

Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen)

Version 1.0 - Oktober 2020,
AWMF-Registernummer: 081/004OL

Leitlinienreport

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zum Leitlinienreport	4
1.1.	Autoren des Leitlinienreports	4
1.2.	Herausgeber	4
1.3.	Federführende Fachgesellschaft.....	4
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	5
1.5.	Kontakt.....	5
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports	5
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	5
1.8.	Abkürzungsverzeichnis	6
2.	Geltungsbereich und Zweck	7
2.1.	Zielsetzung	7
2.2.	Adressat*innen und Versorgungsbereich	7
2.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	8
3.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	8
3.1.	Koordination	8
3.2.	Methodische Koordination und Redaktion.....	8
3.3.	Beteiligte Fachgesellschaften und Mandatsträger*innen	9
3.4.	Patientenbeteiligung	12
3.5.	Weitere Beteiligte	12
4.	Fragestellungen und Gliederung	14
5.	Methodisches Vorgehen	19
5.1.	Systematische Recherchen.....	19
5.2.	Schema der Evidenzklassifikation	20
5.3.	Formulierung der Empfehlungen und Konsensusfindung.....	20
5.3.2.	Festlegung des Empfehlungsgrades	22

5.3.3.	Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz	23
6.	Ableitung der Qualitätsindikatoren	24
6.1.	Bestandsaufnahme	24
6.2.	Vorbereitung 1. Online-Sitzung (Erstellung einer Primärliste potenzieller Qualitätsindikatoren)	24
6.3.	1. Online-Sitzung (Diskussion und primäre Sichtung)	24
6.4.	Bewertung.....	25
6.5.	Telefonkonferenz	27
7.	Reviewverfahren und Verabschiedung	27
8.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten.....	38
9.	Verbreitung und Implementierung	39
10.	Tabellenverzeichnis	40
11.	Anlagen	41
11.1.	Recherche nach internationalen Qualitätsindikatoren	41
11.1.1.	Rechercheauftrag.....	41
11.1.2.	Recherchestrategien	42
11.1.3.	Rechercheergebnisse	45
11.2.	Interessenkonflikterklärungen und Ergebnisse der Bewertung sowie Umgang mit Interessenkonflikten	46
12.	Literaturverzeichnis	52

1. Informationen zum Leitlinienreport

Im vorliegenden Leitlinienreport wird das methodische Vorgehen bei der Entwicklung der evidenz- und konsensbasierten S3-Leitlinie Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen) beschrieben. **Eine detaillierte Darstellung der Methodik und Ergebnisse der systematischen Evidenzrecherche und –auswertung findet sich im separat verfügbaren Evidenzbericht.**

Im Rahmen der Erstellung der Leitliniendokumente wurde auf die Verwendung einer geschlechtersensiblen und inklusiven Sprache geachtet (z.B. „Patient*innen“). In Einzelfällen wurde zur Verbesserung des Leseflusses auf die Verwendung einer geschlechterneutralen Darstellung verzichtet; in diesen Fällen bezieht die generische Verwendung des männlichen Geschlechts alle Geschlechter mit ein (z.B. „Patientenzielgruppe“, „Patientenvertreter“). In Fällen geschlechterspezifischer Aussagen findet sich eine entsprechende Kennzeichnung (z.B. „männliche Patienten“).

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Dr. med. Ricardo Niklas Werner¹

Matthew Gaskins, MPH¹

PD Dr. med. Felix Aigner^{2,3}

PD Dr. med. Robert Siegel^{4,5}

1. Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
2. Chirurgische Klinik, Campus Charité Mitte/ Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland
3. Abteilung für Chirurgie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz, Österreich
4. Klinik für Allgemein, Viszeral- und Onkologische Chirurgie, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Deutschland
5. Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke

1.2. Herausgeber

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

1.3. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie e.V. (DGK)



1.4. Finanzierung der Leitlinie

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

1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen), Leitlinienreport 1.0, 2020, AWMF Registernummer: 081/004OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien/analkarzinom>, (Zugriff am TT.MM.JJJJ)

1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Lang- und Kurzversion vor. Der Evidenzbericht mit ausführlicher Darstellung des methodischen Vorgehens und der Ergebnisse der systematischen Aufarbeitung der Evidenz ist als separates Dokument verfügbar. Außerdem gibt es eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie). Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): <https://www.awmf.org/>
- Leitlinienprogramm Onkologie: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom>
- Guidelines International Network: www.g-i-n.net

Die Leitlinie wird außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie abrufbar sein.

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



1.8. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
G-I-N	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
OL	Leitlinienprogramm Onkologie

2. Geltungsbereich und Zweck

2.1. Zielsetzung

Die Leitlinie soll mit den in ihr enthaltenen Handlungsempfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Analkarzinoms zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität und interdisziplinären Kooperation in der Versorgung von Patient*innen mit Analkarzinom beitragen. Vorrangige Ziele sind die Erstellung einheitlicher Empfehlungen für die Primärdiagnostik, die Therapieentscheidung (insbesondere die kurative operative Resektion vs. kurative Radiochemotherapie), die Responsebeurteilung nach Radiochemotherapie und die Nachsorge nach kurativer Behandlung. Kriterien für eine gemeinsame Entscheidungshilfe („shared decision making“) insbesondere in Bezug auf die Endpunkte Überleben, Rezidivfreiheit, Stuhlkontinenz und Überleben ohne Stoma sollen durch die Leitlinie bereitgestellt werden. Diese Entscheidungshilfen sollen Eingang finden in die sich auf der S3-Leitlinie aufbauenden, laienverständlichen Patientenleitlinie. Die Entwicklung von Qualitätsindikatoren als Elemente und Erfolgsparameter soll darüber hinaus zur Messung einer Verbesserung der Versorgung von Patient*innen mit Analkarzinom beitragen.

2.2. Adressat*innen und Versorgungsbereich

Als Patientenzielgruppe sind alle erwachsenen Patient*innen mit einem histologisch gesicherten analen Plattenepithelkarzinom, ausgehend vom Analkanal oder dem Analrand, unabhängig von der Tumorausbreitung und der Prognose definiert.

Die S3-Leitlinie Analkarzinom soll Handlungsempfehlungen für folgende Versorgungsbereiche formulieren: ambulante Versorgung, insbesondere in der Primärdiagnostik und Nachsorge (u.a. Proktologie, Chirurgie, Dermatologie, Gastroenterologie/Endoskopie) sowie der stationäre Bereich für das erweiterte Staging und die Therapie (Koloproktologie/Viszeralchirurgie, Strahlentherapie, Radiologie, Nuklearmedizin, Onkologie und Palliativmedizin sowie onkologische Rehabilitation).

Die vorliegende Leitlinie richtet sich an folgende ärztliche und nicht-ärztliche Gesundheitsversorger*innen, die Patient*innen mit einem Plattenepithelkarzinom des Analkanals und/oder des Analrands (Analkarzinom) behandeln: Ärzt*innen der Fachrichtungen Proktologie, Chirurgie, Dermatologie und Gastroenterologie, die im Erstkontakt bei V.a. Analkarzinom die notwendigen diagnostischen Schritte veranlassen oder an einen Spezialisten überweisen. Weitere Adressat*innen sind Ärzt*innen der Fachrichtungen Proktologie, Chirurgie und Dermatologie, die zur Diagnostik und/oder Therapie Patient*innen mit einem Analkarzinom operieren sowie der Fachrichtungen Strahlentherapie und Onkologie, die kurative oder palliative Therapiekonzepte durchführen. Darüber hinaus richtet sich diese Leitlinie an alle Professionen und Disziplinen, die in die Behandlung von Patient*innen mit einem Analkarzinom eingebunden sein sollten, v.a. in der Diagnostik (Pathologie, Radiologie und Nuklearmedizin) sowie Therapie und Begleitung (u.a. Stomatherapie, Psychoonkologie, Palliativmedizin). Des Weiteren dient die Leitlinie zur Information für allgemeinmedizinisch Tätige und kann Kosten- und Entscheidungsträger*innen als Orientierung im Themenfeld dienen.

2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese zeitnah publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden: analkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

3.1. Koordination

PD Dr. med. Felix Aigner, *Charité – Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Campus Charité Mitte/ Campus Virchow-Klinikum, Berlin, und Abteilung für Chirurgie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz, Österreich*

PD Dr. med. Robert Siegel, *Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Onkologische Chirurgie, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin, und Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke.*

3.2. Methodische Koordination und Redaktion

Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Eine Übersicht über die Beteiligten findet sich in der folgenden Tabelle.

Tabelle 1: Methodische Koordination und Redaktion

Person	Funktion
Dr. med. Ricardo N. Werner	Klinische und methodische Koordination im LL-Sekretariat, Erstellung der Leitliniendokumente, Unterstützung der AG-Leiter*innen bei der Erstellung von Entwürfen für Empfehlungen und Hintergrundtexte, sowie Erstellung des Evidenzberichts: u.a. systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Erstellung von Evidenztabelle, narrative Zusammenfassungen.
Matthew Gaskins, MPH	u.a. Zweitbewertung im Rahmen der systematischen Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Erstellung von Evidenztabelle, narrative Zusammenfassungen.
Gabriela L. Avila Valle, M.Sc.	u.a. Zweitbewertung im Rahmen der systematischen Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Erstellung von Evidenztabelle, narrative Zusammenfassungen.
Martin Dittmann	Organisatorische Vorbereitung von Kick-Off-Meeting und Konsensuskonferenzen, technischer Support, Kommunikation, administrative Unterstützung.

3.3. Beteiligte Fachgesellschaften und Mandatsträger*innen

In Abstimmung mit dem Leitlinienprogramm Onkologie wurden alle in Tabelle 2 aufgeführten Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen. Die Übersicht zeigt zusätzlich alle von den Fachgesellschaften und Organisationen benannten Mandatsträger*innen.

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatsträger*innen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger*in
Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (Federführende Fachgesellschaft)	PD Dr. med. Robert Siegel (Vorsitz), <i>Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Onkologische Chirurgie, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin und Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke, Witten</i>
	PD Dr. med. Felix Aigner (Vorsitz), <i>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Campus Charité Mitte/ Campus Virchow-Klinikum, Berlin und Abteilung für Chirurgie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz, Österreich</i>
Deutsche AIDS Gesellschaft	PD Dr. med. Stefan Esser <i>Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Essen</i>
	Prof. Dr. med. Mark Oette (Stellvertr.) <i>Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie und Infektiologie, Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln</i>
Deutsche Dermatologische Gesellschaft	PD Dr. med. Gerhard Weyandt <i>Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Bayreuth</i>
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie – AG Coloproktologie	Prof. Dr. med. Volker Kahlke <i>Proktologische Praxis Kiel</i>
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie – AG „Funktionalität in der kolorektalen Chirurgie“	Dr. med. Adal Saeed <i>Praxisklinik Strack, Darmstadt und Fachabteilung Koloproktologie, St. Josefs-Hospital, Wiesbaden</i>
	Prof. Dr. med. Matthias Turina (Stellvertr.) <i>Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich, Schweiz</i>

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger*in
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	Prof. Dr. med. Mark Oette <i>Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie und Infektiologie, Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln</i>
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Dr. med. Franz A. Mosthaf <i>Gemeinschaftspraxis für Hämatologie, Onkologie und Infektiologie, Karlsruhe</i>
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	Prof. Dr. med. Stefan Dresel <i>Nuklearmedizin, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin</i>
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin	PD Dr. med. Steffen Simon, MSc <i>Zentrum für Palliativmedizin, Uniklinik Köln</i>
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Prof. Dr. med. Gerald Niedobitek <i>Institut für Pathologie, Sana Klinikum Lichtenberg, Berlin</i>
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie	Dr. med. Stephan Koswig <i>Klinik für Radioonkologie und Strahlenheilkunde, Helios Klinikum Bad Saarow</i>
	Prof. Dr. Volker Budach (Stellvertr.) <i>Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin</i>
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften	Dr. med. Jan Schmielau <i>AMEOS Reha Klinikum Ratzeburg</i>
Deutsche Krebsgesellschaft – Assoziation Chirurgische Onkologie	Prof. Dr. med. Hans-Rudolf Raab <i>Oldenburg</i>
Deutsche Krebsgesellschaft – AG Onkologische Pathologie	Prof. Dr. med. Gerald Niedobitek <i>Institut für Pathologie, Sana Klinikum Lichtenberg, Berlin</i>
Deutsche Krebsgesellschaft – AG Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin	Dipl. med. Gerhard Faber <i>Celenus Teufelsbad Fachklinik Blankenburg</i>
Deutsche Krebsgesellschaft – AG Psychoonkologie	Dr. rer. medic. Bianca Senf, Dipl.-Psych <i>Universitäres Zentrum für Tumorerkrankungen (UCT), Universitätsklinikum Frankfurt</i>
	Prof. Dr. med. Claus Rödel

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger*in
Deutsche Krebsgesellschaft – AG Radiologische Onkologie	<p><i>Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt</i></p> <p>Prof. Dr. med. E. Fokas (Stellvertr.)</p> <p><i>Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt</i></p>
Deutsche Krebsgesellschaft – AG Supportive Maßnahmen in der Onkologie	<p>Dr. med. Rolf Mahlberg</p> <p><i>Interne Medizin I - Onkologie und Hämatologie, Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen, Trier</i></p> <p>Dr. med. Maria Steingraber (Stellvertr.)</p> <p><i>Praxis für Strahlentherapie Moabit, Berlin</i></p>
Deutsche Röntgengesellschaft	<p>Prof. Dr. med. Johannes Weßling</p> <p><i>Klinik für Radiologie, Clemenshospital Münster</i></p>
Gesellschaft für Virologie	<p>Prof. Dr. med. Ulrike Wieland</p>
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie	<p><i>Institut für Virologie, Nationales Referenzzentrum für Papillom- und Polyomaviren, Universitätsklinikum Köln</i></p>
Berufsverband der Coloproktologen Deutschlands	<p>Prof. Dr. med. Alois Fürst</p> <p><i>Klinik für Chirurgie, Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg</i></p> <p>MR Dr. med. Petra Lugger, MSc (Stellvertr.)</p> <p><i>Spezialpraxis für Proktologie Innsbruck, Österreich; Magen-Darm-Zentrum Stans, Schweiz</i></p>
Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten	<p>Prof. Dr. med. Franz-Josef Prott</p> <p><i>RNS Gemeinschaftspraxis GbR, St. Josefs-Hospital Wiesbaden</i></p>
Österreichische Arbeitsgemeinschaft für Coloproktologie	<p>Dr. med. Irmgard Kronberger</p> <p><i>Universitätsklinik für Viszeral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Innsbruck, Österreich</i></p>
Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Koproktologie	<p>Dr. med. Stephan Baumeler</p> <p><i>Klinik für Gastroenterologie / Hepatologie, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz und</i></p> <p><i>Klinik für Gastroenterologie / Hepatologie, Kantonsspital Luzern, Schweiz</i></p> <p>Dr. Christine Maurus (Stellvertr.)</p>

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger*in
	<i>Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Spital Sitten, Hôpital du Valais / Spital Wallis, Sitten, Schweiz</i>
Deutsche ILCO	Erich Grohmann <i>Deutsche Ilco e.V., Bonn</i>

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz Centrums Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt. Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich.

Die von der AG Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege mandatierte Person beteiligte sich nicht an der Leitlinienentwicklung. Außerdem wurden die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und das Robert Koch-Institut für den Leitlinienprozess angeschrieben, diese haben jedoch keine Vertreter*innen benannt.

3.4. Patientenbeteiligung

Die Berücksichtigung der Patientenperspektive im Rahmen der Leitlinienentwicklung erfolgte über verschiedene Ansätze. Eine offizielle Organisation dezidiert von und für Patient*innen mit Analkarzinom existiert in Deutschland nicht. Daher wurde die Deutsche ILCO e.V. als Selbsthilfvereinigung, die die Interessen von Patient*innen mit Stoma und Darmkrebs vertritt, gebeten, die Patientenperspektive im Rahmen der Leitlinienentwicklung zu vertreten und hierfür eine*n Mandatsträger*in zu nominieren. In diesem Zuge wurde Herr Erich Grohmann nominiert (siehe auch Tabelle 2).

Über den Ansatz der direkten Beteiligung eines Patientenvertreters hinaus wurde im Kontext der Bewertung der Relevanz von Endpunkten eine Umfrage unter Patient*innen mit Analkarzinom sowie unter den Mitgliedern der Leitlinienkommission durchgeführt. Die Methodik und Ergebnisse dieser Umfrage finden sich im Evidenzbericht dargestellt. Die Ergebnisse dieser Bewertung der Relevanz von Endpunkten wurden im Rahmen des GRADE-Verfahrens zur Erstellung von Empfehlungen entsprechend berücksichtigt.

3.5. Weitere Beteiligte

In der Arbeitsgruppe „prätherapeutische Maßnahmen“ wurde Frau PD Dr. Claudia Bös Müller (Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich) als externe Expertin gewonnen, die an der Entwicklung des konsensbasierten Abschnitts zum Management von iatrogen immunsupprimierten Patient*innen mit Analkarzinom beteiligt war.

Darüber hinaus erfolgte eine methodische Begleitung durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. med. Markus Follmann, MPH, M.Sc., Bereichsleitung des Leitlinienprogramms Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfe, Berlin

- Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer, stellv. Bereichsleitung des Leitlinienprogramms Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfe, Berlin
- Dr. rer. medic. Susanne Blödt, MScPH, Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Dr. med. Monika Nothacker, MPH, Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

4. Fragestellungen und Gliederung

Die Schlüsselfragen der Leitlinie wurden von den klinischen und methodischen Leitlinienkoordinatoren vorbereitend erarbeitet. Diese Entwürfe dienten als Grundlage für die Konsentierung von Schlüsselfragen der Leitlinie unter den beteiligten Mandatsträger*innen im Rahmen der Kick-off-Konferenz am 24.09.2018. Zu Beginn der Kick-off-Konferenz wurde den Teilnehmenden ein ausführlicher Überblick über die Methodik und Bedeutung der einzelnen Schritte der Leitlinienentwicklung gegeben.

Während der Kick-off-Konferenz wurden die in der folgenden Tabelle dargestellten Schlüsselfragen der Leitlinie im Konsensverfahren (nomineller Gruppenprozess, Moderation: Dr. med. Monika Nothacker, Dr. med. Ricardo N. Werner) festgelegt.

Tabelle 3: Schlüsselfragen der Leitlinie

AG	#	Fragestellung	SR	LA	EK
Definitionen und Terminologie	01	Definition und Abgrenzung des Analkarzinoms			X
	02	Welche Definitionen sollen für die Abgrenzung und Differenzierung von Analkanal- vs. Analrandkarzinomen verwendet werden?			X
	03	Welche Klassifikation und Stadieneinteilung soll zum Staging des Analkarzinoms verwendet werden?			X
Prävention und Screening	04	In welchen Populationen sollen regelmäßige Screening-Untersuchungen zur Detektion inzidenter Analkarzinome durchgeführt werden?			X
	05	Welche diagnostischen Maßnahmen sollen im Rahmen der Screening-Untersuchungen in Populationen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Analkarzinome durchgeführt werden?			X
Primäre Diagnostik bei Verdacht auf Analkarzinom	06	Welche diagnostischen Maßnahmen sollen bei Patient*innen mit Verdacht auf Analkarzinom zur Diagnosesicherung durchgeführt werden?			X
Diagnostik und Staging bei gesichertem Analkarzinom	07	Welche diagnostischen Maßnahmen sollten im Rahmen der primären Diagnostik bei Patient*innen mit Analkarzinom zur Bestimmung der Tumorkategorie (T) durchgeführt werden?			X
	08	Welche diagnostischen Maßnahmen sollen zur Abklärung des Vorliegens von Sphinkterkontakt durchgeführt werden?			X
	09	Welche Primärtumorkategorien des Analkarzinoms (cT bzw. pT) und welche zusätzlichen Risikofaktoren sollen als Indikation für die Durchführung weiterführender Ausbreitungsdiagnostik hinsichtlich lokoregionaler bzw. Fernmetastasen dienen?			X

AG	#	Fragestellung	SR	LA	EK
	10	Welche diagnostischen Maßnahmen sollen im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik bei Patienten mit Analkarzinom zur Detektion lokoregionaler Metastasen durchgeführt werden?			X
	11	Soll bei radiologischem V.a. Lymphknoten-Metastasierung eines Anakarzinoms eine histopathologische oder zytologische Sicherung des Verdachts erfolgen?			X
	12	Welche diagnostischen Maßnahmen sollen im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik bei Patient*innen mit Analkarzinom zur Detektion von Fernmetastasen durchgeführt werden?			X
	13	Welche diagnostischen Maßnahmen bezüglich möglicher Komorbiditäten sollen im Rahmen der primären Diagnostik bei Patient*innen mit gesichertem Analkarzinom durchgeführt werden?			X
	14	Welche Inhalte soll der Befundbericht zu Patient*innen mit Analkarzinom umfassen?			X
Prä- und peritherapeutische Maßnahmen	15	Welche Maßnahmen sind bei immunkompromittierten Patient*innen mit Analkarzinom vor Therapieeinleitung zu beachten?			X
	16	Soll vor, während oder nach der regulären Behandlung von Patient*innen mit Diagnose eines Analkarzinoms eine HPV-Impfung durchgeführt werden?			X
	17	Welche Patient*innen mit Analkarzinom sollen vor Therapieeinleitung ein Kolostoma erhalten?			X
	18	Welche Art der Stoma-Anlage soll durchgeführt werden, wenn diese indiziert ist?			X
Therapie des Analkarzinoms	19	Welche Therapie soll für Patient*innen mit Anal <u>rand</u> karzinom in den Stadien I-III erfolgen?	X		
	20	Welche Therapie soll für Patient*innen mit Anal <u>kanal</u> karzinom in den Stadien I-III erfolgen?	X		
	21	Welche Therapie soll für Patient*innen mit Analkanal- oder Analrandkarzinom im Stadium IV (Fernmetastasen) erfolgen?	X		
	22	Welche Therapie sollte für Patient*innen mit Analkanal- oder Analrandkarzinom erfolgen, wenn die primäre Radiochemotherapie nicht zur vollständigen Remission führt?	X		
	23	Welche Therapie sollte für Patient*innen mit Analkanal- oder Analrandkarzinom erfolgen, wenn es nach initial erfolgreicher primärer Therapie zu einem Rezidiv kommt?	X		
Therapiemonitoring bei Radiochemotherapie	24	Wann sollte eine Evaluation des Therapieansprechens bei Patient*innen mit kurativ behandeltem Analkanal- oder Analrandkarzinom unterschiedlicher Stadien nach Radiochemotherapie erfolgen?	X		

AG	#	Fragestellung	SR	LA	EK
Palliativversorgung, supportive Maßnahmen und psychoonkologische Betreuung	25	Ab wann bzw. in welchen Situationen besteht eine palliative Situation in der Versorgung von Patient*innen mit Analkarzinom?			X
	26	Welche Probleme sind bei Patient*innen mit Analkarzinom in einer palliativen Versorgungssituation zu erwarten?			X
	27	Wie sollte eine palliative Versorgung von nicht kurativ zu behandelnden Patient*innen mit Analkarzinom erfolgen?			X
	28	Welche supportiven Maßnahmen sind spezifisch bei Patient*innen mit Analkarzinom zu beachten und ggf. einzusetzen?			X
	29	Welchen Patient*innen mit Analkarzinom sollte eine psychoonkologische Betreuung angeboten werden?			X
	30	Wie sollte eine psychoonkologische Betreuung von Patient*innen mit Analkarzinom erfolgen?			X
Nachsorge	31	In welchem Abstand und wie lange soll bei Patient*innen mit kurativ behandeltem Analkanal- oder Analrandkarzinom unterschiedlicher Stadien eine Nachsorge erfolgen?			X
	32	Welche Untersuchungen sollen bei Patient*innen mit kurativ behandeltem Analkanal- oder Analrandkarzinom unterschiedlicher Stadien im Rahmen der Nachsorge erfolgen?			X
	33	Wer soll die Nachsorgeuntersuchungen bei Patient*innen mit Analkarzinom durchführen?			X
Rehabilitation	34	Zu welchem Zeitpunkt sollte Patient*innen mit Analkarzinom eine onkologische Reha angeboten werden?			X
	35	Wie sind Rehapotential und Rehafähigkeit bei Patient*innen mit Analkarzinom zu definieren?			X
	36	Welche Inhalte sollten in der onkologischen Reha von Patient*innen mit Analkarzinom erfüllt werden?			X
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche					

Während der Kick-off-Konferenz und im Nachgang wurden Arbeitsgruppen entsprechend der thematischen Abschnitte der Leitlinie gebildet. Für die Bildung von Arbeitsgruppen wurden die individuelle Expertise, individuelle Präferenzen und Interessenkonflikte berücksichtigt. Die Arbeitsgruppen erhielten von der methodischen Leitlinienkoordination themenrelevante Studien, systematische Reviews und Leitlinien, die während der orientierenden systematischen Recherche zu Beginn der Leitlinienentwicklung identifiziert wurden, zugesandt.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Einteilung der Arbeitsgruppen:

Tabelle 4: Arbeitsgruppen

Arbeitsgruppe	Mitglieder (AG-Leitung unterstrichen)
Klinische Einleitung	<u>PD Dr. med. Felix Aigner</u>
	<u>Prof. Dr. med. Ulrike Wieland</u>
	PD Dr. med. Robert Siegel
	Dr. med. Ricardo N. Werner
Definitionen und Terminologie	<u>PD Dr. med. Gerhard Weyandt</u>
	<u>Prof. Dr. med. Gerald Niedobitek</u>
	PD Dr. med. Felix Aigner
	PD Dr. med. Robert Siegel
	Dr. med. Ricardo N. Werner
Prävention und Screening	<u>Prof. Dr. med. Ulrike Wieland</u>
	<u>PD Dr. med. Stefan Esser</u>
	Dr. med. Stephan Baumeler
	PD Dr. med. Gerhard Weyandt
Primäre Diagnostik bei Verdacht auf Analkarzinom	<u>Prof. Dr. med. Volker Kahlke</u>
	<u>MR Dr. med. Petra Lugger, MSc</u>
	Prof. Dr. med. Gerald Niedobitek
Diagnostik und Staging bei gesichertem Analkarzinom	<u>Prof. Dr. med. Stefan Dresel</u>
	<u>Prof. Dr. med. Johannes Weßling</u>
	Prof. Dr. med. Mark Oette
	PD Dr. med. Robert Siegel
Prä- und peritherapeutische Maßnahmen	a) <u>Dr. med. Rolf Mahlberg</u>
	a) <u>Dr. med. Ricardo N. Werner</u>
	b) <u>Dr. med. Ricardo N. Werner</u>
	b) PD Dr. med. Claudia Bösmüller (<i>ext. Expertin</i>)
	b) Dr. med. Irmgard Kronberger
	c) <u>Prof. Dr. med. Ulrike Wieland</u>
	c) Dr. med. Ricardo N. Werner
	d) <u>Dr. med. Christine Maurus</u>
	d) PD Dr. med. Robert Siegel
	a) Prä- und peritherapeutische Diagnostik und Maßnahmen (allgemein)
b) Immunkompromittierte Patient*innen	
c) HPV-Vakzinierung	
d) Stoma-Anlage	

Arbeitsgruppe	Mitglieder (AG-Leitung unterstrichen)
	d) Dr. med. Ricardo N. Werner
Therapie des Analkarzinoms	<u>PD Dr. med. Felix Aigner</u>
	<u>Dr. med. Ricardo N. Werner</u> (Evidenzbericht)
	<u>Dr. med. Stephan Koswig</u>
	Prof. Dr. Volker Budach
	Matthew Gaskins, MPH (Evidenzbericht)
	Dr. med. Franz A. Mosthaf
	Prof. Dr. med. Hans-Rudolf Raab
	Prof. Dr. med. Claus Rödel
	PD Dr. med. Robert Siegel
Response-Beurteilung nach primärer Radiochemotherapie	<u>PD Dr. med. Robert Siegel</u>
	<u>Prof. Dr. med. Alois Fürst</u>
	<u>Dr. med. Ricardo N. Werner</u> (Evidenzbericht)
	Prof. Dr. med. Stefan Dresel
	Dr. med. Franz A. Mosthaf
	Prof. Dr. med. Mark Oette
	Prof. Dr. med. Johannes Weßling
Nachsorge	<u>Dr. med. Irmgard Kronberger</u>
	<u>Dr. med. Adal Saeed</u>
	Prof. Dr. med. Franz-Josef Prott
Palliativversorgung, supportive Maßnahmen und psychoonkologische Betreuung	<u>PD Dr. med. Steffen Simon, MSc</u>
	<u>Prof. Dr. med. Mark Oette</u>
	Dr. med. Rolf Mahlberg
	Dr. rer. medic. Bianca Senf, Dipl.-Psych
	PD Dr. med. Robert Siegel
Rehabilitation	<u>Dipl. med. Gerhard Faber</u>
	<u>Dr. med. Jan Schmielau</u>
	Erich Grohmann
	MR Dr. med. Petra Lugger, MSc

5. Methodisches Vorgehen

5.1. Systematische Recherchen

Zur Vorbereitung der Leitlinieninhalte und Orientierung hinsichtlich einer angemessenen Methodik wurde im Rahmen einer orientierenden Recherche am 22. und 23.01.2018 nach vorliegenden Leitlinien und systematischen Reviews gesucht. Die Suche erfolgte via Ovid in der Datenbank MEDLINE (22.01.2018), in der Cochrane Library (22.01.2018) sowie in der Datenbank des Guidelines International Network (23.01.2018). Hier identifizierte themenrelevante Studien, systematische Reviews und Leitlinien wurden den Arbeitsgruppen zur Verfügung gestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik und Ergebnisse der orientierenden Recherche findet sich im Evidenzbericht.

Für die evidenzbasierten Abschnitte und Schlüsselfragen der Leitlinie erfolgte eine systematische de novo Recherche nach Primärliteratur unter Berücksichtigung der Methoden nach dem Cochrane Handbuch. [1] Ursprüngliches Suchdatum war der 25.10.2018, eine Update-Recherche wurde am 18.07.2019 durchgeführt. Die Recherche erfolgte in den elektronischen Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane. Die Auswahl der relevanten Literatur erfolgte in einem zweistufigen Verfahren (Titel-/Abstract-Screening, Volltextbewertung) durch zwei unabhängige Reviewer (Ricardo Werner, Matthew Gaskins). Die Datenextraktion und Bewertung des Risikos für systematische Verzerrungen jeder Einzelstudie wurde unter Verwendung standardisierter Extraktionstabellen ebenfalls zweifach durchgeführt.

Zur systematischen Bewertung, Analyse und Darstellung der Evidenz wurde das GRADE System [2, 3] verwendet. In diesem Rahmen erfolgte die Berechnung gepoolter Effektschätzer, sofern möglich. Eine Bewertung der einzelnen eingeschlossenen Studien erfolgte mit Hilfe des Risk of Bias-II tools von Cochrane [4] für randomisiert kontrollierte Studien bzw. ROBINS-I von Cochrane [5] für nicht-randomisierte Studien. Die Bewertung des Vertrauens in die (berechneten) Effektschätzer [6] erfolgt wie in der GRADE-Methodik vorgegeben Endpunkt-bezogen aufgrund der Bewertung verschiedener Faktoren (Risk of Bias [7], Präzision [8], Konsistenz [9], Direktheit [10], Publikationsbias [11]). Zur Beurteilung der Relevanz der berücksichtigten Endpunkte wurde eine Umfrage unter den Mitgliedern der Leitlinienkommission sowie unter Patient*innen mit Analkarzinom durchgeführt; die Ergebnisse dieser Befragung wurden entsprechend berücksichtigt. [12]

Zur Auswertung der einzelnen Fragestellungen (inklusive Unterfragestellungen) wurden Studien nach Design hierarchisch einbezogen (randomisierte kontrollierte Studien; wenn nicht verfügbar/ausreichend, Einbezug nicht-randomisierter kontrollierter Studien; wenn nicht verfügbar/ausreichend, Einbezug prospektiver Kohortenstudien, etc.). Nicht eingeschlossen wurden Fallberichte einzelner Patienten sowie Fallserien mit weniger als zehn Teilnehmern, für die Ergebnisse des Follow-ups berichtet wurden. Die Darstellung der Evidenz erfolgte in Form von GRADE-Summary of findings-Tabellen sowie in narrativer Form. Die Konsentierung von Empfehlungen erfolgte im Rahmen der Konsensuskonferenz, dem unten beschriebenen Verfahren folgend.

Eine ausführliche Darstellung der Methodik und der Ergebnisse findet sich im separat verfügbaren Evidenzbericht.

5.2. Schema der Evidenzklassifikation

Im Rahmen des GRADE-Vorgehens erfolgt die Bewertung und Klassifikation der Evidenz im Gegensatz zu den meisten anderen Klassifikationssystemen Endpunkt-bezogen. Nach Durchführung der systematischen Literaturrecherche, -auswahl, -bewertung und der Berechnung von (gepoolten) Effektschätzern für jeden Vergleich von Interventionen erfolgt für jeden verfügbaren Endpunkt eine Bewertung des Vertrauens in den berechneten Effektschätzer.

Hierbei wurde das in der folgenden Tabelle (Tabelle 5) dargestellte Klassifikationssystem nach GRADE verwendet. Die Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer [6] erfolgte aufgrund der Bewertung verschiedener Faktoren (Risk of Bias [7], Präzision [8], Konsistenz [9], Direktheit [6], Publikationsbias [7]). Details zur angewandten Methodik der Bewertung und den Ergebnissen der systematischen Evidenzbearbeitung finden sich im separat verfügbaren Evidenzbericht.

Tabelle 5: Vertrauen in die Effektschätzer nach GRADE (modifiziert nach Balshem et al. [6] und Meerpohl et al. [13])

Vertrauen in den Effektschätzer	Symbolik	Interpretation / Implikationen
Hoch	(⊕⊕⊕⊕)	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
Moderat	(⊕⊕⊕○)	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
Gering	(⊕⊕○○)	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
Sehr gering	(⊕○○○)	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Zu beachten ist als Besonderheit im Rahmen des GRADE-Verfahrens, dass für einen Vergleich zweier Interventionen verschiedene Angaben zum Vertrauen in die Effektschätzer vorliegen können, wenn einzelne Endpunkten unterschiedlich bewertet werden.

5.3. Formulierung der Empfehlungen und Konsensusfindung

5.3.1.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

In der vorliegenden Leitlinie wird zu allen Empfehlungen die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. In der Leitlinie werden fünf Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 6), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Die Graduierung der Empfehlungsstärke orientiert sich dabei an den Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe, nach denen positive und negative Empfehlungen starker oder schwacher Empfehlungsstärke unterschieden werden. [14, 15] Es wird eine einheitliche

Wortwahl und Symbolik zur Repräsentation der Empfehlungsstärken verwendet. Die Determinierung der Empfehlungsstärke orientiert sich, dem GRADE-System folgend, in erster Linie am Verhältnis der zu erwartenden Nutzen und Risiken einer therapeutischen oder diagnostischen Strategie, dem Vertrauen in die aus der systematischen Evidenzarbeit abgeleiteten Effekte und an der Variabilität von Werten und Präferenzen auf Seiten der Patienten. Des Weiteren zu berücksichtigen sind gesundheitsökonomische Aspekte.

Tabelle 6: Verwendete Empfehlungsgrade und ihre Interpretation, modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et al. [15] und AWMF-Regelwerk Leitlinien [16]

Empfehlungsrichtung und -stärke	Wording	Symbolik	Interpretation / Implikationen
<u>Starke</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	„... soll ...“	A	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit den Patient*innen nehmen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	„... sollte ...“	B	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen und andere Anbieter*innen von Gesundheitsleistungen müssen mehr Zeit aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt der möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen des individuellen Patient*innen widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.
Empfehlung offen / keine Empfehlung	„... kann erwogen werden ...“	0	Zur Zeit kann eine Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Vorgehensweise aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (z.B. unklares oder ausgeglichenes Nutzen-/Risiko-Verhältnis, keine verfügbare Evidenz, etc.)
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	„... sollte nicht ...“	B	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden.
<u>Starke</u> Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	„... soll nicht ...“	A	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

5.3.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Die Richtung und Stärke einer Empfehlung spiegelt wider, wie stark das Vertrauen darin ist, dass die erwünschten Effekte einer Intervention die unerwünschten Effekte überwiegen. [14, 17] Hierbei werden vier Schlüsselfaktoren und deren Zusammenwirken berücksichtigt:

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis

Je größer oder wahrscheinlicher das Ausmaß des erwarteten Nutzens einer spezifischen Behandlungsstrategie im Verhältnis zu den möglichen unerwünschten Effekten ist, desto eher wird eine starke Empfehlung für diese Behandlungsstrategie ausgesprochen. Ist der erwartete „Netto-Nutzen“ eher gering, wird eine schwache Empfehlung ausgesprochen.

Das Vertrauen in die Effektschätzer

Je größer das Vertrauen in die berechneten Effektschätzer ist, die das zuvor bereits evaluierte Nutzen-Risiko-Verhältnis quantifizieren, desto sicherer kann eine starke Empfehlung für eine spezifische Behandlungsstrategie ausgesprochen werden. Das Vertrauen in die Effektschätzer wird für jeden Endpunkt separat durch die GRADE-Bewertung quantifiziert (s.o.). Ist der zuvor evaluierte „Netto-Nutzen“ sehr hoch, aber das Vertrauen in die Effektschätzer sehr gering, so wird eher eine schwache Empfehlung ausgesprochen.

Variabilität der Werte und Präferenzen der Patient*innen

Zur Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist die Berücksichtigung der Werte und Präferenzen der Patientenpopulation, für die eine Empfehlung ausgesprochen werden soll, unabdingbar. Stellen sich die Werte und Präferenzen innerhalb des gesamten Patientenkollektivs als sehr einheitlich dar, besteht eine gute Grundlage, um auf dieser Basis starke Empfehlungen aussprechen zu können. Ist dagegen die Variabilität der Werte und Präferenzen innerhalb des Patientenkollektivs hoch, kann meist nur eine schwache Empfehlung ausgesprochen werden; dies impliziert, dass Ärzt*innen bei der Anwendung der Leitlinienempfehlung mehr Zeit aufwenden müssen, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt den möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen individueller Patient*innen widerspiegelt.

Ressourcen und Anwendbarkeit

Eine Beurteilung der Kosten-Nutzen-Effektivität erfolgte im Rahmen der Erarbeitung der vorliegenden Leitlinienempfehlungen explizit nicht. Gesundheitsökonomische Evaluationen von Interventionen im Zusammenhang mit Analkarzinomen, die valide Daten für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum bieten, liegen nicht vor. Jedoch wird die Anwendbarkeit und Umsetzbarkeit der Empfehlungen auf Basis einer Einschätzung durch die beteiligten Expert*innen beurteilt und in die Festlegung des Empfehlungsgrades einbezogen.

Um eine systematische und strukturierte Diskussion und Konsentierung der Empfehlungen zu gewährleisten, wurden für die evidenzbasierten Leitlinienfragen modifizierte GRADE Evidence-to-Decision (EtD) frameworks verwendet. [18, 19] Diese finden sich im Evidenzbericht.

5.3.3. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Die Konsentierung sowohl der evidenz- als auch der konsensbasierten Empfehlungen erfolgte im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz (25. und 26.11.2019). Bereits vorab wurden in einer Online-Vorabstimmung die aus den Arbeitsgruppen stammenden Entwürfe für die Empfehlungen abgestimmt. Dieses Vorgehen diente der vorbereitenden Auseinandersetzung mit den Inhalten der Empfehlungen und der Offenlegung von Dissens hinsichtlich spezifischer Empfehlungen und somit vermehrtem Diskussionsbedarf. Darüber hinaus wurden hierbei bereits alternative Formulierungen und/oder Empfehlungsstärken gesammelt. Empfehlungen, für die bereits während der Vorabstimmung eine Zustimmung von 95% oder mehr der Mandatsträger*innen vorlag und zu denen keine inhaltlich relevanten Kommentare abgegeben wurden, wurden während der Konsensuskonferenz nicht erneut konsentiert.

Im Rahmen der Konsensuskonferenz waren alle von den Fachgesellschaften mandatierten Mitglieder der repräsentativen Leitliniengruppe stimmberechtigt, ggf. mit Einschränkungen des Stimmrechts unter Berücksichtigung der vorliegenden Interessenkonflikte. Im Rahmen der strukturierten Konsensusfindung erfolgte bei evidenzbasierten Fragen zunächst eine Darlegung der Evidenzlage, bei konsensbasierten Fragen eine Darstellung der in den Arbeitsgruppen vorbereiteten Empfehlungen und des Hintergrunds mit anschließender Diskussion. Entsprechend der Tischvorlage wurden die Empfehlungsentwürfe von jedem Mitglied der repräsentativen Expertenkommission kommentiert, abweichende Vorschläge notiert. Nach Reihendiskussion, Vorabstimmung und Diskussion erfolgte die endgültige Abstimmung. Die Moderation der Konsensuskonferenz erfolgte durch Dr. med. Markus Follmann (DKG), Dr. rer. medic. Susanne Blödt (AWMF) und Dr. med. Ricardo N. Werner (dEBM).

Für alle zu konsentierenden Empfehlungen wurde ein starker Konsens (> 95% Zustimmung) angestrebt. Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 7: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke nach AWMF-Regelwerk Leitlinien [16]

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

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 [20].

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 letzten zehn Jahre (01.05.2010 bis 28.05.2020). Es erfolgte eine Einschränkung auf die Sprachen Deutsch und Englisch.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken: Medline über <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> & Cochrane über <http://www.cochranelibrary.com/>
- Webseiten von nationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Webseiten von internationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Internetrecherche via www.google.de

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und sind in Kapitel [11.1](#) aufgeführt.

Die Recherche führte zu einer Reihe von internationalen Qualitätsindikatoren, die ebenfalls in dem Dokument zusammengefasst wurden (Kapitel [11.1](#)).

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 starken Empfehlungen der Leitlinie (n= 65) potenzielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Diese Liste und das Dokument mit den internationalen Qualitätsindikatoren wurden den Mitgliedern der Arbeitsgruppe im Vorfeld des Anwesenheitstreffens zugesandt.

6.3. 1. 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 08.07.2020 COVID bedingt online und nicht als Anwesenheitssitzung statt. In dem Treffen wurde den Teilnehmenden der Prozessablauf der Erstellung von Qualitätsindikatoren sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert.

Im Anschluss wurde die unter [6.2](#) generierte Zusammenstellung aus den starken Empfehlungen der Leitlinie und der internationalen Qualitätsindikatoren diskutiert und entschieden, ob aus der jeweiligen Empfehlung ein potenzieller Qualitätsindikator generiert werden könne. Folgende Ausschlusskriterien kamen bei diesem ersten Screening zur Anwendung.

Tabelle 8: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potentiellen Qualitätsindikatoren

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

Auf Basis der starken Empfehlungen der Leitlinie wurden 17 potenzielle Qualitätsindikatoren definiert.

6.4. Bewertung

Die 17 potenziellen Qualitätsindikatoren wurde mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie durch die Mitglieder der AG QI bewertet, die auch am Online-Treffen teilgenommen haben. 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 wurden die Qualitätsindikatoren, bei denen mind. 75% der Teilnehmenden 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.

Tabelle 9: Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie

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

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

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

6.5. Telefonkonferenz

Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte am 15.09.2020 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 13 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

Vor Veröffentlichung der Konsultationsfassung wurde die Leitlinie zunächst einem internen Begutachtungsprozess unterzogen. Diese innerhalb der Expert*innen- und Methodengruppe durchgeführte Begutachtung erfolgte nach der Konsensuskonferenz und beinhaltete die Begutachtung der finalisierten Empfehlungen und des gesamten Leitliniendokuments.

Nach Erstellung der finalisierten Konsultationsfassung erfolgte die externe Begutachtung der Leitlinie (05.06. – 19.07.2020). Hierzu wurden die Leitliniendokumente allen beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und Interessengruppen zur Kommentierung zur Verfügung gestellt (Konsultation durch Peers). Im Rahmen der externen Begutachtung wurde die Konsultationsfassung auch öffentlich über die AWMF und das Leitlinienprogramm Onkologie zugänglich gemacht und war durch alle Interessierten kommentierbar (öffentliche Konsultationsphase).

Während der externen Begutachtung aufkommende Kommentare zur Leitlinie wurden durch das Leitliniensekretariat und durch die Koordinatoren individuell gesichtet und ein Umgang mit diesen Kommentaren diskutiert. Aus diesem Prozess resultierende Vorschläge wurden als tabellarische Übersicht mitsamt einer entsprechend überarbeiteten Fassung des Leitlinientextes mit markierten Änderungen und Korrekturen per E-Mail allen Mitgliedern der Leitlinienkommission zugänglich gemacht. Innerhalb einer Frist konnten die Mitglieder der Leitlinienkommission Einwände gegenüber den Vorschlägen zum Umgang mit den Kommentaren äußern.

Aus der externen Begutachtung resultierten darüber hinaus Vorschläge für die Aufnahme zweier neuer Empfehlungen zur Versorgung von Patient*innen mit Analkarzinom, bei denen eine Stoma-Anlage erforderlich bzw. absehbar ist (siehe Kommentare #2 und #3 in Tabelle 10). Diese Vorschläge wurden im Rahmen eines formellen Konsensverfahrens (DELPHI-Verfahren) online nachkonsentiert und entsprechend in die Leitlinie aufgenommen.

Der Umgang mit Kommentaren aus der Konsultationsphase und jeweilige Veränderungen des Leitliniendokuments wurden systematisch dokumentiert und werden in der folgenden Tabelle (Tabelle 10) dargestellt.

Tabelle 10: Übersicht über Kommentare und resultierende Anpassungen aus der Konsultationsphase der S3-Leitlinie Analkarzinom.

Nr.	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung bzw. Statement	Begründungen	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung
1	Kapitel 12 (Langfassung)	Hintergrundtext zu den Empfehlungen 12.2 und 12.4	Verschiebung des kurzen Hintergrundtextes (ursprünglich hinter Empfehlung 12.2) an eine andere Stelle (hinter Empfehlung 12.4).	Der Hintergrundtext verdeutlicht, dass das Ausmaß einer möglichen Resektion bzw. Exzision residueller / rezidivierter Befunde auch bei LK-Befunden anhand verschiedener Kriterien zu bestimmen ist und beugt so Missverständnissen vor.	<u>Vorschlag:</u> Änderung des Hintergrundtextes wie im Kommentar vorgeschlagen.	Verschiebung des Hintergrundtextes (Kapitel 12, S. 98/99 im überarbeiteten Dokument) wie vorgeschlagen.
2	Kapitel 8 (Langfassung)	-	Aufnahme einer neuen Empfehlung zur Vorstellung von Patienten im interdisziplinären Tumorboard, bei denen eine prätherapeutische Stomaanlage geplant ist.	Die Entscheidung zur prätherapeutischen protektiven Stomaanlage soll im Tumorboard interdisziplinär getroffen werden. Es soll damit einer zu unidirektionalen voreiligen und eventuell nicht notwendigen Stomaanlage vorgebeugt werden.	<u>Vorschlag:</u> Nachkonsentierung in der Leitlinienkommission, ob eine neue Empfehlung wie vorgeschlagen ergänzt werden soll.	Ergänzung der Empfehlung und eines entsprechenden Hintergrundtextes (Kapitel 8). Formelle Nachkonsentierung durch die Leitliniengruppe (neue Empfehlung 8.10., Konsens).
3	Kapitel 8 (Langfassung)	-	Ergänzung einer Empfehlung zur präoperativen Stomaanzeichnung, analog zur S3-Leitlinie Rektumkarzinom.	Zitat aus der LL zum Kolorektalen Karzinom: "Des Weiteren konnte in einer prospektiven Studie gezeigt werden, dass die präoperative Stomaberatung die postoperative Versorgung vereinfacht [763]."	<u>Vorschlag:</u> Nachkonsentierung in der Leitlinienkommission, ob eine neue Empfehlung wie vorgeschlagen ergänzt werden soll.	Ergänzung der Empfehlung und eines entsprechenden Hintergrundtextes (Kapitel 8). Formelle Nachkonsentierung durch die Leitliniengruppe (neue Empfehlung 8.11., starker Konsens).

Nr.	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung bzw. Statement	Begründungen	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung
4	Kapitel 7.4, S.45 (Langfassung)	<p>„Zur Detektion lokoregionärer Lymphknotenmetastasen soll eine MRT des Beckens durchgeführt werden. Ergänzend sollte die Durchführung einer PET/CT erfolgen.</p> <p>*Cave: Die PET-Untersuchung ist im Rahmen der Diagnostik bei Analkarzinomen nicht Gegenstand des Leistungskataloges der GKV (Kostenübernahme nicht gesichert).“</p>	-	Hier stellt sich nun die Frage, ob es nicht problematisch ist, eine PET-CT Untersuchung zu empfehlen, welche nicht Gegenstand des Leistungskataloges der GKV ist. Und weiterhin stellt sich die Frage, warum das so ist, wenn die Evidenz doch so überzeugend ist?	<p><u>Vorschlag</u>: Keine Änderung.</p> <p><u>Begründung</u>: Die Durchführung einer PET/CT als ergänzende Maßnahme wurde vor dem Hintergrund der Studienlage als sinnvoll erachtet und somit als (schwache) Empfehlung aufgenommen. Der Hinweis auf die fragliche Erstattungsfähigkeit ist erforderlich und wird auch in weiteren S3-Leitlinien aus dem Leitlinienprogramm Onkologie so gehandhabt (s. z.B. S3-LL Hodgkin Lymphom). Die Bewertung der Erstattungsfähigkeit durch die GKV ist nicht Aufgabe der Leitlinienkommission.</p>	Keine Änderung der betreffenden Empfehlung.
5	Kapitel 8.6 (Langfassung)	-	Bitte um Vereinheitlichung der Formulierung von Empfehlungen	Die Empfehlungen in den Empfehlungskästen sind nicht kongruent mit den Empfehlungen im Fließtext. Die Begriffe „soll“ und „sollte“ werden uneinheitlich verwendet.	<u>Vorschlag</u> : Anpassung der Formulierungen im Hintergrundtext an die Empfehlungen, so dass keine inkongruenten Empfehlungsstärken resultieren.	Anpassung des Hintergrundtextes im Kapitel 8.6 (S. 58-61 im überarbeiteten Dokument) wie vorgeschlagen.
6	Kapitel 8.5 (Langfassung)	Behandlungsnotwendig	Behandlungsnotwendigkeit	Rechtschreibung	<u>Vorschlag</u> : Korrektur (redaktionelle Änderung).	Redaktionelle Änderung im Kapitel 8.5 (S. 57 im überarbeiteten Dokument).

Nr.	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung bzw. Statement	Begründungen	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung
7	S. 32 (Langfassung)	Tabelle 7 (TNM-Klassifikation)	-	Wie werden sprachlich nach dieser Klassifikation zytologische HSIL Abstrichergebnisse von gezielt entnommenen histopathologisch beurteilten Probenbiopsien in der LL unterschieden? Im weiteren Text ist beim Ca in situ von AIN und HGAIN die Rede.	<p><u>Vorschlag</u>: Keine Änderung.</p> <p><u>Begründung</u>: Die in Tabelle 7 wiedergegebene TNM-Klassifikation nach der aktuellen AJCC-Einteilung unterscheidet zytologische HSIL-Abstriche nicht von histopathologisch diagnostizierten AIN. Der Begriff der HSIL subsumiert die AIN Grad 2+3 (s. z.B. Darragh et al. 2012, Arch Pathol Lab Med. 136(10):1266-97. doi: 10.5858/arpa.LGT200570.). In unserer Leitlinie liegt der Fokus auf dem Management invasiver Analkarzinome (siehe Abschnitt 4.1, Definition und Abgrenzung der Leitlinieninhalte). Der Begriff der AIN wird an einzelnen Stellen der LL verwendet, z.B. im Abschnitt "Prophylaktische HPV-Impfung", "Screening-Untersuchungen". Hier steht die Verwendung des Begriffs AIN (anstatt HSIL) jeweils in klarem Bezug zur referenzierten Literatur, in der</p>	Keine Änderung im Hintergrundtext.

Nr.	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung bzw. Statement	Begründungen	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung
					diese Terminologie verwendet wird.	
8	S. 41 (Langfassung)	"Bei unklarer Histologie oder Nachweis einer HGAIN in einer bereits erfolgten Probiopsie und Verdacht auf das Vorliegen eines Analkarzinoms von bis zu 2 cm Durchmesser, ggf. auch bei einer größeren Läsion, ohne Infiltration des Sphinkterapparats oder benachbarter Organe, sollte bereits zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung eine therapeutische R0-Exzision mit Sicherheitsabstand von 0,5 cm angestrebt werden."	Der Empfehlung würde ich in jedem Fall Folge leisten, allerdings halte ich ‚sollte‘ für HGAIN für eine zu starke Empfehlung.	Gegen die Exzision spricht, dass klinisch häufig im Schnitttrand weitere HGAIN auftauchen und Rezidive auch nach R0-Exzision häufig sind, da die HPV-Infektion bleibt, so dass nach einer ausreichenden bioptischen Sicherung auch eine ablative Abtragung von HPV-Läsionen bis max. AIN III gerechtfertigt ist. Narbenstenosen treten häufig nach wiederholten R0 Exzisionen von rezidivierenden HGAIN auf.	<u>Vorschlag</u> : Keine Änderung. <u>Begründung</u> : Diese Empfehlung wurde während der Konsensuskonferenz ausgiebig diskutiert und mit starkem Konsens verabschiedet.	Keine Änderung der betreffenden Empfehlung.
9	S. 49 (Langfassung)	"Bei Patient*innen mit Analkarzinom soll eine vollständige klinische Untersuchung der Anogenitalregion erfolgen."	Sollte nicht Orophanarynx mit ergänzt werden?	-	<u>Vorschlag</u> : Keine Änderung. <u>Begründung</u> : Diese Empfehlung wurde während der Konsensuskonferenz ausgiebig diskutiert und mit starkem Konsens verabschiedet.	Keine Änderung der betreffenden Empfehlung.

Nr.	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung bzw. Statement	Begründungen	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung
		Bei Frauen mit Analkarzinom soll eine gynäkologische Untersuchung einschließlich eines Zervixkarzinom-Screenings erfolgen."			Wir gehen davon aus, dass vor Einleitung einer Therapie des Analkarzinoms eine klinische Untersuchung (inklusive Inspektion des Oropharynx) stattfindet. Die dezidierte Erwähnung der anogenitalen Untersuchung in der Empfehlung beruht auf der Studienlage, in der dieser Zusammenhang (Analkarzinome und andere HPV-induzierte anogenitale Läsionen) deutlich belegt ist.	
10	S. 53/54 (Langfassung)	1) "Darüber hinaus lassen auch theoretische Überlegungen zum Wirkmechanismus der Impfung keinen Effekt der prophylaktischen HPV-Impfstoffe bei bereits vorliegenden Läsionen erwarten, da die Impfstoffe vermutlich nur die initialen Infektionsschritte verhindern [147]."	-	1) Wenn ein therapeutischer Nutzen gegen vorhandene HPV-Typen und klinische Läsionen umstritten ist, kann die Impfung möglicherweise gegen bisher noch nicht erworbene, in der jeweiligen Impfung enthaltene HPV-Typen schützen. 2) In der Wilkin Studie waren bei den Geimpften weniger HPV oropharyngeal nachweisbar, so dass ein protektiver Effekt bezüglich bezüglich zukünftiger HPV-assoziiertes Läsionen nicht auszuschließen ist. Sollte im Text mit erwähnt werden.	<u>Vorschlag</u> : Keine Änderung. <u>Begründung</u> : Der mögliche (nach Studienlage hinsichtlich seiner klinischen Relevanz sehr fragliche) Nutzen der HPV-Impfung im Sinne einer Verhinderung weiterer Infektionen mit noch nicht erworbenen HPV-Typen wird im Hintergrundtext explizit erwähnt: "Für ausgewählte Patient*innen mit Analkarzinom kann die HPV-Impfung jedoch erwogen werden, um dadurch einen Schutz vor zu"	Keine Änderungen im Hintergrundtext.

Nr.	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung bzw. Statement	Begründungen	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung
		2) "Eine von Wilkin et al. 2018 publizierte doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-3 Studie mit 575 HIV-positiven Patienten, die 27 Jahre oder älter waren, wurde vorzeitig gestoppt, da der quadrivalente Impfstoff weder neue persistierende anale Infektionen mit den Impfstofftypen verhinderte, noch einen Einfluss auf auffällige anale zytologische Befunde oder auf histologisch bestätigte hochgradige AIN (bHSIL, high grade squamous intraepithelial lesion on histologic analysis of anal biopsies) hatte [146]."			künftigen, bisher nicht stattgehabten Infektionen mit durch die Impfung abgedeckten HPV-Typen zu bewirken (off-label). Dies bedarf eines ausführlichen Aufklärungsgesprächs mit den Betroffenen, in dem deutlich wird, dass es sich um eine Maßnahme handelt, die nach aktueller klinischer Studienlage 1.) keinen therapeutischen Nutzen bezüglich des Analkarzinoms hat, 2.) auch hinsichtlich einer Prophylaxe zukünftiger sonstiger HPV-assoziiertes anogenitaler Läsionen keinen Nutzen hat." (S.54)	
11	S. 64 (Langfassung)	Empfehlung 9.4: "Zur Behandlung lokali-	Hier finde ich ‚soll‘ stark, wenn zur glei-		<u>Vorschlag</u> : Keine Änderung. <u>Begründung</u> : Diese Empfehlungen wurden während der	Keine Änderung der betreffenden Empfehlung.

Nr.	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung bzw. Statement	Begründungen	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung
		sierter Analkanalkarzinome (Stadium I) nach inkompletter Exzision soll eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt werden.", Empfehlung 9.5: "Alternativ kann zur Behandlung lokalisierter Analkanalkarzinome (Stadium I) nach inkompletter Exzision eine Nachexzision erwogen werden."	chen Indikation anschließend ein ‚kann‘ folgt.		Konsensuskonferenz ausgiebig diskutiert und mit starkem Konsens verabschiedet. Die starke Empfehlung für die Durchführung der Radiochemotherapie beruht auch darauf, dass sich die Empfehlung auf eine Situation bezieht, in der bereits ein "gescheiterter Versuch" vorgenommen wurde, die therapeutische Option zweiter Wahl (Exzision statt Radiochemotherapie) bei Analkanalkarzinomen umzusetzen.	
12	S. 92, S. 117 (Langfassung)	Kapitel „Nachsorge“, Kapitel „Rehabilitation“	In diesen Kapiteln sollte auf Sphinkterfunktionsverbessernde Maßnahmen nach Radiotherapie verwiesen werden, wie die lokale Pflege und frühzeitige Analdehnerbehandlungen.		<u>Vorschlag</u> : Keine Änderung. <u>Begründung</u> : In Empfehlung 11.1 ist definiert, dass die Nachsorge u.a. durch Fachärzt*innen der koloproktologischen Chirurgie / Proktologie durchgeführt werden soll. Dies impliziert die Kenntnis grundlegender funktionsverbessernder Maßnahmen der lokalen Pflege sowie Behandlung mit Analdehner. Die Leitlinie soll kein	Keine Änderungen im Hintergrundtext.

Nr.	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung bzw. Statement	Begründungen	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung
					umfassendes Textbuch darstellen und kann eine koloproktologische Ausbildung nicht ersetzen, sondern soll Empfehlungen für standardisierte Situationen beinhalten.	
13	115/116 (Langfassung)	"Den genannten Problemen ist gemeinsam, dass außer singulären Fallberichten keine Publikationen identifizierbar sind, aus denen sich eine "best practice" ableiten ließe. Daher müssen diese klinischen Herausforderungen auf individueller Basis, vorzugsweise in einem interdisziplinären Team, gelöst werden."	Dennoch wären Empfehlungen hilfreich!	Klinisch stellen Fisteln bei der palliativen Betreuung von Analkarzinompatienten dar. Hygienische Probleme und Geruch belasten Betroffene wie auch Pflegende.	<u>Vorschlag</u> : Keine Änderung. <u>Begründung</u> : Im Kapitel Palliativversorgung wird explizit auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin sowie auf die darin enthaltenen Kapitel verwiesen (s. S. 108 Langfassung). Die Leitlinie Palliativmedizin enthält ein ausführliches Kapitel zum Thema "maligne Wunden", in dem auch die genannten Aspekte besprochen werden. Um die Leitlinie als solche praktikabel zu gestalten, und um unnötige Verdopplungen von Inhalten mit der S3-Leitlinie Palliativmedizin zu vermeiden, wird hier keine Ergänzung vorgenommen.	Keine Ergänzung von Empfehlungen.
14	S. 41 (Langfassung)	„Wenn bei klinischem Verdacht auf ein Analrandkarzinom nach einer Biopsie	-	Dieser Text grenzt eine zirkuläre höhergradige AIN nicht von einem zirkulären Analrandkarzinom sau-	<u>Vorschlag</u> : Änderung im Hintergrundtext.	Anpassung des Hintergrundtextes im Kapitel 6 (S. 41 im

Nr.	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung bzw. Statement	Begründungen	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung
		<p>die Entität unklar bleibt oder nur eine anale oder perianale intraepitheliale Neoplasie (AIN/PAIN) gefunden werden konnte, sollte eine Exzisionsbiopsie durchgeführt werden, sofern keine Infiltration des Sphinkterapparats oder benachbarter Organe vorliegt. Eine Biopsie gibt immer nur den Bereich der Biopsie wieder: Bei HGAIN (=AIN II° und III°) gibt es in vielen Fällen an anderer Stelle bereits ein invasives Wachstum und bei vielen Analkarzinomen findet man am Rand AIN [105]. Bei größeren Befunden soll bei zirkulärem peri-analen, aber auch intra-analem Befall an die Gefahr einer Narbenstenose gedacht</p>		<p>ber ab. Exzision ist nur bei Invasion angezeigt - ansonsten Ausdehnungsbiopsien und oberflächliche Abtragung bis zur Basalmembran. Die Exzision sollte bei > 2 cm und singulärem Befund, nur nach Diagnosesicherung erfolgen. Das zirkuläre Analrandkarzinom (T3) fällt ja eher in die Sparte Radiochemotherapie.</p>	<p>Begründung: In der darüberstehenden Empfehlung wird klar auf eine spezifische Situation Bezug genommen (Empfehlung 6.7.). Um diesen Bezug deutlicher zu machen, schlagen wir vor, die Sätze im Hintergrundtext "Bei der Exzision größerer Befunden soll bei zirkulärem perianalen, aber auch intra-analem Befall an die Gefahr einer Narbenstenose gedacht werden und, wenn möglich, ausreichend Anoderm erhalten bleiben. Eine Therapie mit einem Analdehner soll in solchen Fällen frühzeitig begonnen werden." zu ersetzen durch "Bei V.a. Analrandkarzinom >2cm soll jedoch in der Regel vor Durchführung weiterer therapeutischer Maßnahmen eine histopathologische Diagnosesicherung erfolgen."</p>	<p>überarbeiteten Dokument).</p>

Nr.	Kapitel / Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung bzw. Statement	Begründungen	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung
		werden und, wenn möglich, ausreichend Anoderm erhalten bleiben. Eine Therapie mit einem Analdehner soll in solchen Fällen frühzeitig begonnen werden.“				
15	S. 95 (Langfassung)	Tabelle mit Nachsorgeuntersuchungen	-	Das MRT nach 12 und 24 Monaten sollte das wirklich auch für alle Analrandkarzinome gelten? Wenn nein, ist die Tabelle (incl. Legende) nicht ganz eindeutig.	<u>Vorschlag</u> : Keine Änderung. <u>Begründung</u> : Die Tabelle wurde so konsentiert, und umfasst damit auch die Empfehlung eines MRT nach 12 und 24 Monaten für alle Analrandkarzinome. Einschränkung gilt allerdings, dass in der entsprechenden Empfehlung eine "kann"-Empfehlung für die Verwendung des in der Tabelle wiedergegebenen Schemas ausgesprochen wurde ("dabei kann das im Hintergrundtext dargestellte, risikoadaptierte Nachsorgeschema (siehe Tabelle 9) angewandt werden").	Keine Änderungen der Tabelle.

8. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die vorliegende Leitlinie wurde finanziell durch das Leitlinienprogramm Onkologie gefördert. Insbesondere die Projektkoordination, die systematische Aufarbeitung der Evidenz, die Koordination der Erstellung von Entwürfen für Empfehlungen und Hintergrundtexte und deren redaktionelle Überarbeitung wurden mit Hilfe der finanziellen Förderung der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie abgedeckt. Die Entwicklung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig vom Leitlinienprogramm Onkologie. Anfallende Reisekosten der an der Leitlinienentwicklung Beteiligten wurden durch das Leitlinienprogramm Onkologie übernommen. Die von den Fachgesellschaften mandatierten Expert*innen erhielten keine darüber hinausgehenden finanziellen Anreize für ihre Teilnahme. Wir möchten allen Mitgliedern der Expertenkommission für Ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

Eine Erklärung der direkten und indirekten Interessen war zu verschiedenen Zeitpunkten (vor Teilnahme an der Kick-off-Konferenz, vor Teilnahme an der Konsensuskonferenz) für alle an der Leitlinienentwicklung Beteiligten zwingend erforderlich und wurde mittels des von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Verfügung gestellten Formulars (V.2.4) erhoben.

Die Bewertung der Interessen der Koordinatoren und der Methodengruppe hinsichtlich Befangenheit erfolgte durch die federführende Fachgesellschaft (DGK). Die Bewertung der Interessen der anderen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten erfolgte durch die Koordinatoren und durch die Methodengruppe (Dr. med. Ricardo N. Werner, PD Dr. Robert Siegel) gemeinsam mit der AWMF (Dr. med. Monika Nothacker, Dr. Susanne Bloedt) und der DKG (Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer). Im Rahmen der Bewertung der vorliegenden Erklärungen nach den Vorgaben der AWMF wurden Industriedrittmittel für Vortragstätigkeiten und Autorenschaften als „gering“ gewertet, Advisory Board- und Beratungstätigkeit sowie Industriedrittmittel in verantwortlicher Position als „moderat“ und Eigentümerinteresse als „hoch“. Es zeigten sich in der Bewertung der Interessenerklärungen einzelne, ausschließlich als „gering“ oder „moderat“ bewertete Interessenkonflikte. Diese führten in den themenrelevanten Bereichen jeweils zum Ausschluss von Leitungsfunktionen in den Arbeitsgruppen („geringe“ Interessenkonflikte) bzw. zusätzlich zu einer Stimmenthaltung bei der Konsentierung von Empfehlungen („moderate“ Interessenkonflikte).

Die Angaben zu den Interessenerklärungen und der Umgang mit Interessenkonflikten wurden während des ersten Leitlinienkommissionstreffens sowie zu Beginn der Konsensuskonferenz diskutiert. Protektive Faktoren gegenüber dem Risiko der Beeinflussung von Leitlinieninhalten durch Interessenskonflikte stellen die strukturierte, formale Konsensbildung mit unabhängigen Moderator*innen und die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe dar. Darüber hinaus können die systematische Evidenzaufarbeitung durch externe Personen ohne Interessenkonflikte, die Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten und die öffentliche Konsultationsphase mit externem Review durch eine breite Öffentlichkeit als protektive Faktoren gegenüber einer Verzerrung durch Interessenkonflikte gewertet werden.

9. Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird in verschiedenen Formaten publiziert:

- Langfassung
- Kurzfassung
- Evidenzbericht
- Leitlinienreport
- Patientenleitlinie

Die genannten Formate der Leitlinie werden auf den Internetseiten der folgenden Organisationen frei verfügbar sein:

- Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): <https://www.awmf.org/>
- Leitlinienprogramm Onkologie: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom>
- Guidelines International Network: www.g-i-n.net

Öffentlichkeitsarbeit der an der Leitlinienentwicklung Beteiligten (z.B. durch Beiträge auf Kongressen, in Fachzeitschriften, Buchbeiträgen, Schulungen) wird die Implementierung der Leitlinieninhalte unterstützen.

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Methodische Koordination und Redaktion	8
Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatsträger*innen.....	9
Tabelle 3: Schlüsselfragen der Leitlinie.....	14
Tabelle 4: Arbeitsgruppen	17
Tabelle 5: Vertrauen in die Effektschätzer nach GRADE (modifiziert nach Balshem et al. [6] und Meerpohl et al. [13]).....	20
Tabelle 6: Verwendete Empfehlungsgrade und ihre Interpretation, modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et al. [15] und AWMF-Regelwerk Leitlinien [16].....	21
Tabelle 7: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke nach AWMF-Regelwerk Leitlinien [16].....	23
Tabelle 8: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potentiellen Qualitätsindikatoren	25
Tabelle 9: Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie	26
Tabelle 10: Übersicht über Kommentare und resultierende Anpassungen aus der Konsultationsphase der S3-Leitlinie Analkarzinom.	28

11. Anlagen

11.1. Recherche nach internationalen Qualitätsindikatoren

11.1.1. Rechercheauftrag

Die Recherche wurde vom Bereich Infoplattform (Steffi Derenz und Jessica Lobitz) zwischen dem 26.05.2020 und 04.06.2020 durchgeführt.

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

Population:

Erwachsene Patienten mit Analkarzinom in allen Versorgungssettings (ambulant/stationär).

Analkarzinom, Analkanalkarzinom, Analkrebs,

Anus Neoplasms

(anal OR anus OR cloacogenic)

AND (tumor OR tumour OR cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR squamous cell)

Intervention:

Qualitätsindikator; Qualitätsindikatoren

Quality Indicators, Health Care

(quality OR performance) AND (indicator OR indicators OR measure OR measures)

Limits:

Bei der Suche erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums (01.05.2010 bis 28.05.2020).

Weitere Einschränkungen bezüglich spezifischer Subgruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgten nicht.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken: Medline über <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> & Cochrane über <http://www.cochranelibrary.com/>
- Webseiten von nationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Webseiten von internationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Internetrecherche via www.google.de

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

11.1.2. Recherchestrategien

11.1.2.1. Bibliographische Datenbanken

11.1.2.1.1. PubMed

Search	Query	Items found
#1	Search (anal[Title/Abstract] OR anus[Title/Abstract] OR cloacogenic[Title/Abstract]) AND (tumor[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR cancers[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR carcinomas[Title/Abstract] OR neoplasm[Title/Abstract] OR neoplasms[Title/Abstract] OR neoplasia[Title/Abstract] OR "squamous cell"[Title/Abstract])	11376
#2	Search Anus Neoplasms [MeSH Terms]	6307
#3	Search (#1 OR #2)	13687
#4	Search (quality[Title/Abstract] OR performance[Title/Abstract]) AND (indicator[Title/Abstract] OR indicators[Title/Abstract] OR measure[Title/Abstract] OR measures[Title/Abstract])	271325
#5	Search Quality Indicators, Health Care [MeSH Terms]	21125
#6	Search (#4 OR #5)	284423
#7	Search (#3 AND #6)	125
#8	Search (#6 AND #7) Filters: in the last 10 years, English, German Recherchedatum: (28.05.2020)	98

11.1.2.1.2. Cochrane

Search	Query	Items found
#1	Search ((anal OR anus OR cloacogenic):ti,ab,kw) AND ((tumor OR tumour OR cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR "squamous cell"):ti,ab,kw)	1378
#2	Search MeSH descriptor: [Anus Neoplasms] explode all trees	119
#3	Search (#1 OR #2)	1378
#4	Search ((quality OR performance):ti,ab,kw) AND ((indicator OR indicators OR measure OR measures):ti,ab,kw)	55434

Search	Query	Items found
#5	Search MeSH descriptor: [Quality Indicators, Health Care] explode all trees	478
#6	Search (#4 OR #5)	55666
#7	Search (#3 AND #6)	63
#8	with Cochrane Library publication date from May 2010 to May 2020, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials, Clinical Answers and Special collections	58
	NOT Studienregister / NOT Editorial	38

Recherchedatum: (28.05.2020)

Anzahl der Treffer in Cochrane nach Duplikatecheck: 33

Anzahl der Treffer in Cochrane nach Dublikatecheck mit PubMed: 23

Anzahl der Treffer insgesamt (PubMed und Cochrane): 121

11.1.2.2. Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Institution	Quelle	Treffer
AQUA-Institut	Internetseite zur Sektorenübergreifenden Qualitätssicherung über https://sqq.de/front_content.php?idcat=15&lang=1	0
	QISA – Qualitätsindikatorensystem für die ambulante http://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/qisa/themen/index.html	0
IQTIG	Suchfunktion auf https://iqtig.org	0

11.1.2.3. Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Institution	Quelle	Treffer
AHRQ (Agency for Health Research and Quality) Quality Indicators	über http://www.qualityindicators.ahrq.gov/ https://www.ahrq.gov/gam/summaries/index.html	0
Centers for Medicare & Medicaid Services	https://cmit.cms.gov/CMIT_public/ListMeasures	0
ASCO (American Society of Clinical Oncology) Quality Oncology Practice Initiative	http://qopi.asco.org/index.html https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/quality-oncology-practice-initiative/qopi-related-measures QOPI® Measures & Reporting Pathways - Spring 2017	0

Institution	Quelle	Treffer
CIHI (Canadian Institute for Health Information) Health Indicators	https://www.cihi.ca/en/health-indicators	0
CQCO (Cancer Quality Council of Ontario) Cancer System Quality Index – set of indicators	https://www.csqi.on.ca/2019/indicators	0
ISD Scotland Health Indicators	http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/ http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx	0
JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations)	http://www.jointcommission.org/accountability_measures.aspx	0
NHS (National Health Services) Indicators for Quality Improvement	https://digital.nhs.uk/ https://digital.nhs.uk/data-and-information	0
NQF (National Quality Forum) Performance Measures	http://www.qualityforum.org/QPS/	0
OECD Health Care Quality Indicators	http://www.oecd.org/health/health-systems/hcqi-cancer-care.htm	0
RAND Corporation Quality of Care Assessment Tools (QA Tools)	http://www.rand.org/health/surveys_tools/qa-tools.html	0
Oncoline (Niederlande)	http://oncoline.nl/index.php	0
KCE (Belgien)	https://kce.fgov.be/	0

11.1.2.4. Suchmaschine

Suchmaschine: www.google.de

Suchbegriffe:

Suche deutsch:

- Analkarzinom Qualitätsindikator: 0 Treffer
- Analkrebs Qualitätsindikator: 0 Treffer

Suche englisch:

- “anal carcinoma” “quality indicator”: 0 Treffer
- “anal cancer” “quality indicator”: 0 Treffer
- “anal neoplasm” “quality indicator”: 0 Treffer

Recherchedatum: 04.06.2020

Anzahl der Treffer nach Screening: 0

11.1.3. Rechercheergebnisse

Ausschlussgründe:

A1: Doppelpublikation

A2: andere Entität

A3: kein Qualitätsindikator

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

A5: Volltext nicht verfügbar

11.1.3.1. Bibliographische Datenbanken

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung (Pubmed und Cochrane): 0

Treffer nach Volltextsichtung: 0

11.1.3.2. Nationale Qualitätsindikatoren

Recherchedatum: 02.06.2020

Treffer: 0

11.1.3.3. Internationale Qualitätsindikatoren

Recherchedatum: 02.06.2020

Treffer: 0

11.2. Interessenkonflikterklärungen und Ergebnisse der Bewertung sowie Umgang mit Interessenkonflikten

Name	Arbeitgeber ¹	Berater- bzw. Gut- achter-tätig- keit ²	Mitarbeit in einem Wis- senschaftli- chen Beirat (advisory board) ²	Bezahlte Vor- trags-/oder Schulungs-tä- tigkeit ²	Bezahlte Autoren-/o- der Coauto- ren-schaft ²	For- schungs- vorha- ben/ Durchfüh- rung kli- nischer Studien ²	Eigentümer- interessen (Patent, Ur- heberrecht, Aktienbe- sitz) ^{2,3}	Indirekte, nicht-finanzi- elle Interessen (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klini- scher Schwerpunkt, pers. Beziehungen) ⁴	Von Col be- troffene Themen der Leitlinie sowie Einstufung bzgl. der Relevanz
PD Dr. Felix Aigner	Krankenhaus der Barm- herzigen Brüder Graz, davor: Charité -Univer- sitätsmedizin Berlin	Nein	Nein	Takeda, Olym- pus Deutsch- land, Johnson & Johnson	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGK	Keine
PD Dr. Robert Siegel	Helios Klinikum Berlin- Buch	IQWiG	Nein	Nein	Springer Me- dizin Heidel- berg	DFG	Aktienbesitz Ehefrau: Bayer AG	Mitglied: DGK, DGAV, DKG, BCD	Keine
Gabriela L. Avila Valle, M.Sc.	Charité – Universitäts- medizin Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Dr. Stephan Baumeler	Kantonsspital St. Gal- len	Nein	Nein	Nein	Nein	Olympus Europe	Nein	Mitglied: SGK, SGG	Geringer Interes- senkonflikt, keine Teilnahme an AG- Leitung im Bereich Diagnostik
Dr. Susanne Blödt	AWMF-Institut für Me- dizinisches Wissens- management	Nein	Nein	CIEE (non-pro- fit organiza- tion)	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
PD Dr. Claudia Bösmüller	Medizinische Universi- tät Innsbruck	Nein	Nein	Sanofi, Chiesi	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Österreichische Gesellschaft für Trans- plantation, Transfusion und Genetik, European Society of Organ Trans- plantation, EPITA	Geringer Interes- senkonflikt, keine Teilnahme an AG- Leitung im Bereich Immunsuppression (Beratung als „ex- terne Expertin“)

Name	Arbeitgeber ¹	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit ²	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) ²	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit ²	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft ²	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien ²	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{2,3}	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen (u.a. Mitglied in Fachgesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) ⁴	Von Col betroffene Themen der Leitlinie sowie Einstufung bzgl. der Relevanz
Prof. Dr. Volker Budach	Charité -Universitätsmedizin Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO, BVDST, DKG, Deutsche Gesellschaft für Senologie, DHV, Deutsche Ärzteblatt, ASTRO, ESTRO, IAG-KHT	Keine
Prof. Dr. Stefan Dresel	Helios Klinikum Berlin-Buch	Nein	Nein	Nein	Nein	Roche, Eisai	Nein	Mitglied: DGN, EANM, SNM, BDI, BBN, BGN	Keine
PD Dr. Stefan Esser	Universitätsklinikum Essen	Nein	Gilead, GSK, Janssen, MSD, ViiV	Gilead, BMS, Janssen, MSD, ViiV	Gilead, GSK	Gilead, GSK, Janssen, MSD, ViiV	Nein	Mitglied: DAIG, DAGNÄ, DDG, DGI, DSTIG	Moderate COI, keine AG-Leitung und keine Abstimmung zu den Themengebieten HPV-Impfung sowie Behandlung von Analkarzinomen in Stadium IV
Dipl. med. Gerhard Faber	CELENUS Teufelsbad Fachklinik Blankenburg/Harz	DRV Mitteldeutschland	Nein	Pfizer	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGHO, Sachsen-Anhaltische Krebsgesellschaft	Keine
Prof. Dr. Emmanouil Fokas	Universitätsklinikum Frankfurt	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO, ARO, ESTRO, EACR, EEAO	Keine
Dr. Markus Follmann	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.	Nein	Nein	Vorträge zur Leitlinienmethodik AWMF	Nein	Nein	Nein	Mitglied: dNEBM, GRADE, GIN	Keine
Prof. Dr. Alois Fürst	Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg	Nein	Nein	Medtronic	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BCD	Keine

Name	Arbeitgeber ¹	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit ²	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) ²	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit ²	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft ²	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien ²	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{2,3}	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen (u.a. Mitglied in Fachgesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) ⁴	Von Col betroffene Themen der Leitlinie sowie Einstufung bzgl. der Relevanz
Matthew Gaskins	Charité – Universitätsmedizin Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Erich Grohmann	Deutsche Ilco e.V.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Ilco e.V.	Keine
Prof. Dr. Volker Kahlke	Proktologische Praxis Kiel	Medtronic	Nein	Falk, Medtronic	Nein	Nein	Nein	Mitglied: CACP der DGAV, BCD	Keine
Dr. Stefan Koswig	HELIOS Klinikum Bad Saarow	Nein	Nein	Akademie für Gesundheit	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO, BVdSt, DKG	Keine
Dr. Irmgard Kronberger	Medizinische Universität Innsbruck	Venture Life Sciences	Takeda	Grado, Abbvie, MSD, Servier, Takeda	Thieme, Springer	Nein	Nein	Mitglied: ACP	Keine
MR Dr. Petra Lugger, M.Sc.	Selbstständig	Allg. beeid. und ger. zertif. Sachverständige, Ärztekammer für Tirol	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ÖGCh, ÖGGH, BÖC, IG Endoskopie, DGCh, BDC, VKRR, BCD, DGK, DGE-BV, DGEM, BDEM, SGC, SBV	Keine
Dr. Rolf Mahlberg	Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen	Nein	Novartis, Roche, Amgen	Novartis, Amgen, Daiichi Sankyo, Pfizer, NOGGO, Abbvie, Roche	Nein	Nein	Nein	Nein	Moderate COI, keine AG-Leitung und keine Abstimmung zum Themengebiet Behandlung von Analkarzinomen der Stadien I bis IV
Dr. Christine Maurus	Hôpital de Sion	Nein	Nein	Verein Lichen sclerosus	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGK, ESCP, SAKP	Keine

Name	Arbeitgeber ¹	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit ²	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) ²	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit ²	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft ²	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien ²	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{2,3}	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen (u.a. Mitglied in Fachgesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) ⁴	Von Col betroffene Themen der Leitlinie sowie Einstufung bzgl. der Relevanz
Dr. Franz Mosthaf	Selbstständig	Nein	Nein	Nein	Onkopedia	Nein	Nein	Mitglied: DKG, DGHO, dagnae, BNHO	Keine
Prof. Dr. Gerald Niedobitek	Sana Klinikum Lichtenberg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Berliner Gesellschaft für Pathologie, DGP, Bundesverband Deutscher Pathologen, DKG, Royal College of Pathologists (UK), Pathological Society of Great Britain and Ireland	Keine
Prof. Dr. Mark Oette	Krankenhaus der Augustinerinnen Köln	Ärztchamber, IQWiG	Nein	Falk, Gilead, Ärztekammer	Nein	Uniklinik Essen	Nein	Mitglied: DGVS, DGI, DAIG, DEGUM	Keine
Prof. Dr. Franz-Josef Protz	Selbstständig	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Berufsverband deutscher Strahlentherapeuten	Keine
Prof. Dr. Hans-Rudolf Raab	Klinikum Oldenburg	AQUA-Institut, AQUIN, ERGO	Nein	ESMO	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ACO der DGAV	Keine
Prof. Dr. Claus Rödel	Uniklinikum Frankfurt	Nein	Nein	Nein	Nein	DKH	Nein	Mitglied: DEGRO, ESTRO, ASTRO, ARO	Keine
Dr. Adal Saeed	Praxisklinik Strack, Darmstadt und St. Josefs-Hospital, Wiesbaden	Nein	Nein	Nein	Nein	Cook, Takeda	Nein	Nein	Keine
Dr. Jan Schmielau	AMEOS Reha Klinikum, Ratzeburg	Nein	Nein	Nein	Nein	Universität Lübeck	Nein	Mitglied: Arbeitskreis Onkologische Rehabilitation der DGHO	Keine

Name	Arbeitgeber ¹	Berater- bzw. Gut- achter-tätig- keit ²	Mitarbeit in einem Wis- senschaftli- chen Beirat (advisory board) ²	Bezahlte Vor- trags-/oder Schulungs-tätig- keit ²	Bezahlte Autoren-/o- der Coauto- ren-schaft ²	For- schungs- vorha- ben/ Durchfüh- rung kli- nischer Studien ²	Eigentümer- interessen (Patent, Ur- heberrecht, Aktienbe- sitz) ^{2,3}	Indirekte, nicht-finanzi- elle Interessen (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klini- scher Schwerpunkt, pers. Beziehungen) ⁴	Von Col be- troffene Themen der Leitlinie sowie Einstufung bzgl. der Relevanz
PD Dr. Bianca Senf	Universitätsklinikum Frankfurt	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DKG, DKH, DAPO, APH	Keine
PD Dr. Steffen Simon	Uniklinik Köln	Nein	Nein	DKH, DKG, FoMF, Gesund- heitsamt Neuss, Kran- kenhaus Coswig, Hos- pizverein Güt- tersloh, Kran- kenhaus Biele- feld, MDS, Krankenhaus Nümbrecht	Nein	DKH, Ostsuka, Cepha- lon/Teva, BMBF, BMBD	Nein	Mitglied: DGP, DGIM	Keine
Dr. Maria Steingraber	Praxis für Strahlenthe- rapie Dr. Koppe	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO, DKG, ESTRO	Keine
Prof. Dr. Matthias Turina	Universitätsspital Zürich	Takeda	Nein	Intuitive Surg.	Nein	Nein	Nein	Mitglied: SGC, ESA, FMH	Keine
Dr. Thomas Weihkopf	MDK Nordrhein, Kom- petenzzentrum Onko- logie	GKV	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ESMO, DGIM, DKG, AIO, G-BA	Keine
Dr. Ricardo N. Werner	Charité – Universitäts- medizin Berlin	Nein	Nein	Berliner AIDS- Hilfe, FoMF	Nein	DFG	Nein	Mitglied: DDG, DSTIG, dNEBM	Keine
Prof. Dr. Johannes Weßling	Clemenshospital, Lud- gerus-Kliniken Münster GmbH	Phagenesis	Nein	Siemens	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Assmann-Stif- tung für Prävention	Geringer Interes- senkonflikt, keine AG-Leitung (bzw. nur in Ko-Funktion mit Interessenkon- fliktfreier Person)

Name	Arbeitgeber ¹	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit ²	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) ²	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit ²	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft ²	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien ²	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{2,3}	Indirekte, nicht-finanzielle Interessen (u.a. Mitglied in Fachgesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) ⁴	Von Col betroffene Themen der Leitlinie sowie Einstufung bzgl. der Relevanz
									für den Bereich Diagnostik
PD Dr. Gerhard Weyandt	Klinikum Bayreuth, davor: Universitätsklinikum Würzburg	Nein	Sanofi, BMS	Falk Foundation, Dr. Kade, Mibe	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG, AG Proktologie, DGK, BCD, DGDC	Moderate Interessenkonflikte, keine Abstimmung im Bereich Therapie des Analkarzinoms im Stadium IV
Prof. Dr. Ulrike Wieland	Uniklinik Köln, Institut für Virologie	Nein	Nein	Akademie für Infektionsmedizin, Verband der Kölner Hautärzte, HPV Management Forum der PEG, Uniklinik Köln, Universitätsklinik Innsbruck	IWW Institut GmbH, Springer Medizin	BMG, RKI	Nein	Mitglied: GfV, DGHM, BÄMI, IPVS	Keine

1 = aktuell und in den vergangenen 3 Jahren

2 = Hier werden entsprechend §139b SGB V finanzielle Beziehungen zu Unternehmen, Institutionen oder Interessenverbänden im Gesundheitswesen erfasst. Folgende Frage wurde beantwortet: Haben Sie oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor Zuwendungen erhalten von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), industriellen Interessenverbänden, kommerziell orientierten Auftragsinstituten, Versicherungen/Versicherungsträgern, oder von öffentlichen Geldgebern (z.B. Ministerien), Körperschaften/Einrichtungen der Selbstverwaltung, Stiftungen, oder anderen Geldgebern?

3 = Angaben zu Mischfonds waren nicht erforderlich

4 = Hierzu wurden folgende Aspekte abgefragt: Mitgliedschaft /Funktion in Interessenverbänden; Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen; Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten; Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten; Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft; sonstige relevante Interessen

12. Literaturverzeichnis

1. Higgins, J.P.T. and S. Green. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. 2011 14.03.2018]; Available from: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
2. Guyatt, G., et al., *GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 383-94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195583>
3. Schünemann, H., et al. *Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013*. 2013 03.09.2019]; Available from: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>.
4. Higgins, J.P.T., et al. *A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016. **10**, DOI: dx.doi.org/10.1002/14651858.CD201601.
5. Sterne, J.A., et al., *ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions*. BMJ, 2016. **355**: p. i4919. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733354>
6. Balshem, H., et al., *GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 401-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208779>
7. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias)*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 407-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247734>
8. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1283-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839614>
9. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1294-302. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803546>
10. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1303-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802903>
11. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1277-82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802904>
12. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 395-400. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194891>
13. Meerpohl, J.J., et al., [*GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence (confidence in the estimates of effect)*]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes, 2012. **106**(6): p. 449-56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22857733>
14. Andrews, J., et al., *GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations*. J Clin Epidemiol, 2013. **66**(7): p. 719-25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312392>
15. Kaminski-Hartenthaler, A., et al., [*GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations*]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes, 2014. **108**(7): p. 413-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444300>
16. AWMF - Association of Scientific Medical Societies. *Das AWMF-Regelwerk Leitlinien*. 2012; Available from: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-Regelwerk/20180608_Druckversion_AWMF-Regelwerk_2013_f_Vermerke_Links.pdf.
17. Andrews, J.C., et al., *GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation--determinants of a recommendation's direction and strength*. J Clin Epidemiol, 2013. **66**(7): p. 726-35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23570745>
18. Alonso-Coello, P., et al., *GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines*. BMJ, 2016. **353**: p. i2089. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27365494>
19. Alonso-Coello, P., et al., *GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction*. BMJ, 2016. **353**: p. i2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27353417>
20. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 2.1*. 2017; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>.