)   | Nein   | Nein  | Vortrag: HITACHI, Bracco, Siemens, FALK, Fujii    | Nein  | Nein  | DEGUM, DGVS, DDg, Dt. gel., Pallia-tivmedizin, etc.   | Nein  | Keine                    |
| Ingo van Thiel   | Universitätsklini-kum Köln   | Nein   | Nein  | Nein  | Nein  | Nein  | Lebertransplan-tierte   | Nein  | Keine                    |
| Achim Kautz      | Universitätsklini-kum Köln   | Nein   | Nein  | Nein  | Nein  | Nein  | Lebertransplan-tierte   | Nein  | Keine                    |
| Heiner Wedemeyer | Universitätsklini-kum Essen  | Abbvie Gilead, MSD, BTG, BMS, Ipsen, Norgine, Roche                    | Nein  | Abbvie, Gilead, MSD, Eisai, Ipsen, Norgine, Roche | Nein  | Keine Angaben   | Keine Angaben   | Nein  | Nicht stimm-berech-tigt  |
| Frank Lammert    | Universitätsklini-kum Homburg  | Nein   | Nein  | Falk  | 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  | DGVS, DGMI  | Nein  | Keine                    |
| Andreas Geier    | Universitätsklini-kum Würzburg   | DFG  | Ipsen, Novartis, BMS, MSD   | Nein  | Nein  | Nein  | DGVS  | Nein  | Nicht stimm-be-rech-tigt |
| Dane Wildner     | Universitätsklini-kum Erlangen   | Nein   | Nein  | Vortrag: Bracco Imaging, Siemens, CED-Service     | 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 <sup>1</sup> | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup> |                                       |                           | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) <sup>3</sup> | Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) <sup>4</sup> Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds <sup>5</sup> Persönliche Beziehungen <sup>6</sup> | Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien- oder Forschungsgruppen <sup>7</sup>           | Wissenschaftliche oder persönliche Interessen <sup>8</sup> | Stimm-enthaltung                           |
|---------------------|--|--|---|---------------------------------------|---------------------------|---|---|--|--|--|
|                     |  |  | Advisory board  | Vortrag-/Schulungstätigkeit           | 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-berechtigt                     |
| Peter Schirmacher   | Universitätsklinikum Heidelberg  | Nein   | Advisory board: BMS, MSD, Novartis, Incyte  | Nein                                  | Nein                      | Studien: BMS, Novartis                              | Nein  | Vorsitzender DGP, TMF, EGP, DT. Leberstiftung, Mitglied DGVS, AACR, ESP, DGP, TMF, DLS, EACR, EASL, DKG Pathologie | Nein   | Keine                                      |
| Hoa Huu Phuc Nguyen | Universitätsklinikum Tübingen  | Nein   | Nein  | Vortrag: AstraZeneca                  | Nein                      | Nein  | Urheberrecht: PIQUR (mTOR-inhibitor für Huntington-Therapie)  | Huntington-Hilfe   | Nein   | keine                                      |
| Ch. Wittekind       | Universitätsklinikum Leipzig   | Nein   | Nein  | Nein                                  | Nein                      | Nein  | Nein  | DGP, DKG Tumorklassifikation   | Nein   | keine                                      |
| Frank Domrowski     | Universitätsklinikum Greifswald  | Nein   | Nein  | Nein                                  | Nein                      | Nein  | Nein  | Keine  | Nein   | Keine                                      |
| Matthias Evert      | Universitätsklinikum Regensburg  | Nein   | Nein  | NOGGO                                 | Nein                      | Nein  | Nein  | DGP, Berufsverband deutsche Pathologen   | Nein   | Keine                                      |
| Andrea Tannapfel    | Universitätsklinikum Bochum  | Nein   | Nein  | Falk, Merck, Amgen, Pfizer, MedUpdate | Nein                      | DGUV  | Nein  | DGVS, DGAV, DGE-BV, DGP  | Nein   | Keine                                      |
| Philipp Paprottka   | TUM München  | Nein   | SIRTEX  | Vortrag: SIRTEX                       | Nein                      | Nein  | Nein  | DRG, DeGIR (Vorstand) Interventionelle Radiologie  | Nein   | Stimm-enthaltung bei Empfehlungen zur TARE |
| Martin Götz         | Kreiskrankenhaus Böblingen, davor Universitätsklinikum Tübingen              | Nein   | Advisory Board: Takeda, Abbvie, Cook, Boston-scientific   | Vortrag: Pentax                       | Falk, Takeda, MSD, Abbvie | Studie: Cook  | Patent (nicht kommerzialisiert)   | DGVS, DGE-BV, SWDGG, ESGE, DGIM Endoskopie   | Nein   | Keine                                      |



| Name                 | Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre | Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit <sup>1</sup> | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup> |  |   | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) <sup>3</sup> | Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufszens) <sup>4</sup> Anteile, Aktien, Fonds <sup>5</sup> Persönliche Beziehungen <sup>6</sup> | Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leit-tiengruppen <sup>7</sup> Forschungsgebiet | Wissen-schaftliche oder persönliche Interessen <sup>8</sup>    | Stimm-enthal-tung |
|----------------------|--|--|---|--|---|---|--|---|--|-------------------|
|                      |  |  | Advisory board  | Vortrag-/Schulungs-tätigkeit   | Auto-ren-schaft                                       |   |  |   |  |                   |
| Thorsten Persigehl   | Universitätsklinikum Köln  | Berater: Bion-Tech   | Advisory board: Philips, MSD, Roche, Siemens, mintMedical, Bayer  | Vortrag: Forschung LI-RADS   | DFG   | Nein  | Keine Angaben  | Nein  | Keine  |                   |
| Thomas Vogl          | Universitätsklinikum Frankfurt   | Nein   | Advisory board: Guerbet<br>Vortrag: Medtro-nic  | Nein   | Studie: DRG   | Nein  | DRG, DEGIR   | Nein  | Keine  |                   |
| Alexander Meining    | Universitätsklinikum Ulm   | Nein   | Nein  | Falk   | Nein  | Nein  | Nein   | Nein  | Keine  |                   |
| Frank Wacker         | Universitätsklinikum Hannover  | Nein   | Fraunhofer-Institut BTG   | DelcathSystems<br>Thieme   | DelcathSys-tems                                       | Nein  | DRG  | Nein  | Keine  |                   |
| Jürgen Pohl          | Hamburg Asklepios Campus   | Nein   | Nein  | Nein   | Nein  | Nein  | Nein   | Nein  | Keine  |                   |
| Wolf Bechstein       | Universitätsklinikum Frankfurt   | Nein   | Nein  | Vorträge: Astellas, Baxter, Chiesi, ESOT, Falk, Integra, MCI, MedUpdate, Merck, Novartis, Sanofi, Sirtex | Nein  | Nein  | DGAV   | Nein  | Stimm-enthal-tung bei Empfeh-lungen zum Thema Transplan-tation |                   |
| Philippe Pereira     | Universitätsklinikum Heilbronn   | Nein   | Advisory board: BMS, Bayer, Terumo  | Vortrag: Sirtex, Terumo: BMS, Medtronic, Guebert, Covidien, Bayer Vital                                  | Studien: Sie-mens, Teru-mo, DSA, Biocompati-bles, BTG | Nein  | Vorstand CIRSE, DeGIR, Interventionelle Radiologie   | Nein  | Keine  |                   |
| Karl-Jürgen Oldhafer | Universitätsklinikum Hamburg   | Nein   | Nein  | Vortrag: FALK  | Nein  | Nein  | Leer   | Nein  | Keine  |                   |

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

| Name                    | Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre | Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit <sup>1</sup> | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup> |   |                                | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) <sup>3</sup> | Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheber-recht, Verkaufslizenz) <sup>4</sup> Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds <sup>5</sup> Persönliche Beziehungen <sup>6</sup> | Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbän-de, andere Leitli-niengruppen <sup>7</sup> Forschungsgebiet | Wissen-schaftli-che oder persönli-che Inter-essen <sup>8</sup> | 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  | Hepatobiliäre Transplantations-chirurgie  | Nein   | Keine  |                   |
| Ch. La Fougère          | Universitätsklini-kum Tübingen   | Berater/Gut-achter: GE Healthcare                                      | Nein  | Vortrag: SIRTEX   | Nein                           | Nein  | Dt. Gesellschaft für Nuklearmedizin Molekulare Bildge-bung und Therapie bei onkologischen Erkrankungen  | Nein   | Keine  |                   |
| Jörg Albert             | Stuttgart, RBK   | Nein   | Nein  | Vortrag Olympus, Med-tronic   | 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  | Vorstand DeGIR  | Nein   | Nicht stimm-berech-tigt  |                   |
| Peter Reimer            | Klinikum Karlsruhe   | Nein   | Nein  | SIRTEX  | UK Magde-burg, kein Honorar    | Nein  | DRG-Vorstand Beteiligt an Organ-isation IR-Kurse  | Nein   | Nicht stimm-be-rech-tigt                                       |                   |
| Andreas Mahnken         | Universitätsklini-kum Marburg  | Nein   | Nein  | Vortrag: BTG  | Nein                           | Nein  | Interventionelle Ra-diologie  | Nein   | Keine  |                   |
| Peter Huppert           | Klinikum Darm-stadt bis 01.07.2019   | Nein   | Nein  | Guerbert  | 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 <sup>1</sup> | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup> |   |                 | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) <sup>3</sup>                       | Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheber-recht, Verkaufslizen-zen) <sup>4</sup> Anteile von Geschäfts-fonds <sup>5</sup> Persönliche Beziehungen <sup>6</sup> | Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitli-niengruppen <sup>7</sup> Forschungsgebiet | Wissen-schaftli-che oder persönli-che Inter-essen <sup>8</sup> | 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<br>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-schluss 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 <sup>1</sup> | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup> |                              |                 | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) <sup>3</sup> | Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheber-recht, Verkaufslizenz) <sup>4</sup> Besitzt von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds <sup>5</sup> Persönliche Beziehungen <sup>6</sup> | Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbän-de, andere Leitli-niengruppen <sup>7</sup> Forschungsgebiet | Wissen-schaftli-che oder persö-nliche Inter-essen <sup>8</sup> | 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: TKK/DKG             | Nein            | Nein  | Nein   | DKG, BKG, DGHO, ESMO Supportive Onkologie  | Nein   | Keine                   |
| Maik Vesely             | Universitätsklini-kum Heidelberg   | Nein   | Nein  | Nein                         | Nein            | Nein  | Nein   | AG der DKG   | Nein   | Keine                   |



|   |                               |      |
|---|-------------------------------|------|
| Name  | Barbara Schellhaas            |      |
| Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre  | Universitätsklinikum Erlangen |      |
| Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit <sup>1</sup>  | Nein                          |      |
| Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup>   | Advisory board                | Nein |
|   | Vortrag-/Schulungstätigkeit   | Nein |
|   | Autoren-schaft                | Nein |
| Finanzielle Zuwendungen (Dritt-gemittel) <sup>3</sup>   | DEGUM                         |      |
| Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheber-recht, Verkaufslizenz) <sup>4</sup> Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds <sup>5</sup> Persönliche Beziehungen <sup>6</sup> | Nein                          |      |
| Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitli-niengruppen <sup>7</sup> Forschungsgebiet   | DEGUM                         |      |
| Wissen-schaftliche oder persönliche Interessen <sup>8</sup>   | Nein                          |      |
| Stimm-enthal-tung   | 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](http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx)