

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

Kurzversion 1.1 – November 2020
AWMF-Registernummer: 081/004OL

Leitlinie (Kurzversion)

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Kurzversion.....	4
1.1.	Herausgeber	4
1.2.	Federführende Fachgesellschaft.....	4
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	4
1.4.	Kontakt.....	4
1.5.	Zitierweise	4
1.6.	Bisherige Änderungen an der Version 1	5
1.7.	Besonderer Hinweis	5
1.8.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	5
1.9.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	6
1.10.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	7
1.11.	Verwendete Abkürzungen	7
2.	Einführung	9
2.1.	Geltungsbereich und Zweck.....	9
2.1.1.	Zielsetzung	9
2.1.2.	Adressat*innen und Versorgungsbereich	9
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	10
2.2.	Grundlagen der Methodik.....	10
2.2.1.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	10
3.	Klinische Einleitung.....	11
4.	Definitionen und Terminologie	11
5.	Prävention und Screening.....	12
6.	Primäre Diagnostik bei Verdacht auf Analkarzinom.....	13
7.	Prätherapeutische bildgebende Diagnostik und Staging bei gesichertem Analkarzinom.....	15
8.	Sonstige Diagnostik und supportive Maßnahmen vor und während der zielgerichteten Tumortherapie	16
9.	Therapie des Analkarzinoms im Stadium I-III	19

10.	Responsebeurteilung nach primärer Radiochemotherapie	21
11.	Nachsorge	22
12.	Therapie des residualen oder rezidivierenden Analkarzinoms	23
13.	Therapie des metastasierten Analkarzinoms (Stadium IV)	24
14.	Palliativversorgung	25
15.	Rehabilitation	27
16.	Anlagen	28
16.1.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	28
16.1.1.	Koordination.....	28
16.1.2.	Methodische Koordination und Redaktion	28
16.1.3.	Beteiligte Fachgesellschaften und Mandatsträger*innen	28
16.1.4.	Patientenbeteiligung	32
16.1.5.	Weitere Beteiligte	32
16.2.	Methodische Erläuterungen	33
16.2.1.	Schema der Evidenzklassifikation	33
16.2.2.	Formulierung der Empfehlungen und Konsensusfindung	34
16.2.3.	Statements	37
16.2.4.	Expertenkonsens (EK).....	37
17.	Tabellenverzeichnis	38
18.	Literatur	39

1. Informationen zu dieser Kurzversion

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“, „Patientenleitlinie“, „Expertenbewertung“). In Fällen geschlechterspezifischer Aussagen findet sich eine entsprechende Kennzeichnung (z.B. „männliche Patienten“).

1.1. Herausgeber

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

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie e.V. (DGK)



1.3. Finanzierung der Leitlinie

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

1.4. Kontakt

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

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

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen), Kurzversion 1.1, 2020, AWMF Registernummer: 081/004OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>, (Zugriff am TT.MM.JJJJ)

1.6. Bisherige Änderungen an der Version 1

November 2020: Redaktionelle Änderung der Empfehlung [14.6.](#)- „...nicht heilbares Analkarzinom...“ statt „...nicht-heilbares fortgeschrittenes Analkarzinom...“.

1.7. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion des Leitlinienprogramms Onkologie (OL-Redaktion) mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe e.V. haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms

ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.9. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Inhalte dieser Kurzversion beziehen sich auf die Langversion der evidenz- und konsensbasierten S3-Leitlinie Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analkarzinomen). Zusätzlich zu dieser Kurzversion der Leitlinie liegen die folgenden Dokumente vor:

- **Langversion der Leitlinie** mit einer Übersicht über das methodische Vorgehen der Leitlinienentwicklung sowie die Hintergrundtexte und Empfehlungen zum Management des Analkarzinoms
- **Leitlinienreport** mit einer detaillierten Darstellung des methodischen Vorgehens bei der Entwicklung der Leitlinie
- **Evidenzbericht** mit einer detaillierten Darstellung der Methodik und Ergebnisse der systematischen Evidenzrecherche und -auswertung
- **Patientenleitlinie** (Laienversion der Leitlinie)

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>)
- AWMF (www.leitlinien.net)
- Guidelines International Network (<http://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/>



1.10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Im Kapitel [16.1](#) sind die Mitarbeitenden des Koordinations- und Redaktionsgremiums, die Vertreter*innen der beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen inklusive der Patientenvertretung sowie sonstige Personen aufgeführt, die an der Erstellung dieser Leitlinie beteiligt waren.

1.11. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
5-FU	5-Fluorouracil
AIN	Anale intraepitheliale Neoplasie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
CT	Computertomographie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Empfehlungsgrad: A=starke Empfehlung, B=schwache Empfehlung, 0=offene Empfehlung
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
Gy	Gray
IMRT	Intensitäts-modulierte Radiotherapie
LoE	Level of Evidence
M	M = Ausmaß der Fernmetastasierung im Rahmen der TNM-Klassifikation; Definitionen für das Analkarzinom nach AJCC 2017 [1]: M0: Keine Fernmetastasen M1: Fernmetastasen vorliegend
MRT	Magnetresonanztomographie
N	N = Befall regionaler Lymphknoten im Rahmen der TNM-Klassifikation; Definitionen für das Analkarzinom nach AJCC 2017 [1]: NX: Regional Lymphknoten nicht beurteilt / nicht beurteilbar

Abkürzung	Erläuterung
	<p>N0: Keine regionalen Lymphknotenmetastasen</p> <p>N1: Metastasen in den inguinalen, mesorektalen oder iliakalen Lymphknoten</p> <p>N1a: inguinale, mesorektale oder interne iliakale Lymphknoten betroffen</p> <p>N1b: externe iliakalen Lymphknoten betroffen</p> <p>N1c: externe iliakalen sowie jegliche N1a Lymphknoten betroffen</p>
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
T	<p>T = Ausmaß des Primärtumors im Rahmen der TNM-Klassifikation;</p> <p>Definitionen für das Analkarzinom nach AJCC 2017 [1]:</p> <p>Tx: Primärtumor nicht beurteilt / nicht beurteilbar</p> <p>T0: Kein Anhalt für Primärtumor</p> <p>Tis: Hochgradige intraepitheliale Neoplasie (zuvor bezeichnet als Carcinoma in situ, Morbus Bowen, anale intraepitheliale Neoplasie (AIN) II-III)</p> <p>T1: Tumor ≤ 2 cm</p> <p>T2: Tumor > 2 cm aber ≤ 5 cm</p> <p>T3: Tumor > 5 cm</p> <p>T4: Tumor jeder Größe mit Invasion benachbarter Organe, z.B. Vagina, Urethra, Blase</p>
TNM	TNM-Klassifikation, siehe jeweils unter T, N, M

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. 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.

2.1.2. 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.

2.1.3. 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.

2.2. Grundlagen der Methodik

Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargelegt. Diese Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in Kapitel [16.2](#) dargelegt.

2.2.1. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten zu Beginn und während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenerklärungen einschließlich des Ergebnisses der Bewertung sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>) in tabellarisch standardisierter Form aufgeführt.

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 „geringe“ Interessenkonflikte 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.

An dieser Stelle möchten wir allen beteiligten Mandatsträger*innen für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3. Klinische Einleitung

Dies ist die erste deutsche Leitlinie für das Analkarzinom [S3-Leitlinie Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen) (AWMF Reg.-Nr. 081-004OL)]. Die hierin enthaltenen evidenz- und konsensbasierten Empfehlungen umfassen die Bereiche der Diagnostik, des Stagings, der Therapie und der Nachsorge des analen Plattenepithelkarzinoms. Es existieren europäische (ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines) und nationale Leitlinien aus verschiedenen Ländern [2-5].

Eine detaillierte klinische Einleitung mit einer Darstellung der Ätiologie, Pathogenese und Epidemiologie des Analkarzinoms findet sich in der Langversion der Leitlinie.

4. Definitionen und Terminologie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Quellen
4.1.	Die vorliegende Leitlinie befasst sich ausschließlich mit Plattenepithelkarzinomen des Analkanals und des Analrandes. Diese werden im Folgenden als Analkanalkarzinome bzw. Analrandkarzinome oder – übergreifend – als Analkarzinome bezeichnet.		EK	
4.2.	Zur Abgrenzung von Analkanal- und Analrandkarzinomen sowie zur Abgrenzung zu anderen, in dieser Leitlinie nicht behandelten plattenepithelialen Tumoren sollen die folgenden klinischen Kriterien angewandt werden: <ol style="list-style-type: none"> 1. Analrandkarzinome <ul style="list-style-type: none"> - sind unter Spreizung der Nates makroskopisch vollständig sichtbar - liegen mit ihrem überwiegenden Gewebeanteil innerhalb eines Radius von 5 cm um die Linea anocutanea 2. Analkanalkarzinome <ul style="list-style-type: none"> - sind mindestens teilweise so weit im Analkanal gelegen, dass eine Sichtbarkeit des makroskopischen Tumorbefundes unter Spreizung der Nates nicht oder nicht vollständig gegeben ist 		EK	
4.3.	Zur Klassifikation des Ausmaßes der anatomischen Ausbreitung des Analkarzinoms soll die aktuelle AJCC-Klassifikation verwendet werden.		EK	

5. Prävention und Screening

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Quellen
5.1.	Bei allen HIV-positiven Patient*innen soll einmal jährlich eine Screening-Untersuchung zur Detektion inzidenter Analkarzinome und ihrer Präkanzerosen durchgeführt werden.		EK	
5.2.	HIV-negativen Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Analkarzinomen sollte regelmäßig (mindestens alle 36 Monate) eine Screening-Untersuchung zur Detektion inzidenter Analkarzinome und ihrer Präkanzerosen angeboten werden.		EK	
5.3.	HIV-positiven Patient*innen soll eine Screening-Untersuchung entsprechend den Empfehlungen der Deutsch-Österreichischen Leitlinie Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten [6, 7] angeboten werden.		EK	

6. Primäre Diagnostik bei Verdacht auf Analkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Quellen
6.1.	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analkarzinoms soll eine ausführliche Anamnese auch zur Abklärung von Risikofaktoren (Immundefizienz einschließlich HIV-Infektion, rezeptiver Analverkehr, Vorerkrankung mit HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen, Nikotinabusus) erhoben werden.		EK	
6.2.	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analkarzinoms soll eine körperliche Untersuchung mit besonderem Fokus auf die Leistenlymphknoten und die Analregion durchgeführt werden.		EK	
6.3.	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analkarzinoms soll eine proktologische Untersuchung inkl. digital-rektaler Untersuchung, Proktoskopie, ggf. Rektoskopie, ggf. analer Endosonographie und ggf. Kolposkopie durchgeführt werden.		EK	
6.4.	Es soll der Tumor eingegrenzt werden in Hinblick auf die Lage (angegeben in Steinschnittlage (SSL)), den maximalen Durchmesser, die Ausdehnung perianal und intraanal (in cm und Lagebeziehung zur L. anocutanea und L. dentata), und Beweglichkeit im Hinblick auf eine Infiltration anderer Organe, insbesondere des Sphinkterapparats und bei Frauen der Vagina.		EK	
6.5.	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analkarzinoms soll eine histopathologische Sicherung angestrebt werden.		EK	
6.6.	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines <u>Analrandkarzinoms</u> von bis zu 2 cm Durchmesser 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.		EK	
6.7.	<u>Bei unklarer Histologie oder Nachweis einer HGAIN in einer bereits erfolgten Probebiopsie</u> und Verdacht auf das Vorliegen eines <u>Analrandkarzinoms</u> 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.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Quellen
6.8.	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analkanalkarzinoms von bis zu 2 cm Durchmesser, welches sehr gut mobil ist und nicht den Sphinkterapparat infiltriert, kann bereits zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung eine therapeutische R0-Exzision mit Sicherheitsabstand von 0,5 cm erwogen werden .		EK	
6.9.	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analrand- oder Analkanalkarzinoms mit Infiltration des Sphinkterapparats oder benachbarter Organe soll lediglich eine bioptische histopathologische Sicherung erfolgen und keine Exzision durchgeführt werden.		EK	
6.10.	Wird eine therapeutische R0-Exzision angestrebt, ist die Dokumentation der Schnittrandfreiheit durch die Pathologie allseits (auch zur Tiefe) erforderlich, und das Präparat soll zur Beurteilbarkeit entsprechend vorbereitet sein, d.h. eine eindeutige Präparatemarkierung enthalten.		EK	

7. Prätherapeutische bildgebende Diagnostik und Staging bei gesichertem Analkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Quellen
7.1.	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analkarzinoms sollen zur Bestimmung der Tumorkategorie nach Möglichkeit noch vor der histopathologischen Sicherung die unter Empfehlung 6.3. empfohlenen klinisch-instrumentellen Untersuchungen erfolgen und deren Ergebnisse entsprechend der Empfehlung 6.4. dokumentiert werden.		EK	
7.2.	Zur Bestimmung der Tumorkategorie soll eine MRT-Untersuchung des Beckens erfolgen. Diese sollte eine multiparametrische MRT, anguliert auf den Analkanal, umfassen.		EK	
7.3.	Zur Bestimmung der Tumorkategorie kann eine anale Endosonographie durchgeführt werden.		EK	
7.4.	Zur Detektion lokoregionärer Lymphknotenmetastasen soll eine MRT des Beckens durchgeführt werden. Ergänzend sollte die Durchführung einer PET/CT* erfolgen. Eine CT des Beckens kann durchgeführt werden. *CAVE: Die PET-Untersuchung ist im Rahmen der Diagnostik bei Analkarzinomen nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).		EK	
7.5.	Bei bildgebendem Verdacht auf eine lokoregionäre Lymphknotenmetastase und geplanter definitiver Radiochemotherapie soll keine histopathologische oder zytopathologische Sicherung der suspekten Lymphknoten erfolgen.		EK	
7.6.	Zur Detektion von Fernmetastasen soll eine CT des Thorax und des Abdomens durchgeführt werden. Alternativ kann die Durchführung einer PET/CT* erwogen werden . *CAVE: Die PET-Untersuchung ist im Rahmen der Diagnostik bei Analkarzinomen nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).		EK	
7.7.	Zur Detektion von Fernmetastasen kann zusätzlich die Durchführung einer Sonographie des Abdomens erwogen werden .		EK	
7.8.	Zur Abklärung des Vorliegens von Sphinkterkontakt vor Durchführung einer therapeutischen Exzision bei Anal <u>kanal</u> karzinomen im Stadium I (T1N0M0) bzw. Anal <u>rand</u> karzinomen im Stadium I (T1N0M0) oder IIA (T2N0M0) soll eine multiparametrische MRT anguliert auf den Analkanal <u>oder</u> eine anale Endosonographie durchgeführt werden.		EK	

8. Sonstige Diagnostik und supportive Maßnahmen vor und während der zielgerichteten Tumorthherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Quellen
8.1.	Bei unbekanntem HIV-Status soll Patient*innen mit Analkarzinom die Durchführung eines HIV-Tests empfohlen werden.		EK	
8.2.	Bei Patient*innen mit Analkarzinom soll eine vollständige klinische Untersuchung der Anogenitalregion erfolgen. Bei Frauen mit Analkarzinom soll eine gynäkologische Untersuchung einschließlich eines Zervixkarzinom-Screenings erfolgen.		EK	
8.3.	Bei Patient*innen mit Analkarzinom soll die Anamnese die Frage nach Nikotingebrauch beinhalten. Raucher*innen sollen ermutigt werden, das Rauchen zu beenden und eine entsprechende Hilfestellung angeboten bekommen.		EK	
8.4.	Bei männlichen Patienten, bei denen ein Kinderwunsch besteht, soll vor Durchführung der kombinierten Radiochemotherapie eine Asservierung von Spermien diskutiert werden. Bei prämenopausalen Patientinnen soll der mögliche Eintritt der Menopause, eine Beeinflussung der Fertilität und Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität besprochen werden.		EK	
8.5.	Bei <u>HIV-positiven Patient*innen mit Analkarzinom</u> sollen hinsichtlich prätherapeutischer und therapeutischer Maßnahmen die Empfehlungen der Deutsch-Österreichischen Leitlinie „Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik, Therapie“ [6, 7] berücksichtigt werden.		EK	
8.6.	Bei <u>iatrogen immunsupprimierten Patient*innen mit Analkarzinom</u> soll eine interdisziplinäre Entscheidung hinsichtlich der Fortführung oder Umstellung des immunsuppressiven Regimes in individualisierter Adaptation getroffen werden.		EK	
8.7.	Bei organtransplantierten Patient*innen sollten dabei insbesondere die folgenden Aspekte berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> - Typ des transplantierten Organs - Zahl der Transplantationen - Inzidenz vorausgegangener Abstoßungen Typ und Dosis bzw. Wirkspiegel der immunsuppressiven Medikation unter Beachtung des Metastasierungsrisikos, des myelodepressiven Nebenwirkungsprofils bei simultaner Gabe von Chemotherapeutika und des infektiologischen Risikos		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Quellen
8.8.	Eine HPV-Impfung <u>mit dem Ziel eines therapeutischen Nutzens im Rahmen der Behandlung des Analkarzinoms</u> soll vor, während oder nach der regulären Behandlung von Patient*innen mit Analkarzinom nicht durchgeführt werden.		EK	
8.9.	Die Indikation zur Stomaanlage vor einer Radiochemotherapie in kurativer Intention soll zurückhaltend gestellt werden.		EK	
8.10.	Patient*innen, bei denen eine Stomaanlage vor Therapiebeginn notwendig ist, sollen im interdisziplinären Tumorboard besprochen werden.		EK	
8.11.	Die Stomaposition soll präoperativ angezeichnet werden.		EK	
8.12.	Unter kombinierter Radiochemotherapie soll bei allen Patient*innen eine regelmäßige Erfassung krankheits- und therapieinduzierter unerwünschter Wirkungen sowie eine gezielte Symptombehandlung durchgeführt werden.		EK	
8.13.	Es sollen Aspekte der Sexualität und ihrer Beeinträchtigung thematisiert werden.		EK	
8.14.	Die gezielte Symptombehandlung bei unerwünschten Wirkungen der zielgerichteten Tumorthherapie soll den Empfehlungen der S3-Leitlinien „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [8] sowie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung“ [9] folgen.		EK	
8.15.	Die psychoonkologische Versorgung von Patient*innen mit Analkarzinom und deren Angehörigen soll ambulant wie stationär den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [10] folgen.		EK	
8.16.	Psychoonkologische Interventionen sollten entsprechend dem individuellen Bedarf in allen Sektoren der Versorgung sowie in allen Phasen der Erkrankung angeboten werden.		EK	
8.17.	Die Erfassung der psychosozialen Belastung und der individuellen psychoonkologischen Behandlungsbedürftigkeit sollte so früh wie möglich und dann wiederholt im Krankheitsverlauf erfolgen.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Quellen
8.18.	Alle Patienten sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderungen des Erkrankungsstatus eines Patienten (z.B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.		EK	
8.19.	Zur Erfassung der psychosozialen Belastung sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden. Als Screeninginstrumente werden zum Beispiel das Distress-Thermometer oder die HADS-D empfohlen.		EK	
8.20.	Bei positivem Screening und/oder Patientenwunsch soll ein diagnostisches Gespräch zur Abklärung psychosozialer Belastungen und psychischer Komorbidität erfolgen.		EK	
8.21.	Eine weiterführende diagnostische Abklärung sollte entsprechend der im Gespräch festgestellten individuellen Probleme im psychischen/sozialen/somatischen Bereich erfolgen.		EK	
8.22.	Die Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen soll entsprechend dem nach den Empfehlungen 8.18 bis 8.22 festgestellten individuellen Bedarf, dem Setting sowie der Krankheitsphase des Patienten (Erstdiagnose, Operation, adjuvante Therapie, rezidivfreie Phase, Rezidivphase, palliative Phase) erfolgen und den Wunsch des Patienten berücksichtigen.		EK	

9. Therapie des Analkarzinoms im Stadium I-III

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Quellen
9.1.	Anal <u>rand</u> karzinome mit einem Durchmesser <2 cm ohne regionale oder Fernmetastasen (<u>Stadium I</u>) sollen unter Berücksichtigung eines adäquaten Sicherheitsabstands (0,5 cm) lokal exzidiert werden.	A	⊕○○○	Chai et al. 2018 [11]; Chakrabarti et al. 2019 [12]; Jelinek et al. 2015 [13];
9.2.	Analk <u>ana</u> karzinome mit einem Durchmesser <2 cm ohne regionale oder Fernmetastasen (<u>Stadium I</u>) sollten mittels primärer kombinierter Radiochemotherapie behandelt werden.	B	⊕○○○	Deshmukh et al. 2018 [14]
9.3.	Alternativ kann bei Analk <u>ana</u> karzinomen mit einem Durchmesser <2 cm ohne regionale oder Fernmetastasen (<u>Stadium I</u>) eine alleinige R0-Exzision erwogen werden .	0	⊕○○○	
9.4.	Zur Behandlung lokalisierter Analk <u>ana</u> karzinome (<u>Stadium I</u>) <u>nach inkompletter Exzision</u> soll eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt werden.	A	Keine vergleichenden Studien vorliegend.	
9.5.	Alternativ kann zur Behandlung lokalisierter Analk <u>ana</u> karzinome (<u>Stadium I</u>) <u>nach inkompletter Exzision</u> eine Nachexzision erwogen werden.	0		
9.6.	Bei <u>älteren oder multimorbiden</u> Patient*innen mit Analk <u>ana</u> karzinom mit einem Durchmesser <2 cm ohne regionale oder Fernmetastasen (<u>Stadium I</u>) kann anstatt einer kombinierten Radiochemotherapie die Durchführung einer alleinigen Radiotherapie erwogen werden .	0	⊕○○○	Buckstein et al. 2018 [15]; De Bari et al. 2015 [16]; Zilli et al. 2012 [17]
9.7.	Analkarzinome der <u>Stadien II-III</u> sollen mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt werden.	A	⊕⊕○○ bis ⊕⊕⊕○	ACT I (Arnott et al. 1996 [18], Northover et al. 2010 [19]) und Bartelink et al. 1997 [20]
9.8.	Alternativ kann bei Anal <u>rand</u> karzinomen im <u>Stadium IIA</u> (T2N0M0) die Durchführung einer alleinigen Exzision mit adäquatem Sicherheitsabstand (0,5 cm) erwogen werden .		EK	
9.9.	Bei Kontraindikationen gegen die Durchführung einer Radiochemotherapie oder Radiotherapie soll die primäre operative Therapie des Analrand- oder Analk <u>ana</u> karzinoms erfolgen.		EK	
9.10.	Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie sollen Analkarzinome der <u>Stadien II-III</u> mit einem Chemotherapie-Regime aus Mitomycin und 5-FU behandelt werden.	A	⊕⊕⊕○ bis ⊕⊕⊕⊕	Flam et al. 1996 [21]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Quellen
9.11.	Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie zur Behandlung von Analkarzinomen der <u>Stadien II-III</u> kann alternativ zu einem Chemotherapie-Regime aus Mitomycin und 5-FU ein Chemotherapie-Regime aus Cisplatin und 5-FU erwogen werden .	0	⊕⊕⊕○ bis ⊕⊕⊕⊕	RTOG 98-11 (Ajani et al. 2008 [22], Gunderson et al. 2012 [23]) und ACT II (James et al. 2013 [24], Glynne-Jones et al. 2014 [25])
9.12.	Im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie mit einem Chemotherapie-Regime aus Mitomycin und 5-FU kann 5-FU durch Capecitabin ersetzt werden.	0	⊕○○○	Goodman et al. 2017 [26], Jones et al. 2018 [27], Meulendijks et al. 2014 [28] und Peixoto et al. 2016 [29]
9.13.	Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie soll keine Induktionschemotherapie durchgeführt werden.	A	⊕⊕⊕○	Peiffert et al. 2012 [30]
9.14.	Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie soll keine Erhaltungchemotherapie durchgeführt werden.	A	⊕⊕⊕○	ACT II (James et al. 2013 [24], Glynne-Jones et al. 2014 [25])
9.15.	Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie soll die Dosis der Radiotherapie nicht mehr als 59,4 Gy betragen.	A	⊕○○○	Prasad et al. 2018 [31]
9.16.	Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie soll die Bestrahlung mittels Intensitäts-modulierter Radiotherapie (IMRT) erfolgen.	A	⊕○○○ bis ⊕⊕⊕○	Rattan et al. 2016 [32], Bryant et al. 2018 [33], Elson et al. 2018 [34], Pollom et al. 2017 [35], Chuong et al. 2013 [36], Koerber et al. 2014 [37] und Koerber et al. 2019 [38], Spencer et al. 2014 [39], Weber et al. 2015 [40])
9.17.	Die Radiotherapie soll im Rahmen der Radiochemotherapie in kontinuierlicher Form, ohne geplante Therapiepausen, erfolgen.	A	⊕○○○	Konski et al. 2008 [41]
9.18.	Im Rahmen der Radiochemotherapie soll ein stadienabhängiger Bestrahlungsboost erfolgen.	A	⊕○○○	Geltzeiler et al. 2014 [42], Budde et al. 2014 [43]

10. Responsebeurteilung nach primärer Radiochemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Quellen
10.1.	Zur Response-Evaluation nach kombinierter Radiochemotherapie soll eine klinische Untersuchung (digital-rektale Untersuchung, Proktoskopie) 11 Wochen, 18 Wochen und 26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie erfolgen.	A	⊕⊕⊕○ bis ⊕⊕⊕⊕	Glynne-Jones et al. 2017 [44]
10.2.	Die Indikation zur Durchführung weiterführender Diagnostik (Gewebeprobe mit histopathologischer Untersuchung, weiterführende Bildgebung) soll bei V.a. residuellen lokalen Tumorbefund (stabiler Befund, reduzierter aber persistierender Lokalbefund) frühestens 26 Wochen nach Beginn der kombinierten Radiochemotherapie gestellt werden.	A	⊕⊕⊕○ bis ⊕⊕⊕⊕	Glynne-Jones et al. 2017 [44]
10.3.	Bei vollständiger klinischer Response soll keine Biopsie zur histopathologischen Bestätigung des Ansprechens erfolgen.		EK	
10.4.	Bei klinisch nachgewiesenem Progress (z.B. Größenprogredienz) des lokalen Tumorbefundes soll die weiterführende Diagnostik bereits vor Ablauf der genannten 26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie erfolgen und ggf. weiterführende therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.		EK	
10.5.	<u>Bei klinisch kompletter Remission 26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie sollte</u> eine MRT des Beckens zur Befundbestätigung und als Ausgangsbefund für die Nachsorge durchgeführt werden.		EK	
10.6.	<u>Bei Verdacht auf Progress sowie bei auffälligen Befunden 26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie soll</u> zur Abklärung und Sicherung eine histopathologische Untersuchung erfolgen, und die weiterführende Bildgebung sollte mittels PET/CT* erfolgen. Zur Beurteilung des auffälligen Lokalbefundes soll , insbesondere in Bezug auf eine mögliche Salvage-Operation, eine MRT des Beckens durchgeführt werden. *CAVE: Die PET-Untersuchung ist im Rahmen der Diagnostik bei Analkarzinomen nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).		EK	

11. Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Quellen
11.1.	Allen Patient*innen mit Analkarzinom soll nach einer Behandlung in kurativer Intention eine protokollgesteuerte Nachsorge angeboten werden, nach Radiochemotherapie in Teams aus der klinischen Onkologie/Radiotherapie und der koloproktologischen Chirurgie/Proktologie.		EK	
11.2.	Die regelmäßige Nachsorge soll nach erfolgreichem Therapieabschluss beginnen. Der erfolgreiche Therapieabschluss wird für verschiedene Patientengruppen wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> • Histopathologisch gesicherte R0-Resektion in kurativer Intention • Feststellung einer vollständigen Remission 26 Wochen nach Beginn einer Radiochemotherapie (siehe Kapitel Response-Beurteilung nach primärer Radiochemotherapie) 		EK	
11.3.	Die Nachsorge sollte über einen Zeitraum von fünf Jahren erfolgen.		EK	
11.4.	Die Nachsorgeuntersuchungen sollen die Anamnese, klinisch-instrumentelle und bildgebende Untersuchungen umfassen; dabei kann das im Hintergrundtext dargestellte, risikoadaptierte Nachsorgeschema (siehe Tabelle 1) angewandt werden.		EK	

Tabelle 1: Nachsorgeuntersuchungen bei Patient*innen mit Analkarzinom nach erfolgreichem Therapieabschluss einer Behandlung in kurativer Intention

Untersuchung	Monate nach erfolgreichem Therapieabschluss													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamnese	X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X
Klinische Untersuchung inkl. inguinaler Palpation und digital-rektaler Untersuchung	X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X
Proktoskopie und ggf. Rektoskopie	X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X
MRT-Becken		(X)		X				X		(X)		(X)		
CT-Thorax und -Abdomen mit Kontrastmittel ⁽¹⁾		X				(X)			(X)					
Optional PET/CT*		(X)				(X)			(X)					

Legende: Untersuchungen in Klammern sind für Patient*innen mit erhöhtem Risiko empfohlen. Dies umfasst alle Patient*innen mit Analkarzinom ab Stadium IIB sowie stadienunabhängig alle HIV-positiven und anderweitig immunkompromittierten Patient*innen. (1) gilt ab Stadium IIA, für Analrandkarzinome nach Radiochemotherapie und für Analkanalkarzinome unabhängig von der primären Therapie. *CAVE: Die PET-Untersuchung ist im Rahmen der Diagnostik bei Analkarzinomen nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).

12. Therapie des residualen oder rezidivierenden Analkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Quellen
12.1.	Bei Residual- oder Rezidivtumor nach primärer Therapie soll die weitere Behandlungsplanung im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards erfolgen.		EK	
12.2.	Bei Residual- oder Rezidivtumor <u>im Bereich des Primarius (anal/perianal) nach primärer Radiochemotherapie</u> ohne Nachweis einer Fernmetastasierung soll in kurativer Intention die chirurgische Resektion durchgeführt werden.		EK	
12.3.	Bei <u>residuellen oder rezidivierenden oder de novo entstandenen lokoregionären Lymphknotenmetastasen (inguinal/iliakal) nach primärer Radiochemotherapie</u> ohne Nachweis einer Fernmetastasierung soll in kurativer Intention die Resektion der betroffenen Lymphknoten evaluiert und nach Möglichkeit durchgeführt werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Quellen
12.4.	Bei <u>Residual- oder Rezidivtumor im Bereich des Primarius und simultanen lokoregionären Lymphknotenmetastasen nach primärer Radiochemotherapie</u> ohne Nachweis einer Fernmetastasierung soll in kurativer Intention die abdominoperineale Rektumexstirpation, ggf. mit erweiterter multiviszeraler Resektion und entsprechender Defektdeckung und die Resektion der betroffenen Lymphknoten evaluiert und nach Möglichkeit durchgeführt werden.		EK	
12.5.	Patient*innen mit nicht R0-resektablem Residual- oder Rezidivtumor <u>nach primärer Radiochemotherapie</u> soll ein individuelles palliatives Therapiekonzept angeboten werden.		EK	
12.6.	Patient*innen mit lokoregionärem Rezidivtumor <u>nach primärer chirurgischer Resektion</u> sollen wie therapie-naive Patient*innen mit Analkarzinom behandelt werden.		EK	

13. Therapie des metastasierten Analkarzinoms (Stadium IV)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Quellen
13.1.	Bei metastasiertem Analkarzinom im Stadium IV (Fernmetastasen) soll die weitere Behandlungsplanung im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards erfolgen.		EK	
13.2.	Bei metastasiertem Analkarzinom im Stadium IV (Fernmetastasen) kann eine Platin-basierte Chemotherapie erwogen werden .		EK	
13.3.	Bei <u>synchron</u> metastasiertem Analkarzinom im Stadium IV (Fernmetastasen) kann in Abhängigkeit von der Tumorlast und Symptomatik eine additive lokale Therapie für den Primärtumor erwogen werden .		EK	
13.4.	Bei oligometastasiertem Analkarzinom kann die lokale Behandlung von Metastasen im Rahmen eines multimodalen Vorgehens erwogen werden .		EK	

14. Palliativversorgung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
14.1.	Die allgemeine und spezialisierte Palliativversorgung von Patient*innen mit Analkarzinom soll nach den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ [9] erfolgen.			EK
14.2.	Die Nicht-Heilbarkeit bleibt eine prognostische Einschätzung, die individuell festzustellen ist. Beim Analkarzinom machen die folgenden Situationen das Vorliegen von Nicht-Heilbarkeit wahrscheinlich: <ul style="list-style-type: none"> • Stadium IV (ggf. mit Ausnahme von synchron oligometastasiertem, primär kurativ zu behandelndem Analkarzinom) • Progress oder Rezidiv <u>nach</u> Salvage-Rektumexstirpation • Progress oder Rezidiv <u>nach</u> inguinaler Lymphknotenresektion oder -dissektion 			EK
14.3.	Alle Patienten mit einem Analkarzinom sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z.B. durch Auslage von Flyern) haben.			EK
14.4.	Allen Patienten soll nach der Diagnose eines nicht-heilbaren Analkarzinoms Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	A	1-	<i>Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie Palliativmedizin, Langversion 2.1, Januar 2020, Kapitel 5.3.1, Evidenzbasierte Empfehlung 5.2</i>
14.5.	Die allgemeine Palliativversorgung eines Patienten mit einem nicht-heilbaren Analkarzinom soll folgende Aufgabenfelder beinhalten: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von Symptomen und Begleitung bei Problemen niedriger bis mittlerer Komplexität in allen vier Dimensionen (physisch, psychisch, sozial und spirituell) • Kommunikation • Therapiezielfindung • Koordination der Versorgung • Einbeziehung von spezialisierter Palliativversorgung (SPV), wenn indiziert 			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
14.6.	Patienten soll nach der Diagnose eines nicht-heilbaren Analkarzinoms ein Bedarfsassessment durch ein spezialisiertes Palliativversorgungsteam (SPV-Team) angeboten werden.	A	3	<i>Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie Palliativmedizin, Langversion 2.1, Januar 2020, Kapitel 5.4, Evidenzbasierte Empfehlung 5.8</i>
14.7.	Patienten mit einem nicht-heilbaren Analkarzinom und einer hohen Komplexität ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten.	A	3	<i>Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie Palliativmedizin, Langversion 2.1, Januar 2020, Kapitel 5.4, Evidenzbasierte Empfehlung 5.9</i>

15. Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Quellen
15.1.	<p>Allen Patient*innen mit einem Analkarzinom soll noch vor Abschluss der operativen und / oder strahlentherapeutischen Maßnahmen eine onkologische Rehabilitation als Anschlussrehabilitation (AHB) angeboten werden. Eine Chemotherapie muss zum Beginn der AHB nicht abgeschlossen sein, sondern kann während der Rehabilitation fortgesetzt werden. Eine Ausnahme hierzu stellen Patient*innen mit Analkarzinom dar, welche mittels lokaler Exzision im Gesunden kurativ behandelt wurden, diesen kann eine onkologische Rehabilitation als Anschlussrehabilitation angeboten werden.</p>		EK	
15.2.	<p>In der onkologischen Rehabilitation von Patient*innen mit Analkarzinom sollen die folgenden Inhalte erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung aller wichtigen Daten zur Erkrankung und Begleiterkrankungen sowie zu den durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen • Diagnostik der Funktionsstörungen (nach ICF) • Fortführung und Optimierung der medikamentösen Therapie der Grund- und Begleiterkrankungen, ggf. Fortsetzung auch der medikamentösen Tumortherapie • Training von Restfunktionen, Ausbildung von Kompensationsfähigkeiten • Information über die Erkrankung sowie die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen • Hilfe bei der Krankheitsverarbeitung • Beratung und auf Wunsch Kontaktaufnahme zu bestehenden ambulanten Netzwerken (Sozialsprengel, Selbsthilfegruppen, Pflegeinstitutionen, etc.) • Verhaltensmodifikation hin zur gesunden Lebensweise • Sozialmedizinische Beurteilung • Beratung in Hinblick auf berufliche Tätigkeit • Planung der Nachsorge 		EK	

16. Anlagen

16.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

16.1.1. 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.*

16.1.2. 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 2: 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.

16.1.3. 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 3: 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>
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>

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger*in
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	Prof. 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>
Deutsche Krebsgesellschaft – AG Radiologische Onkologie	Prof. Dr. med. Claus Rödel <i>Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt</i>

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

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger*in
	Dr. Christine Maurus (<i>Stellvertr.</i>) <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 (DEGAM) und das Robert Koch-Institut (RKI) für den Leitlinienprozess angeschrieben, die jedoch keine Vertreter*innen benannt haben.

16.1.4. 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 Selbsthilfevereinigung, 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 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.

16.1.5. Weitere Beteiligte

In der Arbeitsgruppe „prätherapeutische Maßnahmen“ wurde Frau PD Dr. Claudia Bösmüller (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, MSc., 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)

16.2. Methodische Erläuterungen

16.2.1. Schema der Evidenzklassifikation

Im Rahmen des GRADE-Verfahrens 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 4) dargestellte Klassifikationssystem nach GRADE verwendet. Die Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer [45] erfolgte aufgrund der Bewertung verschiedener Faktoren (Risk of Bias [46], Präzision [47], Konsistenz [48], Direktheit [49], Publikationsbias [50]). Details zur angewandten Methodik der Bewertung und den Ergebnissen der systematischen Evidenzarbeit finden sich im separat verfügbaren Evidenzbericht.

Tabelle 4: Vertrauen in die Effektschätzer nach GRADE (modifiziert nach Balshem et al. [45] und Meerpohl et al. [51])

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 Endpunkte unterschiedlich bewertet werden.

16.2.2. Formulierung der Empfehlungen und Konsensusfindung

16.2.2.1. 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 5), 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 [52, 53]. Es wird eine einheitliche Wortwahl und Symbolik zur Repräsentation der Empfehlungsstärken verwendet.

Tabelle 5: Verwendete Empfehlungsgrade und ihre Interpretation, modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et al. [53] und AWMF-Regelwerk Leitlinien [54]

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 den möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen der individuellen Patient*innen widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.
Empfehlung offen / keine Empfehlung	„... kann erwogen werden ...“	0	Zurzeit 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.

16.2.2.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

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 Evidenzauflösung abgeleiteten Effekte und an der Variabilität von Werten und Präferenzen auf Seiten der Patient*innen. Des Weiteren zu berücksichtigen sind gesundheitsökonomische Aspekte. Die Richtung und Stärke einer Empfehlung spiegelt wider, wie stark das Vertrauen darin ist, dass die erwünschten Effekte einer Intervention die unerwünschten Effekte überwiegen [52, 55]. 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, impliziert dies, 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 der individuellen 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 [56, 57]. Diese finden sich im Evidenzbericht.

16.2.2.3. 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 Konsensfindung erfolgte bei evidenzbasierten Fragen zunächst eine Darlegung der Evidenzlage (Dr. med. Ricardo N. Werner), 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. rer. medic. Susanne Blödt, MScPH (AWMF) und Dr. med. Markus Follmann, MPH, MSc (Deutsche Krebsgesellschaft).

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

Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke nach AWMF-Regelwerk Leitlinien [54]

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

16.2.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

16.2.4. Expertenkonsens (EK)

Statements / Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 5.

17. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nachsorgeuntersuchungen bei Patient*innen mit Analkarzinom nach erfolgreichem Therapieabschluss einer Behandlung in kurativer Intention	23
Tabelle 2: Methodische Koordination und Redaktion	28
Tabelle 3: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatsträger*innen.....	29
Tabelle 4: Vertrauen in die Effektschätzer nach GRADE (modifiziert nach Balshem et al. [45] und Meerpohl et al. [51]).....	34
Tabelle 5: Verwendete Empfehlungsgrade und ihre Interpretation, modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et al. [53] und AWMF-Regelwerk Leitlinien [54].....	35
Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke nach AWMF-Regelwerk Leitlinien [54].....	37

18. Literatur

1. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. 2017, USA, New York: Springer International Publishing.
2. Benson, A.B., 3rd, et al., *Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2018. **16**(7): p. 449-54.
3. Geh, I., et al., *Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Anal Cancer*. Colorectal Dis, 2017. **19 Suppl 1**: p. 82-97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632308>
4. Glynne-Jones, R., et al., *Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2014. **25 Suppl 3**: p. iii10-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25001200>
5. Moureau-Zabotto, L., et al., *Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP)*. Dig Liver Dis, 2017. **49**(8): p. 831-840. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28610905>
6. Esser, S., et al., *German-Austrian guidelines on anal dysplasia and anal cancer in HIV-positive individuals: prevention, diagnosis, and treatment*. J Dtsch Dermatol Ges, 2015. **13**(12): p. 1302-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26612810>
7. AWMF - Association of Scientific Medical Societies. *Anale Dysplasien und Analkarzinom bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik und Therapie. S2k-LL (DAIG)*. [Guideline] 2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-007.html>.
8. AWMF - Association of Scientific Medical Societies. *Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen*. 2017 20 November 2019; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLI_S3_Supportiv_2017-05.pdf.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF),. *S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.1 - Januar 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL*. 2020 14.02.2018; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLI_S3_Palliativmedizin_2019-09.pdf.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF),. *S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Version 1.1 - Januar 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL*. 2014 06.08.2019; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OLI_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf.
11. Chai, C.Y., et al., *Management of Stage I Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal*. JAMA Surg, 2018. **153**(3): p. 209-215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29049547>
12. Chakrabarti, S., et al., *Local excision for patients with stage I anal canal squamous cell carcinoma can be curative*. J Gastrointest Oncol, 2019. **10**(2): p. 171-178. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31032082>
13. Jelinek, S.K., et al., *Anal superficially invasive squamous cell carcinoma (SISCCA) treatments and outcomes*. Sexual Health, 2015. **12** (1): p. 82.
14. Deshmukh, A.A., et al., *Clinical and Economic Evaluation of Treatment Strategies for T1N0 Anal Canal Cancer*. Am J Clin Oncol, 2018. **41**(7): p. 626-631. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27755059>
15. Buckstein, M., et al., *A Population-Based Cohort Analysis of Chemoradiation Versus Radiation Alone for Definitive Treatment of Stage I Anal Cancer in Older Patients*. Dis Colon Rectum, 2018. **61**(7): p. 787-794. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29771796>
16. De Bari, B., et al., *Could concomitant radio-chemotherapy improve the outcomes of early-stage node negative anal canal patients? A retrospective analysis of 122 patients*. Cancer Investigation, 2015. **33**(4): p. 114-20. <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/07357907.2014.1001898?needAccess=true>
17. Zilli, T., et al., *Node-negative T1-T2 anal cancer: radiotherapy alone or concomitant chemoradiotherapy?* Radiother Oncol, 2012. **102**(1): p. 62-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21993403>
18. Arnott, S.J., et al., *Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin*. Lancet, 1996. **348**(9034): p. 1049-1054.
19. Northover, J., et al., *Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I)*. Br J Cancer, 2010. **102**(7): p. 1123-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354531>
20. Bartelink, H., et al., *Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and*

- Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol*, 1997. 15(5): p. 2040-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164216>
21. Flam, M., et al., *Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study.* *J Clin Oncol*, 1996. 14(9): p. 2527-39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823332>
 22. Ajani, J.A., et al., *Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial.* *JAMA*, 2008. 299(16): p. 1914-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18430910>
 23. Gunderson, L.L., et al., *Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin.* *J Clin Oncol*, 2012. 30(35): p. 4344-51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150707>
 24. James, R.D., et al., *Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2x2 factorial trial.* *The Lancet Oncology*, 2013. 14(6): p. 516-524. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00864066/full>
 25. Glynn-Jones, R., et al., *Tumour- and treatment-related colostomy rates following mitomycin C or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy in squamous cell carcinoma of the anus in the ACT II trial.* *Ann Oncol*, 2014. 25(8): p. 1616-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24827136>
 26. Goodman, K.A., et al., *Capecitabine With Mitomycin Reduces Acute Hematologic Toxicity and Treatment Delays in Patients Undergoing Definitive Chemoradiation Using Intensity Modulated Radiation Therapy for Anal Cancer.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 98(5): p. 1087-1095. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28721892>
 27. Jones, C.M., et al., *Toxicity, Tolerability, and Compliance of Concurrent Capecitabine or 5-Fluorouracil in Radical Management of Anal Cancer With Single-dose Mitomycin-C and Intensity Modulated Radiation Therapy: Evaluation of a National Cohort.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. 101(5): p. 1202-1211. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29859793>
 28. Meulendijks, D., et al., *Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option.* *Br J Cancer*, 2014. 111(9): p. 1726-33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167226>
 29. Peixoto, R.D., et al., *A comparison between 5-fluorouracil/mitomycin and capecitabine/mitomycin in combination with radiation for anal cancer.* *J Gastrointest Oncol*, 2016. 7(4): p. 665-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27563458>
 30. Peiffert, D., et al., *Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial.* *J Clin Oncol*, 2012. 30(16): p. 1941-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529257>
 31. Prasad, R.N., J. Elson, and J. Kharofa, *The effect of dose escalation for large squamous cell carcinomas of the anal canal.* *Clin Transl Oncol*, 2018. 20(10): p. 1314-1320. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29623585>
 32. Rattan, R., et al., *Comparison of bone marrow sparing intensity modulated radiotherapy (IMRT) and three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) in carcinoma of anal canal: a prospective study.* *Ann Transl Med*, 2016. 4(4): p. 70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27004217>
 33. Bryant, A.K., et al., *Intensity Modulated Radiation Therapy Versus Conventional Radiation for Anal Cancer in the Veterans Affairs System.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. 102(1): p. 109-115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30102186>
 34. Elson, J.K., L.A. Kachnic, and J.R. Kharofa, *Intensity-modulated radiotherapy improves survival and reduces treatment time in squamous cell carcinoma of the anus: A National Cancer Data Base study.* *Cancer*, 2018. 124(22): p. 4383-4392. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30329160>
 35. Pollom, E.L., et al., *The Impact of Intensity Modulated Radiation Therapy on Hospitalization Outcomes in the SEER-Medicare Population With Anal Squamous Cell Carcinoma.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 98(1): p. 177-185. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258896>
 36. Chuong, M.D., et al., *Intensity-Modulated Radiation Therapy vs. 3D Conformal Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal.* *Gastrointest Cancer Res*, 2013. 6(2): p. 39-45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23745158>
 37. Koerber, S.A., et al., *Efficacy and toxicity of chemoradiation in patients with anal cancer--a retrospective analysis.* *Radiat Oncol*, 2014. 9: p. 113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24886574>

38. Koerber, S.A., et al., *Chemoradiation in female patients with anal cancer: Patient-reported outcome of acute and chronic side effects*. *Tumori*, 2019. **105**(2): p. 174-180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30484384>
39. Spencer, C.R., et al., *Outcomes After IMRT Compared to 3DCRT for Squamous Cell Carcinoma of the Anus*. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 2014. **90**(1): p. S400-S401. [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(14\)01929-4/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(14)01929-4/fulltext)
40. Weber, H.E., et al., *Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. 3-dimensional conformal radiotherapy for primary chemoradiotherapy of anal carcinoma: Effects on treatment-related side effects and survival*. *Strahlenther Onkol*, 2015. **191**(11): p. 827-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26050046>
41. Konski, A., et al., *Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: update of RTOG 92-08*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **72**(1): p. 114-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472363>
42. Geltzeiler, C.B., et al., *Chemoradiotherapy with a radiation boost for anal cancer decreases the risk for salvage abdominoperineal resection: analysis from the national cancer data base*. *Ann Surg Oncol*, 2014. **21**(11): p. 3616-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24943237>
43. Budde, C.N., et al., *Boost radiation treatment for anal cancer decreases the risk for lifetime colostomy: Analysis from the national cancer data base (NCDB)*. *Annals of Surgical Oncology*, 2014. **1**: p. S76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24943237/>
44. Glynne-Jones, R., et al., *Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(3): p. 347-356. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209296>
45. 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>
46. 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>
47. 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>
48. 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>
49. 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>
50. 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>
51. 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>
52. 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>
53. 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>
54. 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.
55. 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>
56. 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>
57. 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>

Erstveröffentlichung:	12/2002
Überarbeitung von:	10/2020
Nächste Überprüfung geplant:	10/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online