

Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei Peritonealkarzinose

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 74
ISSN online: 1998-0469

Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei Peritonealkarzinose

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2014

Projektteam

Projektleitung: Dr.ⁱⁿrer.nat. Agnes Kisser

Projektbearbeitung: Dr.ⁱⁿrer.nat. Agnes Kisser
Dr.med. Andreas Kirisits

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: Prof. Dr.med. Uwe Wagner, Universitätsklinikum Gießen und Marburg – Standort Marburg
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Marburg, Deutschland

Interne Begutachtung: PDⁱⁿ, Dr.ⁱⁿ phil. Claudia Wild

Korrespondenz

Agnes Kisser, agnes.kisser@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Kisser A., Kirisits A. Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei Peritonealkarzinose solider abdominaler Tumore. Decision Support Dokument Nr. 74; 2013. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/themen/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisonsgasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“, zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 74

ISSN-online: 1998-0469

© 2014 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Summary.....	6
1 Technologie/Verfahren	7
1.1 Hintergrund	7
1.1.1 Peritonealkarzinose bei kolorektalem Karzinom	7
1.1.2 Peritonealkarzinose bei Ovarialkarzinom.....	8
1.1.3 Peritonealkarzinose bei Magenkarzinom.....	8
1.1.4 Nicht eingeschlossene Indikationen.....	9
1.2 Beschreibung der Leistung.....	9
1.2.1 Technischer Ablauf.....	10
1.2.2 Infrastrukturelle Voraussetzungen und Personalaufwand	11
1.3 Therapeutisches Ziel.....	11
2 Methode	13
2.1 Fragestellung	13
2.2 Einschlusskriterien.....	13
2.3 Literatursuche.....	14
2.3.1 Systematische Literatursuche	14
2.3.2 Suche nach Hintergrundliteratur	14
2.4 Literaturauswahl	15
3 Ergebnisse.....	17
3.1 Wirksamkeit.....	23
3.1.1 PK kolorektalen Ursprungs.....	23
3.1.2 PK des Ovarialkarzinoms.....	24
3.1.3 PK des Magenkarzinoms.....	24
3.2 Sicherheit	25
4 Qualität der Evidenz.....	27
5 Diskussion	31
5.1 PK kolorektalen Ursprungs.....	31
5.2 PK des Ovarialkarzinoms	32
5.3 PK des Magenkarzinoms.....	32
5.4 Sicherheit	33
6 Empfehlung.....	35
6.1 PK kolorektalen Ursprungs.....	35
6.2 PK des Ovarialkarzinoms	35
6.3 PK des Magenkarzinoms.....	36
7 Literaturverzeichnis	37
Anhang	43
Suchstrategien.....	43
Einzelstudienübersicht.....	46
AMSTAR Bewertung der eingeschlossenen Reviews.....	49
Ausgeschlossene Volltexte.....	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)	15
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.2-1: Übersicht der Variablen bei HIPEC Protokollen	10
Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien	13
Tabelle 2.4-1: Hypertherme intraperitoneale chemotherapie: Charakteristika und Ergebnisse der systematischen Reviews	18
Tabelle 2.4-2: Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie: Charakteristika und Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien	21
Tabelle 3.2-1: Evidenzprofil: Wirksamkeit und Sicherheit von CRS+HIPEC bei PatientInnen mit Peritonealkarzinose	28
Tabelle 5.4-1: Übersicht: Registrierte Randomisierte Kontrollierte Studien zu CRS+HIPEC	34
Tabelle 6.1-1: Empfehlung auf Basis der Evidenzlage: CRS+HIPEC bei PK kolorektalen Ursprungs.....	35
Tabelle A-1: Übersicht der in den Reviews inkludierten Einzelstudien	46
Tabelle A-2: Qualitätsprüfung der systematischen Reviews nach AMSTAR.....	49
Tabelle A-3: Ausgeschlossene Volltexte – Begründung und Referenzen	51

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Peritonealkarzinose (PK) infolge der lokalen Metastasierung von Tumoren des Bauchraums spricht nur unzureichend auf die Behandlung mit systemischer Chemotherapie (SC) an. Bei Erstuntersuchung des Bauchraums ist eine peritoneale Metastasierung bereits bei 7 % der PatientInnen mit Kolorektalkarzinom, 75 % jener mit Ovarialkarzinom und 50 % jener mit Magenkarzinom vorhanden. Eine alternative Behandlungsmethode stellt die zytoreduktive Chirurgie (CRS) gefolgt von einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) unmittelbar im Anschluss an die Operation dar. In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit untersuchten wir die Wirksamkeit und Sicherheit der CRS+HIPEC im Vergleich zur Standardintervention bei PK des Kolorektalkarzinoms, Ovarialkarzinoms und Magenkarzinoms.

Methode

Wir führten eine systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien bis Januar 2014 in den Medline, Embase, CRD Datenbanken und der Cochrane Library durch, die durch eine Handsuche in den Referenzen ausgewählter Texte ergänzt wurde. Zwei ReviewerInnen führten unabhängig voneinander die Literatursuche, Datenextraktion und die kritische Bewertung der Studien durch. Alle Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Die Qualität der Evidenz wurde nach GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bewertet.

Ergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden insgesamt 8 systematische Reviews und drei Publikationen zu zwei randomisierten kontrollierten Studien ausgewertet. Das Evidenzlevel der Studien war moderat bis niedrig. Die vorhandene Evidenz deutet darauf hin, dass die CRS+HIPEC mit einem verlängerten medianen Überleben bei PK des Kolorektalkarzinoms und Magenkarzinoms und einer im zur CRS alleine vergleichbaren Mortalität und Morbidität einhergeht. Die RCTs haben jedoch eine kleine Studiengröße und weisen einige Limitationen auf. Zur PK des Ovarialkarzinoms ist die vorhandene Evidenz derzeit nicht ausreichend.

Schlussfolgerung und Empfehlung

Die Aufnahme der CRS+HIPEC in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen. Eine neuerliche Evaluierung wird 2016 vorgeschlagen, wenn die Ergebnisse der derzeit registrierten Phase III Studien voraussichtlich vorliegen.

**Peritonealkarzinose:
schlechtes Ansprechen
auf SC
Wirksamkeit und
Sicherheit der
CRS+HIPEC im
Vergleich zur
Standardbehandlung**

**PK des Kolorektal-,
Ovarial-,
Magenkarzinoms**

**systematische
Literaturrecherche**

SCOPUS-Handsuche

**GRADE-Beurteilung der
Qualität der Evidenz**

**8 systematische
Reviews, 2 RCTs**

**möglicherweise
verbessertes
Gesamtüberleben mit
CRS+HIPEC bei PK des
Kolorektal- und
Magenkarzinoms**

**derzeit noch keine
Aufnahme
neuerliche Evaluierung
2016**

Summary

PC: poor response to systemic chemotherapy

review of efficacy and safety of CRS+HIPEC compared to standard treatment

PC of colorectal, ovarian and gastric origin

systematic literature search

SCOPUS handsearch

rating of evidence according to GRADE

8 systematic reviews, 2 RCTs

possibly improved survival for PC of colorectal and gastric cancer

no inclusion at present

re-evaluation 2016 using results of ongoing studies

Background and research question

Peritoneal carcinomatosis (PC) arising from local spread of abdominal tumours is poorly responsive to systemic chemotherapy. At abdominal exploration 7 % of patients with colorectal carcinoma, 75 % of patients with ovarian tumours and 50 % of patients with gastric carcinoma already present with peritoneal metastasis. Cytoreductive surgery (CRS) followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is a proposed treatment alternative for those patients. We reviewed current evidence on efficacy and safety of CRS+HIPEC compared to standard treatment of PC of colorectal, ovarian and gastric cancer origin.

Methods

A systematic literature search of relevant studies up to January 2014 was conducted in the Medline, Embase, CRD databases and the Cochrane Library and complemented by a hand search in the references. Two reviewers independently carried out the literature selection, data extraction and study appraisal. All noticed discrepancies were discussed and settled through consensus discussion. Quality and strength of evidence was rated according to GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Results

Two randomised controlled trials and eight systematic reviews were evaluated. The level of evidence was moderate to low. The current evidence suggests that cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy is associated with an improved survival for PC from colorectal and gastric carcinoma with comparable morbidity to CRS alone. The two RCTs are however small and have several limitations. There is not sufficient evidence for PC of ovarian origin.

Conclusion and recommendation

At present, we recommend against the inclusion of CRS+HIPEC in the BMG catalogue of procedures and suggest a re-evaluation in 2016 based on the results of currently ongoing Phase III studies.

1 Technologie/Verfahren

1.1 Hintergrund

Peritonealkarzinose (PK, Bauchfellmetastasierung) bezeichnet den flächigen Befall des Bauchfells (Peritoneums) mit bösartigen Tumorzellen. Die PK kann primär, jedoch wesentlich häufiger sekundär durch die Aussaat von Tochtergeschwülsten eines Primärtumors in den Bauchraum entstehen. Zu den am häufigsten ins Bauchfell metastasierenden soliden Tumoren gehören die gastrointestinalen Tumore (Kolorektales Karzinom, Magenkarzinom, Dünndarmtumore) und das Ovarialkarzinom. Die Metastasen können einerseits intrinsisch durch invasives Tumorwachstum durch die Organwand hindurch, aber auch iatrogen durch Verschleppung von Tumorzellen in den Bauchraum während eines chirurgischen Eingriffs entstehen. Die peritoneale Metastasierung stellt aufgrund der Schutzfunktion der Peritoneum-Plasma-Barriere zunächst nur eine lokoregionale Erkrankung dar, die nicht notwendigerweise mit einer systemischen Metastasierung einhergeht [1]. Die peritonealen Metastasen sind in schlecht durchbluteten, intraperitonealen Verwachsungen lokalisiert. Dadurch erklärt sich teilweise, warum systemische Chemotherapie alleine wenig wirksam für die Therapie der PK ist [2]. Peritoneale Metastasen können malignen Aszites (krankhafte Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle) und funktionelle Beeinträchtigungen wie Darmverschluss oder Nierenstau verursachen und dadurch starke Schmerzen und Anorexie auslösen [3].

Die Einschätzung des Ausmaßes der Peritonealkarzinose erfolgt intraoperativ – über bildgebende Verfahren ist dies nur eingeschränkt erhebbar. Als ein internationaler Standard wird der Peritoneal Cancer Index (PCI) verwendet [4]. Zur Bestimmung des PCI wird die Bauchhöhle in 9 Segmente sowie der Dünndarm in 4 Abschnitte unterteilt. In jeder dieser 13 Regionen (0-12) werden je nach Größe der vorhandenen Tumorknoten 0-3 Punkte vergeben: dies ergibt einen Gesamtscore zwischen 0 und 39. Mit steigendem PCI verschlechtert sich im Allgemeinen die Prognose für die PatientInnen. Zusätzlich muss jedoch die Resektabilität der Tumorknoten gemäß ihrer Lokalisation im Peritonealraum in der Prognose berücksichtigt werden.

1.1.1 Peritonealkarzinose bei kolorektalem Karzinom

Etwa 4.500 Personen erkranken in Österreich jährlich an einem Karzinom des Dick- oder Enddarms [5], wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen (35,2 bzw. 20,2 pro 100.000 Männer resp. Frauen¹, Statistik Austria). Der Altersgipfel liegt in Österreich bei Männern zwischen dem 65. und 74. und bei Frauen im 75. Lebensjahr und darüber [6]. In etwa 7 % der PatientInnen mit kolorektalem Karzinom (KRK) werden peritoneale Metastasen bei der ersten Untersuchung des Bauchraums gefunden, mit prozentualer Zunahme im Follow-Up nach Operation (4 % bis 19 %) und schließlich bei bis zu 44 % bei PatientInnen mit rezidivierendem KRK [7].

Peritonealkarzinose:
flächiger Befall des
Bauchfells mit
bösartigen Tumorzellen

sekundäre Entstehung
durch lokal
metastasierende
abdominale Tumore

zunächst lokoregionale
Erkrankung

**Peritoneal Cancer Index
(PCI): Standard zur
Einschätzung des
Ausmaßes der PK**

Kolorektalkarzinom:

Inzidenz
~4.500 Fälle/Jahr

**7 % mit PK bei
Erstuntersuchung des
Bauchraums**

¹ Altersstandardisierte Raten

<p>Standardbehandlung: systemische Chemotherapie +/- palliative Chirurgie</p> <p>AWMF S3 Leitlinie 2013: „Kann“ Empfehlung für CRS+HIPEC, NICE 2013: nur unter spezifischen Auflagen</p>	<p>Derzeitige Standardbehandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms ist die systemische Chemo(immun)therapie und/oder die chirurgische Therapie zur Palliation bestimmter Komplikationen wie des Darmverschlusses [8].</p> <p>Die zytoreduktive Chirurgie (CRS) gefolgt von einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) wurde 2013 in die AWMF S3-Leitlinie zum Kolorektalen Karzinom mit Empfehlungsgrad 0 („Kann“) als Therapieoption bei PatientInnen mit einer isolierten und limitierten Peritonealkarzinose bevorzugt im Rahmen von Studien aufgenommen [8]. Die NICE Clinical Commissioning Policy: Cytoreductive Surgery for Peritoneal Carcinomatosis von April 2013 gibt vor, dass zytoreduktive Chirurgie gefolgt von HIPEC bei PatientInnen mit Peritonealkarzinose kolorektalen oder appendizitischen Ursprungs nur unter spezifischen Auflagen zu klinischer Überwachung („governance“), informierter Einwilligung („informed consent“) und Audit oder im Rahmen von Studien durchgeführt wird [9, 10].</p>
--	--

1.1.2 Peritonealkarzinose bei Ovarialkarzinom

<p>Ovarialkarzinom:</p> <p>Inzidenz: 646 Neuerkrankungen in Ö 2011</p> <p>75 % mit PK bei Erstuntersuchung der Bauchhöhle</p> <p>therapeutischer Goldstandard: zytoreduktive Chirurgie gefolgt von systemischer Chemotherapie</p>	<p>Bei Eierstockkrebs ist aufgrund der späten Diagnose bei der explorativen Untersuchung der Bauchhöhle eine peritoneale Metastasierung bereits in rund 75 % der Patientinnen vorhanden [11], wodurch diese Krebsart trotz ihrer niedrigeren Inzidenz von jährlich 646 Neuerkrankungen in Österreich (9 von 100.000 Frauen¹) und 486 Todesfällen (5 von 100.000¹) [5] eine der wichtigsten PatientInnengruppen mit Peritonealkarzinose darstellt. Die Inzidenz steigt ab dem 40. Lebensjahr stark an und der Altersgipfel liegt bei 55-60 Jahren. Eine wesentliche Eigenschaft ist, dass das Ovarialkarzinom zwar mit hoher Häufigkeit ins Peritoneum metastasiert, die Metastasen aber meist auf das Mesothelium beschränkt bleiben und so gut wie nie in tiefere Gewebeschichten eindringen [11]. Als therapeutischer Goldstandard ist derzeit die zytoreduktive Chirurgie mit anschließender systemischer Chemotherapie anzusehen. Bei optimaler Zytoreduktion liegt die mediane Überlebenszeit von Patientinnen mit Stage III oder IV Tumoren bei 39 Monaten, ohne Chirurgie bei 17 Monaten [12]. Die CRS+HIPEC wird bei Ovarialkarzinom außerhalb von klinischen Studien derzeit nicht empfohlen [13, 14].</p>
---	---

1.1.3 Peritonealkarzinose bei Magenkarzinom

<p>Magenkarzinom:</p> <p>Inzidenz: 1.296 Neuerkrankungen in Ö, 2011</p> <p>50 % mit PK bei Erstuntersuchung des Bauchraumes</p>	<p>In Österreich erkrankten im Jahr 2011 1.296 Personen neu an einem Magenkarzinom (7,8 von 100.000 Personen¹); 906 PatientInnen starben im selben Jahr (5,0 von 100.000¹) [5]. Auch beim Magenkrebs präsentieren sich bis zu 50 % der Fälle bei abdomineller Untersuchung bereits mit PK [1]. Die betroffenen PatientInnen haben eine extrem schlechte Prognose mit einer geschätzten medianen Lebenserwartung von vier Monaten bei <i>best supportive care</i> (supportive Behandlungsmaßnahmen) und 7-10 Monaten bei aggressiver systemischer Chemo(immun)therapie [15]. Die CRS+HIPEC wird bei Peritonealkarzinose des Magenkarzinoms außerhalb von klinischen Studien derzeit nicht empfohlen [16].</p>
---	--

1.1.4 Nicht eingeschlossene Indikationen

Eine Sonderform der PK stellt das Pseudomyxoma peritonei (PMP) dar, das üblicherweise aus einer Mukozele oder muzinösen Neoplasie der Appendix vermiformis, seltener im Rahmen muzinöser Karzinome anderer Organe, entsteht und durch eine massive zellarme Gallertbildung im Bauchraum gekennzeichnet ist [17]. Das PMP hat eine geschätzte Inzidenz von 1-2 Fällen pro 1 Mio. Personen [18]. Ebenso selten treten primäre peritoneale Neoplasmen (Bauchfellkrebs) auf, die direkt durch maligne Entartung des Peritoneums entstehen. Dazu zählen die peritonealen Mesotheliome, die nach Asbestexposition entstehen können (0,5 bis 3 Fälle pro 1 Mio. Männern und 0,2 bis 2 Fälle pro 1 Mio. Frauen) und die primären peritonealen Karzinome (7 Fälle pro 1 Mio.) [19]. PMP und primäre peritoneale Neoplasmen sind aufgrund ihrer niedrigen Inzidenz sowie der Unterschiede in Ätiologie, Prognose und Therapie *nicht* Teil dieses Reviews.

Ebenfalls nicht Gegenstand dieses Reviews ist der Einsatz der HIPEC nach zytoreduktiver Chirurgie zur Prävention peritonealer Rezidive.

nicht eingeschlossen:

Einsatz von CRS+ HIPEC zur Behandlung von Pseudomyxoma peritonei, primären peritonealen Neoplasmen

Einsatz der HIPEC nach CRS zur Prävention peritonealer Rezidive

1.2 Beschreibung der Leistung

Die *Hypertherme IntraPERitoneale Chemotherapie* (HIPEC) bezeichnet die Perfusion der Bauchhöhle mit erhitzten chemotherapeutischen Wirkstoffen zur Behandlung der Gewebeflächen des Peritoneums. Andere, nicht mehr gebräuchliche, Bezeichnungen hierfür sind intraperitoneale hypertherme Chemotherapie (IPHC), kontinuierliche hypertherme peritoneale Perfusionschemotherapie (CHPCC oder CHPP) und hypertherme intraoperative intraperitoneale Chemotherapie (HIIC). Zur Therapie einer sekundären Peritonealkarzinose wird die HIPEC nur im Anschluss an eine aufwändige zytoreduktive Operation (Peritonektomie in Kombination mit unterschiedlich ausgedehnten multiviszeralen Resektionen) mit dem Ziel einer Reduktion der peritonealen Tumoren auf minimale (kleiner als 2,5 mm) oder mikroskopische Reste eingesetzt (Cytoreductive Surgery, CRS). Die Vollständigkeit der Zytoreduktion wird dabei durch den *Completeness of Cytoreduction* (CCR) Score dargestellt. CCR-0 bezeichnet die vollständige Zytoreduktion, ohne makroskopische Tumorreste. Die Klassifizierung der unvollständigen Zytoreduktion erfolgt weiter nach dem maximalen Durchmesser der verbliebenen Tumorreste, es werden jedoch uneinheitliche Grenzwerte für die Zuordnung in die einzelnen Klassen verwendet.

Nach ihrem Entwickler Paul Sugarbaker am Washington Cancer Center wurde die Kombination aus CRS und intraperitonealer Chemotherapie (IPEC) ursprünglich als „Sugarbaker-Methode“ bezeichnet. Die Modalitäten HIPEC und EPIC (Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy) werden dabei unterschieden: letztere wird bei Körpertemperatur für 5-7 Tage nach der Operation verabreicht und ist nicht Gegenstand dieses Reviews.

**HIPEC:
Perfusion der Bauchhöhle mit erhitzten chemotherapeutischen Wirkstoffen**

nur im Anschluss an zytoreduktive Operation

HIPEC ≠ EPIC – early postoperative intraperitoneal chemotherapy

1.2.1 Technischer Ablauf

Perfusion bei offenem oder geschlossenem Abdomen

Medizinprodukt für Zirkulation und Temperatur- sowie Druckmonitoring

kein standardisiertes Verfahren hinsichtlich Substanz, Dosis, Perfusionszeit und -temperatur, Einbringungsmethode

Die intraperitoneale Chemoperfusion des Abdominalraumes wird nach dem zytoreduktiven chirurgischen Eingriff durchgeführt: dies erfolgt mithilfe eines Medizinprodukts, das ein Pumpensystem, ein Wärmetauscherteil sowie ein entsprechendes Temperatur – und Druckmonitoring beinhaltet. Die Perfusion kann bei geschlossenem Abdomen oder offenem Abdomen durchgeführt werden. Beim offenen Verfahren werden die Ränder der Operationswunde mechanisch nach oben gezogen und befestigt („Coliseum technique“). Die Öffnung kann durch eine Art Handschuhbox abgedeckt werden. Beim geschlossenen Verfahren wird nach der Platzierung von mehreren In- und Outflowkathetern sowie entsprechender Temperaturmesssonden die Bauchwand wieder geschlossen. Zunächst wird die Abdominalhöhle mit einer salinen Lösung (1,0-6,0 l/m² KOF²) gefüllt, diese anschließend zum Zirkulieren gebracht und dabei erwärmt. Nach Erreichen der gewünschten hyperthermen Temperatur wird dem Perfusat das Zytostatikum zugesetzt und die Perfusion 30 bis 90 Minuten aufrechterhalten. Vorteil des geschlossenen Verfahrens ist die Vermeidung einer Exposition des Operationspersonals mit dem Chemoperfusat, Nachteil ist eine unter Umständen suboptimale Verteilung des Perfusats in der Bauchhöhle [20].

Verwendete Protokolle unterscheiden sich hinsichtlich Substanzen, Dosis, Perfusionszeit und -temperatur und Einbringungsmethode (siehe Tabelle 1.2-1). Ein nationaler oder internationaler Standard existiert derzeit nicht.

Tabelle 1.2-1: Übersicht der Variablen bei HIPEC Protokollen

Chemotherapeutikum (Auswahl, auch in Kombination)	Dosierung (mg/m ² Körperoberfläche)	Perfusionsdauer	Technik	Temperatur
Mitomycin C Oxaliplatin Cisplatin Doxorubicin Irinotecan Melphalan Paclitaxel Docetaxel Adriamycin Carboplatin	10-350 (abhängig von Substanz)	30-120 Minuten	Abdomen geschlossen/offen	39-48°C

² Körperoberfläche

1.2.2 Infrastrukturelle Voraussetzungen und Personalaufwand

Der kombinierte Einsatz von Chirurgie und intraoperativer Chemotherapie erfordert einen interdisziplinären Ansatz. Die Arbeitsgruppe „Peritoneale Neoplasmen“ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO) definiert folgende infrastrukturelle und personelle Voraussetzungen, die Zentren, die das kombinierte Verfahren einer CRS und HIPEC anbieten, erfüllen sollten [21]:

1. Vorhandensein von mindestens 2 erfahrenen ViszeralchirurgInnen bzw. nachweislich viszeralchirurgisch erfahrenen FachärztInnen für Allgemeinchirurgie mit chirurgisch-onkologischem Schwerpunkt, eine/r davon mit Erfahrung in der Durchführung von CRS und HIPEC.
2. Vorhandensein von mindestens einer/m internistischen Onkologin/en mit Erfahrung in der Behandlung von PatientInnen mit peritonealen Neoplasmen.
3. Vorhandensein von mindestens einer/m Anästhesistin/en mit Erfahrung im intra- und perioperativen Management von PatientInnen, welche einer CRS und HIPEC unterzogen werden.
4. Vorhandensein eines regelmäßig tagenden interdisziplinären Tumorboards.
5. Vorhandensein einer intensivmedizinischen Abteilung.
6. Vorhandensein von Personal im Operationsbereich, welches im Umgang mit intraoperativer Chemotherapie sowie deren möglichen Risiken für PatientIn und Operationspersonal vertraut ist.
7. Vorhandensein eines CE-zertifizierten HIPEC Geräts.
8. Ständige Verfügbarkeit (24 Stunden an 7 Tagen der Woche) einer/s chirurgischen Onkologin/en bzw. Viszeralchirurgin/en.
9. Prinzipielle Verfügbarkeit einer/s interventionellen Radiologin/en.
10. Vorhandensein einer Spezialambulanz/Sprechstunde für PatientInnen mit peritonealen Neoplasmen.

**ViszeralchirurgInnen,
internistische
OnkologInnen,
AnästhesistIn mit
Erfahrung mit
CRS+HIPEC**

Tumorboard

**intensivmedizinische
Abteilung**

**Operationspersonal
mit Erfahrung mit
intraoperativer
Chemotherapie**

**Spezialambulanz
für PatientInnen
mit peritonealen
Neoplasmen**

1.3 Therapeutisches Ziel

Im Vergleich zur systemischen Verabreichung, sollen durch die intraperitoneale Applikation deutlich höhere lokale Konzentrationen der zytostatischen Substanz gewährleistet werden, da die vorhandene Plasma-Peritoneum-Barriere umgangen wird. Die erhöhte intraperitoneale Temperatur soll weiter ein deutlich tieferes Eindringen der zytostatischen Substanz in das Gewebe ermöglichen [22]. Das damit erwünschte therapeutische Ziel ist die Verlängerung der Überlebenszeit der PatientInnen bis hin zur Heilung bei gleichzeitiger Minimierung der toxischen Nebenwirkungen einer systemischen zytostatischen Medikation.

**höhere lokale
Konzentration der
Zytostatika;
tieferes Eindringen
ins Gewebe;
Verlängerung der
Überlebenszeit bis hin
zur Heilung**

2 Methode

2.1 Fragestellung

Ist bei PatientInnen mit sekundärer Peritonealkarzinose die Zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie im Vergleich zur Standardtherapie wirksamer und sicherer im Hinblick auf Gesamtüberleben, Mortalität und Morbidität und Lebensqualität?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	Patients with secondary peritoneal carcinomatosis of colorectal, ovarian or gastric origin
Intervention	Cytoreduction surgery (CRS) combined with intraoperative, intraperitoneal, hyperthermic chemotherapy (HIPEC/HIIC/IPCH/IPHC)
Control	Systemic chemotherapy CRS alone CRS+EPIC ³
Outcomes	Efficacy: Survival Safety: Perioperative Mortality and Morbidity, Quality of Life
Study design	Systematic reviews and meta-analyses, RCT
Language	English, German or French

In dem vorliegenden Review wurden für die Evaluation der Wirksamkeit nur Artikel eingeschlossen, die die sekundäre Peritonealkarzinose infolge kolorektaler Tumore, Magenkarzinome und Ovarialtumore behandelten. Artikel, die Studien zur PK infolge verschiedener Typen von Primärtumoren einschlossen, wurden nur für die Evaluation der Sicherheit berücksichtigt.

Nicht inkludiert wurden Studien zu primären peritonealen Neoplasmen, Pseudomyxoma peritonei, sowie Studien zum Einsatz der HIPEC zur Prävention peritonealer Dissemination (adjuvante prophylaktische Behandlung).

Zur Bewertung der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten wurde die AMSTAR-Checkliste benutzt [23] (siehe Anhang, Tabelle A-2). Reviews, die nur eine Datenbank durchsuchten oder ohne Angaben zur Literatursuche und -auswahl wurden aufgrund mangelnder Systematik ausgeschlossen (siehe Anhang, Tabelle A-3).

ausgeschlossen:

Studien zu primären peritonealen Neoplasmen, Pseudomyxoma peritonei, HIPEC als adjuvante prophylaktische Behandlung

Qualitätsbewertung der SR mittels AMSTAR

³ Early postoperative intraperitoneal chemotherapy, s. 1.2.

2.3 Literatursuche

2.3.1 Systematische Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde zwischen 21. und 24. Januar 2014 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ The Cochrane Library
- ✿ CRD (DARE, NHS-EED, HTA)

Die Suche wurde auf systematische Reviews und Metaanalysen, sowie auf englisch-, deutsch- und französischsprachige Literatur eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 115 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang.

Zusätzlich wurden die Referenzen der ausgewählten Artikel per Hand nach weiteren relevanten Artikeln durchsucht.

Die Suche wurde durch eine Handsuche nach randomisiert kontrollierten Studien, die nach dem aktuellsten systematischen Review zu den jeweiligen Indikationen veröffentlicht wurden, ergänzt.

2.3.2 Suche nach Hintergrundliteratur

Suche nach evidenzbasierten Guidelines

Am 15 Januar 2014 wurde nach evidenzbasierten Guidelines in folgenden Webseiten gesucht:

- ✿ National Guideline Clearinghouse
- ✿ Trip-Database
- ✿ AWMF
- ✿ Embase
- ✿ UpToDate
- ✿ G-I-N (Guidelines International Network).

Guidelines wurden berücksichtigt, wenn bei der Suche nach der Evidenz systematische Methoden angewandt wurden und die Verbindung zwischen Empfehlungen und zugrunde liegender Evidenz klar dargestellt wurde.

Suche nach registrierten klinischen Studien

Zusätzlich wurden am 20.12.2013 folgende Studienregister nach klinischen Studien durchsucht:

- ✿ ClinicalTrials.gov
- ✿ WHO International Clinical Trials Registry Platform
- ✿ EU Clinical Trials Register.

2.4 Literatursauswahl

Insgesamt standen 120 Quellen für die Literatursauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen (AGK, ANK) unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 2.4-1 dargestellt:

Literatursauswahl

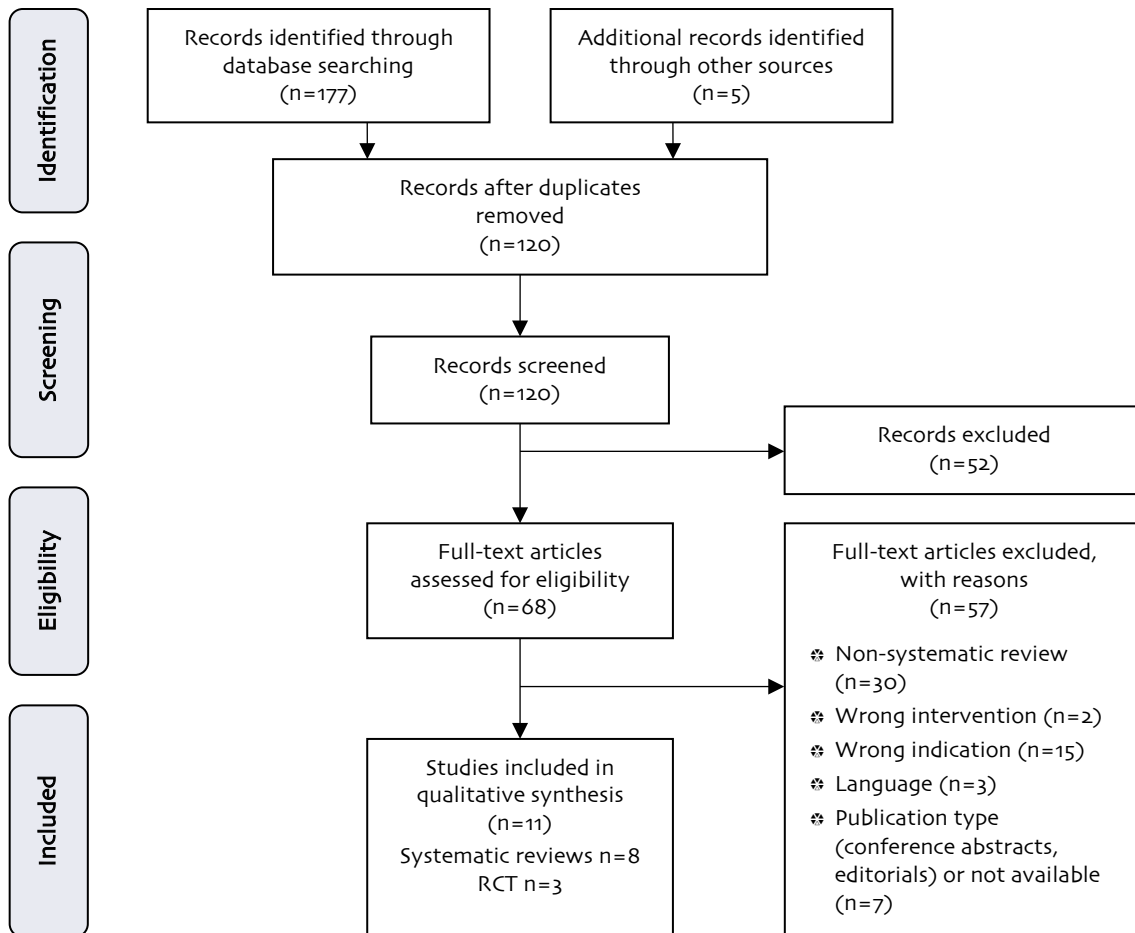


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

3 Ergebnisse

Die Datenextraktion wurde von einer Person (AGK) durchgeführt. Eine zweite Person (ANK) überprüfte unabhängig die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden insgesamt 8 systematische Reviews [15, 24-30], und drei Publikationen zu zwei randomisierten kontrollierten Studien [31-33] identifiziert. Die in den Reviews jeweils eingeschlossenen Studien wurden tabellarisch dargestellt, um Duplikationen zu identifizieren (siehe Anhang, Tabelle A-1). Aufgrund der unterschiedlichen in den Reviews verwendeten Systeme zur Klassifizierung der Evidenzlevel, wurden die Evidenzlevel der Einzelstudien von den AutorInnen einheitlich nach folgendem Schema zugeordnet: 1- RCT; 2- nicht randomisierte kontrollierte Studien; 3- unkontrollierte Beobachtungsstudien (siehe Anhang, Tabelle A-1).

Die Studiencharakteristika der Reviews sind in der Tabelle 2.4-1 zusammengefasst, die Datenextraktion der RCTs findet sich in Tabelle 2.4-2.

Folgende *wichtige* Endpunkte zur *Wirksamkeit* wurden aus den Studien extrahiert:

- ✿ Gesamtüberlebenszeit (Overall survival/time to death).
- ✿ 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten.
- ✿ Gesamtüberlebenszeit und 1/3/5 Jahres-Überlebensrate in der CCR-0 Subgruppe⁴

Zur *Sicherheit* wurden folgende *wichtige* Endpunkte extrahiert:

- ✿ Perioperative Mortalität
- ✿ Schwere perioperative Morbidität (Grad III/IV)
 - ✿ Toxizität (hematologisch und renal)
 - ✿ Operationsbedingte Komplikationen (Anastomoseninsuffizienz, Abszess, Darmleckage)
 - ✿ Reoperationsrate
- ✿ Lebensqualität

Folgende *entscheidende* Endpunkte zur *Wirksamkeit* wurden festgelegt:

- ✿ Gesamtüberlebenszeit (Overall survival/time to death).
- ✿ 1-, und 5-Jahres-Überlebensraten.

Zur *Sicherheit* wurden folgende *entscheidende* Endpunkte festgelegt:

- ✿ Perioperative Mortalität
- ✿ Schwere perioperative Morbidität (Grad III/IV)
- ✿ Lebensqualität

Datenextraktion

**8 systematische
Reviews;
2 RCT**

**wichtige Endpunkte
zu Wirksamkeit und
Sicherheit**

**entscheidende
Endpunkte zu
Wirksamkeit und
Sicherheit**

⁴ Vollständige Zytoreduktion, keine makroskopisch sichtbaren Tumorrreste

Tabelle 2.4-1: Hypertherme intraperitoneale chemotherapie: Charakteristika und Ergebnisse der systematischen Reviews

Author, year, reference number	Yan 2006	Weber 2012	Chua 2013	Bijllic 2007	Chua 2009a	Dovern 2010	Gill 2011	Chua 2009b
Sponsor (Review)	Foundation for Applied Research in Gastrointestinal Oncology and MedStar Research Institute (T.D.Y.)	NR	NR	Foundation for Applied Research in Gastrointestinal Oncology	NR	NR	NR	NR
Number and designs of included studies⁵	n= 11; 1 RCT, 10 UCOS	n= 20; 1 RCT, 3 NRCS, 16 UCOS	n=8; 1 RCT, 1 NRCS, 6 UCOS	n= 14 UCOS (3: only efficacy data available for ovarian subset)	n=19 UCOS	n=16 UCOS	n=10 UCOS	n=24 UCOS
Study population	Patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin	Patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin	Patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin	Patients with PC of advanced persistent or recurrent ovarian cancer	Patients with PC of advanced persistent or recurrent ovarian cancer	Patients with peritoneal carcinomatosis of advanced persistent or recurrent ovarian cancer	Patients with gastric cancer and peritoneal carcinomatosis	Patients with peritoneal carcinomatosis of various origins
Country (incl. studies)	International	International	International	International	International	International	International	International
Search strategy	Medline, Embase, Pubmed, CCTR, CDSR, DARE. Up to March 2006. Handsearch and contacted experts	Medline, Pubmed, CRD	Medline, Pubmed. 1995-June 2009. Scopus hand search. Published literature. Nr of participants >30	Medline. Date NR (End 2006). Published literature. Hand search	Medline, Pubmed, Embase. Up to May 2009. Handsearch. Nr of participants >10	Pubmed, Embase, CINAHL, Cochrane Library. 1998-Oct 2008. Hand search. Published literature. Nr of participants >10	e.g. Medline, Embase, Scopus, Biosis Previews, Cochrane Library. 2000-2010. Scopus handsearch. Published literature	Medline, Pubmed. Up to August 2008. Hand search. Published and unpublished literature. Nr of participants >15
AMSTAR score	45 %	27 %	9 %	27 %	36 %	27 %	18 %	36 %
Number of pts. (for RCT, NRCS; excl. control group)	524	1187	578	296	895	546	441	2787
Age of pts. (yrs)	NR	NR	NR	NR	NR	44-65 (means range)	48-55 (means range)	NR
Intervention	CRS+HIPEC (+EPIC in 3 UCOS). T°/t NR. MMC in 1 RCT, 9 UCOS (+CDDP in 2 UCOS), LOHP in 1 UCOS	CRS+HIPEC (+EPIC in 6 studies). T° 40.5-43°C t 30-120 min. MMC +/- CDDP/LOHP/IRI, LOHP alone, different doses	CRS+HIPEC (+SC in 5 studies). T° and t NR. MMC in 7 studies, LOHP in 1 study	CRS+HIPEC (+/-EPIC in 4 UCOS). Different drugs and doses (CDDP, DX, MMC, Carboplatin, PT a.o.). T° 39-44°C. t 60-120 min. 7 open, 7 closed procedure	CRS+HIPEC. Different drugs and doses (CDDP, DX, MMC, LOHP, PT a.o.); T° 37-46°C; t 30-120 min	CRS+HIPEC, no further details provided	CRS+HIPEC. Different drugs and doses (MMC, CDDP a.o.); t 30-120 min, T° 36-43°C	CRS+HIPEC (+EPIC in 6 UCOS). Different drugs and doses (MMC, CDDP, DX, LOHP, IRI, PLD, PT, ETP); t 30-120 min, T° 39-48°C

⁵ only relevant studies, i.e. CRS + HIPEC intervention

Author, year, reference number	Yan 2006	Weber 2012	Chua 2013	Bijelic 2007	Chua 2009a	Dovern 2010	Gill 2011	Chua 2009b
Comparator	SC+/-palliative surgery (1 RCT)	SC+/-palliative surgery (1 RCT); SC+/- antibodies (3 NRCS)	SC+/-palliative surgery (1 RCT)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Follow-up (months)	10-60 (medians, 1 RCT, 9 UCOS)	14-60 (medians, 9 UCOS+ 1 RCT)	NR	14-27 (medians, 4 UCOS); 9-47 (means, 4 UCOS)	14-60 (medians, 10 UCOS); 16-64 (means, 4 UCOS)	14-73 (means, 16 UCOS)	19-74 (mean/medians not specified)	NR
Outcomes: Efficacy								
Survival – Overall Population								
Median overall survival (months)	1:22 vs. C:13 (1 RCT); 13-29 (6 UCOS)	1:22 vs. C:13 (1 RCT); 1: 35-63 vs. C: 9-24 (3 NRCS); 13-60 (16 UCOS)	NR	22-54 (5 UCOS); 32-48 (means, reported by 3 UCOS)	24-64 (12 UCOS); 44 (mean, 1 UCOS)	19-70 (8 UCOS)	6-9 (5 UCOS)	NR
1 year survival rate (%)	1: 67 vs. C:56 (1 RCT); 55-75 (4 UCOS)	1:92 vs C:45 (1NRCS); 55-85 (7 UCOS)	NR	NR	NR	NR	22-68 (7 UCOS)	NR
3 year survival rate (%)	25-28 (2 UCOS)	25-53 (5 UCOS)	NR	20-63 (6 UCOS)	35-63 (5 UCOS)	NR	NR	NR
5 year survival rate (%)	11-19 (3 UCOS)	1:30-51 vs. C:5-13 (2 NRCS); 11-48 (5 UCOS)	NR	12-63 (6 UCOS)	12-66 (9 UCOS)	15-72 (8 UCOS)	13 (2 UCOS)	NR
Survival-CCR-o								
Median overall survival (months)	28-60 (5 UCOS)	20-46 (1 NRCS, 6 UCOS); „not reached“ in 2 UCOS	1:22 vs. C:13 (1 RCT); 1:63 vs C:24 (1 NRCS); 20-43 (6 UCOS)	NR	NR	15-55 (4 UCOS)	CCR-o/1: 10-43 (4 UCOS)	NR
1 year survival rate (%)	77-94 (5 UCOS)	85-94 (3 UCOS)	1:70 vs.C:50 (1 RCT); 85-94 (3 UCOS)	NR	NR	NR	NR	NR
3 year survival rate (%)	42-56 (4 UCOS)	56-69 (3 UCOS)	44-56 (4 UCOS)	NR	NR	NR	NR	NR
5 year survival rate (%)	22-49 (5 UCOS)	1:45 vs C:NR (1 RCT); 5-43 (4 UCOS)	1:51 vs C:13 (1NRCS); 20-44 (3 UCOS)	NR	NR	NR	NR	NR
Quality of life	decreased QOL after surgery, return to baseline or above after 3 to 6 mo. 90 % of 3-yr survivor have comparable assessments to national reference	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Author, year, reference number	Yan 2006	Weber 2012	Chua 2013	Bijelic 2007	Chua 2009a	Dovern 2010	Gill 2011	Chua 2009b
Outcomes: Safety								
Perioperative mortality (%)	0-12 (1 RCT, 6 UCOS)	0-12 (13 UCOS)	NR	0-10 (11 UCOS)	0-10 (16 UCOS)	0-11 (14 UCOS)	0-14 (10 UCOS)	0-17 (24 UCOS)
Major perioperative morbidity (Grade III/IV) (%)	NR; Overall morbidity 23-44 (5 UCOS)	24 (2 UCOS); Overall Morbidity 23-56 (12 UCOS)	NR	Not extractable for ovarian cancer population	Grade III morbidity 0-40 (13 UCOS); Grade IV morbidity 0-15 (14 UCOS)	3-50 (12 UCOS); 3 UCOS reported the number of events: 35 (n=67), 27 (n=18), 25 (n=36)	NR, Overall morbidity: 10-56 (8 UCOS)	0-52 (24 UCOS)
Hematological toxicity (%)	2.4-19 (5 UCOS)	NR	NR	0-15 (6 UCOS)	NR	NR	NR	0-28 (18 UCOS)
Renal toxicity (%)	NR	NR	NR	0-10 (7 UCOS)	NR	NR	NR	0-7 (18 UCOS)
Bowel perforation/leak (%)	NR	NR	NR	2.5-12 (7 UCOS)	NR	Rates not reported	NR	0-10 (19 UCOS)
Anastomotic Leak (%)	NR	NR	NR	NR	NR	Rates not reported	NR	0-9 (18 UCOS)
Abscess (%)	NR	NR	NR	4-10 (3 UCOS)	NR	Rates not reported	NR	0-37 (20 UCOS)
Reoperation rate (%)	4-10 (3 UCOS)	NR	NR	0-16 (7 UCOS)	NR	0-17 (14 UCOS)	5-33 (3 UCOS)	0-23 (15 UCOS)
Treatment related deaths	NR	NR	NR	NR	NR	14 out of 481 pts. (2 Renal failure; 1 sepsis; 4 PE; 1 diffuse intravascular coagulation; 1 myocardial infarction; 5 anastomotic leak)	19 out of 467 pts. (11 not listed; 2 ileus, 1 ARDS, 1 pneumonia, 2 septic choc; 2 multi organ failure; 1 cerebrovascular accident; 1 acute renal failure; 1 anastomotic leak; 1 bleeding, 1 PE)	Range: 0-22; 89 total** (12 septic choc/sepsis/MOF; 6 PE; 2 renal failure; 69 various or NR)

* unclear, where this number comes from, different of total number of pts. reported

** Total number of patients not specified.

Abbreviations: n/a – not applicable; CRS – cytoreductive surgery; HIPEC – hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; EPIC – Early postoperative intraperitoneal chemotherapy; RCT – randomised controlled trial; NRCS – non-randomised comparative study; UCOS – uncontrolled observational study; mo – months; SC – systemic chemotherapy; MMC – Mytomycin C; CDDP – Cisplatin; DX – Doxorubicin; PT – Paclitaxel; LOHP – oxaliplatin, IRI – irinotecan; PLD – pegylated doxorubicin, ETP – etoposide; T – temperature; t – duration, NR – not reported; DVT – deep vein thrombosis; PE – pulmonary embolism; MOF – multiorgan failure; ARDS – acute respiratory distress syndrome, a.o. – amongst others; QOL – quality of life

Tabelle 2.4-2: Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie: Charakteristika und Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien

Author, year, reference number	Verwaal 2003	Verwaal 2008 (8 year follow-up)	Yang 2011
Country	The Netherlands	see Verwaal 2003	China
Sponsor	Netherlands Cancer Institute; supported with Grant OG98-041 from Ontwikkelings Geneeskunde; authors declare no conflict of interest.		Wuhan University; Supported by the grants supporting New Strategies to Treat Peritoneal Carcinomatosis from Hubei Sciences and Technology Bureau (2008BCC011, 2060402-542), the Science Fund for Creative Research Groups of the Natural Science Foundation of China (20621502, 20921062)
Study identifier			NCT00454519
Intervention	CRS + HIPEC (open procedure, inflow T° 41-42°C, t 90min, MMC 8.8-17.5mg/m ² , max. 70mg) + SC (see comparator).		CRS + HIPEC (open procedure, 120mg CDDP and 30mg MMC; T° 43±0.5; t 60-90min)
Comparator	SC (IV FU 400mg/m ² and leucovorin IV 80mg/m ² or IRI 350mg/m ² . +/- palliative surgery in case of bowel obstruction)		CRS alone
Study design	Randomised controlled, unblinded superiority trial		Randomised, open-label, Phase II
Study population			
Number of pts randomised	105 (I: 54 vs. C: 51)		68 (I: 34 vs. C:34)
Protocol deviations	I: 1 ineligible (PMP); 5 pts did not undergo CRS+HIPEC, 2 pts received HIPEC only, 14 pts did not start SC, 7 stopped early. C: 7 pts did not start SC, 18 stopped early	1 Patient switched from control arm to HIPEC arm at 30 months. Censored at this timepoint for survival analysis	The participants details deviate from inclusion criteria laid down in the study protocol (clinicaltrials.gov): initial protocol included patients with gastric or colorectal cancer with PC or malignant ascites.
Age of pts (yrs)	Median I: 53 (Range 28-69) vs. C: Median 55 (Range 29-70)		Median I:50 (Range 24-75) vs. C:51 (Range 28-75)
Inclusion criteria	Histologically proven peritoneal metastases of colorectal adenocarcinoma (CRC) or positive ascites cytology; first presentation or recurrence of CRC eligible; <71 years of age and fit for major surgery.		Gastric cancer with peritoneal carcinomatosis; Karnofsky Performance Scale(KPS)>50; life expectancy > 8weeks; normal peripheral blood white blood cells and platelet counts; bilirubin no greater than 2 times the upper limit of normal (ULN), ASAT & ALAT no greater than 2 times ULN; serum creatinine no greater than 1.5 mg/dl; major organ functions can stand major operation.
Exclusion criteria	evidence of distant metastases; received fluorouracil within 12 months prior to randomisation (this exclusion criterion was lifted after 1 year of recruitment)		Age <20 >75; evidence of distant metastases; serum bilirubin > 3 ULN; liver enzymes >3 ULN; serum creatinine level >1,5mg/dl
Primary tumor (%)	Appendix 13 vs. 22, Colon 76 vs. 67, Rectum 11 vs. 12		
Performance status (%)	Not recorded 28 vs. 37; „0“ 56 vs. 45; „1“ 17 vs. 14; „2“ 0 vs. 4		
Differentiation grade (%)	„Good“ 9 vs.6; „Moderate“ 62 vs.56; „Poor“ 28 vs.38		well/intermed.:129 vs. C:18; poor/undiff.: 1:56 vs. C:70
Follow-up (months)	Median 21.6	Median: 94 (range 72-118)	Median 32 (range 7.5-83.5)
Loss to follow-up	1/105	NR	NR

Author, year, reference number	Verwaal 2003	Verwaal 2008 (8 year follow-up)	Yang 2011
Outcomes: Efficacy			
Median overall survival (months)	ITT: 22.4 vs. 12.6 (95 % CI NR; log rank p=0.032) HR 0.55 (95 % CI 0.32-0.95, log-rank p=0.032)	NR	NR
Median disease-specific survival (months)	NR	22.2 vs. 12.6 (95 % CI NR, log rank p=0.028)	ITT: 11.0 (95 %CI 10.0-11.9) vs. 6.5 (95 %CI 4.8-8.2) (log rank p=0.046) HR 2.62 (95 % CI 1.44-4.77, log rank p=0002)
Progression-free survival (months)	NR	12.6 vs. 7.7 (95 % CI NR, log rank p=0.020)	NR
1 year survival (%)	NR (26 vs. 19 pts acc. to Kaplan Meier graph)	NR	41.2 vs.29.4
3 year survival (%)	NR	NR	5.9 vs. 0
5 year survival	NR	1: 20	NR
5 year survival/CCR-o (%)	NR	1:43	NR
Outcomes: Safety			
Perioperative mortality (%)	1:8	NR	NR
Major perioperative morbidity (Grade III/IV) (%)	1: Grade III: 0-15 across AEs investigated; Grade IV: 0-15 across AEs investigates	NR	SAE: 1: 14 (n=5/35) vs. 12 (4/34) p=0.839
Reoperation rate (%)	NR	NR	NR
Treatment related deaths	1: 4/48 treated: 2 abdominal sepsis; 2 not specified.	1: 4/48 treated. 3 abdominal sepsis; 1 PE	NR

Abbreviations: n/a – not applicable; CRS – cytoreductive surgery; HIPEC – hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; PC – peritoneal carcinomatosis; MMC – Mitomycin C; SC – systemic chemotherapy; FU – Fluorouracil; CDDP – Cisplatin; IRJ – irinotecan, T° – temperature; t – duration; NR – not reported; PE – pulmonary embolism; PMP – pseudomyxoma peritonei AE –Adverse Events; SAE – Serious adverse events; ITT: Intention to treat; HR – Hazard ration; ULN – Upper limit of normal; ASAT – aspartate aminotransferase; ALAT – Alanine aminotransferase

3.1 Wirksamkeit

3.1.1 PK kolorektalen Ursprungs

Zur PK kolorektalen Ursprungs lagen Daten aus einem RCT mit 105 PatientInnen, sowie 3 systematischen Reviews [25, 29, 30] über eben diesen RCT, drei nicht-randomisierte komparative Studien sowie 21 unkontrollierte Beobachtungsstudien vor.

**1 RCT/105 PatientInnen;
3 SR**

Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben bei der Behandlung der PK kolorektalen Ursprungs wurde in der Interventionsgruppe des RCTs (CRS+HIPEC+SC) mit 22,2 Monaten erhoben, während es in der Kontrollgruppe (palliative systemische Chemotherapie) bei 12,6 Monaten lag [32, 33]. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,032$). In drei nicht-randomisierten komparativen Studien (NRCS) konnte ebenfalls gegenüber der Kontrollgruppe (nur palliative systemische Chemotherapie) statistisch signifikant erhöhtes Gesamtüberleben der mit CRS+HIPEC behandelten PatientInnen festgestellt werden (Range 34,7-62,7 Monate vs. 9,0-23,9 Monate)[34-36]. Die Ergebnisse der unkontrollierten Studien lagen in der Bandbreite von 13-60 Monaten, wobei nur zwei der insgesamt 21 in den Systematischen Reviews inkludierten Studien ein Gesamtüberleben von >40 Monaten berichten [34, 37]. Beide Studien stammen aus demselben Studienzentrum und schlossen nur PatientInnen nach Zytoreduktion mit residualen Tumoren <2mm [37] bzw. <1mm [34], und somit besserer Prognose ein.

**Gesamtüberleben:
22,2 vs. 12,6 mo (1 RCT);
34,7-62,7 vs. 9,0-23,9 mo
(3 NRCS) – Kontrolle: SC**

1-;3- und 5-Jahres Überlebensraten

Ein systematischer Review gab die 1-Jahres-Überlebensrate in dem RCT mit 67 % in der Interventionsgruppe vs. 56 % in der Kontrollgruppe an. Unklar ist wie die Autoren diese berechnet haben, da sie in der Originalpublikation nicht angegeben wird. Zwei NRCS zeigten ebenfalls höhere Überlebensraten in den Interventionsgruppen: 92 % vs. 45 % nach einem Jahr und 30-51 % vs. 5-13 % nach 5 Jahren. Die Beobachtungsstudien zeigten 1-Jahres-Überlebensraten zwischen 55-85 %, 3-Jahres-Überlebensraten von 25-53 % und 5-Jahres-Überlebensraten von 11-48 %.

**1J-ÜR:
67 % vs. 56 % (1 RCT);
92 % vs. 45 % (1 NRCS)**

**5J-ÜR:
30-51 % vs. 5-13 %
(2 NRCS)**

CCR-o Subgruppe

Um den Einfluß der Vollständigkeit der Zytoreduktion auf die Prognose der PatientInnen zu untersuchen, führten viele Studien Subgruppenanalysen durch. Aufgrund heterogener Klassifizierungssysteme zum Ausmaß der Zytoreduktion beschränken wir uns hier darauf, die Ergebnisse zur Subgruppe CCR-0 (vollständige Zytoreduktion/keine makroskopischen Tumorreste) zu berichten; Ein-und Ausschluss in diese Subgruppe bleibt jedoch uneinheitlich zwischen den Reviews.

Langzeitdaten des RCTs zeigten ein 5-Jahres-Überleben von 43 % in dieser Subgruppe [33] (Interventionsgruppe). 1-Jahres Überlebensraten lagen in den Beobachtungsstudien bei 77-94 %, 3-Jahres-Überlebensraten bei 42-69 %; 5-Jahres-Überlebensraten bei 5-51 %. Die berichteten medianen Überlebenszeiten lagen zwischen 20 und 63 Monaten.

**medianes Überleben
20-63 mo**

3.1.2 PK des Ovarialkarzinoms

3 systematische Reviews Zur PK ovarialen Ursprungs lagen Daten aus 3 systematischen Reviews [24, 26, 28] über insgesamt 26 unkontrollierte Beobachtungsstudien vor.

Gesamtüberleben

medianes Gesamtüberleben: 19-70 mo Zum Gesamtüberleben lagen Daten aus 3 systematischen Reviews [24, 26, 28] vor: 18 der inkludierten Studien machten Angaben zum medianen Gesamtüberleben mit großer Schwankungsbreite und Ergebnissen zwischen 19 und 70 Monaten.

1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten

3J-ÜR: 20-63 % Keiner der drei Reviews berichtete 1-Jahres-Überlebensraten. 2 Reviews berichteten Ergebnisse zum 3-Jahresüberleben [24, 26], aus insgesamt 6 Beobachtungsstudien mit einem Range von 20-63 %.

5J-ÜR: 12-72 % Zur 5-Jahres-Überlebensrate lagen Daten aus 3 systematischen Reviews vor [24, 26, 28]. Basierend auf 9 Beobachtungsstudien lagen die Werte zwischen 12-72 %.

CCR-o Subgruppe

Gesamtüberleben: 15-55 mo Das Gesamtüberleben in der Subgruppe CCR-0 mit vollständiger makroskopischer Zytoreduktion lag bei 15-55 Monaten (1 systematischer Review/6 Beobachtungsstudien) [28]. Ein weiterer systematischer Review untersuchte den Zusammenhang zwischen CCR Score und Gesamtüberleben [24] – 6 Studien zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang, zwei nicht.

3.1.3 PK des Magenkarzinoms

1 RCT/68 PatientInnen; 1 systematischer Review Zur CRS+HIPEC bei PK des Magenkarzinoms lagen Daten aus einem RCT [31] mit 68 PatientInnen und einem systematischen Review [15] über insgesamt 10 unkontrollierte Beobachtungsstudien vor.

Gesamtüberleben

Gesamtüberleben: 11 vs. 6,5 mo (1 RCT) Der RCT berichtete ein medianes Gesamtüberleben von 11 Monaten (95 % CI 10,0-11,9) in der Interventionsgruppe vs. 6,5 Monaten (95 % CI 4,8-8,2) in der Kontrollgruppe. Das Ergebnis war statistisch signifikant ($p=0,046$).

5 Beobachtungsstudien lieferten Ergebnisse zum Gesamtüberleben: diese lagen in der Bandbreite von 6-9 Monaten.

1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten

1J-ÜR: 41 % vs. 29 % (1 RCT) Im RCT lagen die 1-Jahres-Überlebensrate bei 41 % vs. 29 % in der Kontrollgruppe, die 3-Jahres-Überlebensrate bei 6 % vs. 0 %.

3J-ÜR: 6 % vs. 0 % (1 RCT) Der systematische Review lieferte Daten aus 7 Beobachtungsstudien zur 1-Jahres-Überlebensrate: diese lag zwischen 22 % und 68 %. Zwei Beobachtungsstudien berichteten 5-Jahres-Überlebensraten von jeweils 13 %.

CCR-o Subgruppe

Das Gesamtüberleben in der Subgruppe CCR-0/1 mit CCS (Completeness of cytoreduction Score) 0 oder 1 lag bei einer Bandbreite von 10-43 Monaten (4 Beobachtungsstudien).

Gesamtüberleben
10-43mo

3.2 Sicherheit

Daten zur Sicherheit der Intervention wurden aus jeweils drei systematischen Reviews zur PK des Kolorektalen Karzinoms und des Ovarialkarzinoms, einem systematischen Review zur PK des Magenkarzinoms, den beiden RCTs sowie einem systematischen Review zur PK unterschiedlichen Ursprungs extrahiert und analysiert.

8 systematische
Reviews,
2 RCTs

Perioperative Mortalität

Wenn ein Zeitrahmen angegeben wurde, wurde üblicherweise die Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention untersucht.

Range 0-17 %

Der RCT von Verwaal *et al.* berichtet eine Mortalitätsrate von 8 % [32] in der Interventionsgruppe.

häufigste
Todesursachen:
anastomotisches Leck,
Lungenembolie, Sepsis,
Organversagen, Ileus,
u. a.

Der Range der Mortalitätsraten liegt über alle Studien und Interventionen hinweg bei 0 bis 17 %, wobei nur in zwei Beobachtungsstudien Mortalitätsraten von über 12 % berichtet wurden. Zwei Studien lieferten Angaben über die Todesursachen: anastomotisches Leck und Lungenembolie waren am häufigsten, gefolgt von Sepsis bzw. septischem Schock, Nierenversagen, Multiorganversagen, Ileus und anderen Ursachen (keine vollständige Dokumentation).

Schwere perioperative Morbidität

Der RCT von Yang *et al.* [31] berichtet eine Rate von *Serious Adverse Events* (SAE) in der Interventionsgruppe von 14 % (n=5/35) vs. 12 % (4/34) in der Kontrollgruppe.

SAE 14 % vs. 12 %
(1 RCT)

Der RCT von Verwaal *et al.* [32] berichtet Morbiditätsraten von jeweils 0-15 % über die untersuchten SAEs (Grad III und IV) im interventionellen Arm, liefert jedoch keine Angaben zu SAEs im Kontrollarm.

Die Übersichtsarbeiten geben die Bandbreite der schwerwiegenden Morbiditätsraten mit 0 % bis 52 % an.

Range 0-52 %

Komplikationen entstehen dabei einerseits durch die weitreichende zytoreduktive Chirurgie: dazu gehören Anastomoseninsuffizienz (0-9 %), Darmleckage (0-10 %), Abszesse (0-37 %), Blutungen und Wundheilungsstörungen. Weiters kommt es häufig zu toxischen Komplikationen durch die lokale Chemotherapie: Nephrotoxizität wird mit 0-7 % angegeben, Hämotoxizität mit 0-28 %.

chirurgische
Komplikationen und
toxische Komplikationen

Lebensqualität

**Abfallen der QOL
nach Intervention;
Rückkehr zur Baseline
nach 3-6 mo**

Lebensqualität wurden in nur einem systematischen Reviews behandelt, in Referenz zu zwei Beobachtungsstudien desselben Studienzentrums [38, 39]. PatientInnen zeigen ein Abfallen der QOL nach der Intervention, das nach 3 bis 6 Monaten wieder zur Baseline oder darüber ansteigt. Der Anteil der PatientInnen mit Depression sinkt nach einem Jahr signifikant, aber bleibt hoch. Nach drei Monaten wurde eine Verringerung des Anteils der PatientInnen mit starken Schmerzen beobachtet, sowie ein Rückkehr der physischen Funktionsfähigkeit.

4 Qualität der Evidenz

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen (AGK, ANK), unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person (CW) gelöst.

**unabhängige
Beurteilung durch
zwei Wissenschaftler
(AGK, ANK)**

Die Beurteilung der Qualität der Evidenz erfolgte nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Schema [40] für jeden Endpunkt und jede Studie durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst.

**Beurteilung der Qualität
der Evidenz nach
GRADE**

Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der Qualität der Evidenz verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA [41] zu finden, bzw. den Empfehlungen der GRADE Working Group [40] zu entnehmen.

GRADE benutzt folgende Kategorien, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ✧ *hoch*: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✧ *mittel*: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✧ *niedrig*: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✧ *sehr niedrig*: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist im Evidenzprofil in Tabelle 3.2-1 dargestellt.

Tabelle 3.2-1: Evidenzprofil: Wirksamkeit und Sicherheit von CRS+HIPEC bei PatientInnen mit Peritonealkarzinose

	Estimate of effect	Study Limitations	Imprecision	Indirectness	Other modifying factors	Strength of evidence
Efficacy- PC/CRC						
Overall Survival						
1 RCT (105 patients)	22.2 mo vs.12.6 mo (log rank p=0.032)	-1 ⁶		-1 ⁷	None	Low
2 SR (25 studies)	I: 35-63mo vs. C: 9-24 mo (NRCS) Range 13-60 mo (UCOS)		n/a	-1 ⁸	None	Moderate
1 year survival rate						
1 RCT (105 patients)	67 %vs.56 % ⁹	-1 ⁶		-1 ⁷	None	Low
2SR (25 studies)	I: 92 % vs. C: 45 %(NRCS) Range 55-85 % (UCOS)		n/a	-1 ⁸	None	Moderate
5 year survival rate						
2SR (25 studies)	I: 30-51 % vs. C: 5-13 % (NRCS) Range 11-48 % (UCOS)		n/a	-1 ⁸	None	Moderate
Efficacy- PC/Ovarian						
Overall Survival						
3 SR (27 studies)	Range 22-70mo (UCOS)	-1 ¹⁰	n/a	-1 ⁸	None	Low
5 year survival rate						
3 SR (27 studies)	Range 12-72 % (UCOS)	-1 ¹⁰	n/a	-1 ⁸	None	Low
Efficacy- PC/Gastric cancer						
Overall Survival						
1 RCT (68 patients)	Disease specific survival: 11.0 (95 %CI 10.0-11.9) vs. 6.5 (95 %CI 4.8-8.2) (log rank p=0.046)	-1 ⁶			None	Moderate
1SR (5 obs studies)	Range 6.1-9.2 mo (UCOS)	-1 ¹⁰	n/a	-1 ⁸	None	Low

⁶ Selection bias based on prior treatments cannot be excluded.

⁷ Comparator: systemic chemotherapy, outdated treatment regimen

⁸ Large variability between studies regarding regimen of HIPEC

⁹ Rate provided in SR of Yan *et al.*, not in original publication of the RCT

¹⁰ Reviews based on low quality studies

1 year survival rate					
1 RCT (68 patients)	41 vs.29 %	-1 ⁶		None	Moderate
1SR (8 studies)	22-68 % (UCOS)	-1 ¹⁰	n/a	None	Low
5 year survival rate					
1SR (2 obs. Studies)	13 % (UCOS)	-1 ¹⁰	n/a	None	Low
Safety					
Perioperative Mortality					
1 RCT (105 patients)	I: 8 % (95 % CI NR)	-1 ⁶		None	Moderate
7 SR (85 studies)	Range 0-17 % (all study designs)	-1 ¹¹	n/a	None	Moderate
Major perioperative morbidity (Grade III/IV)					
1 RCT (68 patients)	I: 15 % vs. C: 12 % (p=0.839)	-1 ¹²		None	Moderate
7SR (85 studies)	Range 0-52 % (all study designs)	-1 ¹¹	n/a	None	Moderate
Quality of life					
2 observational studies	Return to baseline after 6 months	-1 ¹³	n/a	None	Very low

Abbreviations: RCT – randomised controlled trial; NRCS – non-randomised comparative study; UCOS – uncontrolled observational study; SR – systematic review; mo – months; n/a – not applicable

- 11 Reporting bias cannot be excluded
- 12 Open-label study may lead to bias in the assessment/reporting of SAE
- 13 Uncontrolled observational studies

5 Diskussion

Zur Behandlung der sekundären Peritonealkarzinose mittels CRS und HIPEC sind bislang zwei publizierte RCTs identifiziert worden. Darüber hinaus liegt eine Reihe systematischer Reviews zu einer Vielzahl, mehrheitlich kleiner Beobachtungsstudien vor.

5.1 PK kolorektalen Ursprungs

Bei PK infolge eines kolorektalen Karzinoms wurde eine signifikante Verlängerung der Lebenszeit nach CRS+HIPEC in einem RCT berichtet. Die Studie weist jedoch mehrere Limitationen auf: neben einer kleinen Teilnehmerzahl wurde insbesondere kritisiert, dass eine veraltete Therapie (Systemische Chemotherapie mit 5-Fluorouracil) als Komparator verwendet wurde und die Überlebensrate im Kontrollarm daher unterschätzt wurde [29, 30]. Entgegen der ursprünglich definierten Einschlusskriterien wurden auch PatientInnen randomisiert, die zuvor bereits eine systemische Chemotherapie erhalten hatten. Im Gegensatz zu anderen wesentlichen PatientInnenmerkmalen wurde dieser Faktor bei der Stratifizierung der Testgruppen jedoch nicht berücksichtigt. Zudem zeigte die Verteilung der PatientInnenmerkmale „Performance Status“ und Tumordifferenzierungsgrad Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe, die statistisch zwar nicht signifikant und daher unter Umständen zufällig entstanden sind. Ein Einfluss dieser Parameter auf die beobachteten Unterschiede in den Gruppen kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Eine Verblindung ist beim Vergleich zwischen Systemischer Chemotherapie und chirurgischem Eingriff nicht möglich, ein Bias lässt sich jedoch nur hinsichtlich der Endpunkte Überleben bzw. Mortalität mit großer Sicherheit ausschließen.

Die systematischen Reviews stützen die Vermutung einer Lebenszeitverlängerung nach Behandlung mit CRS und HIPEC. Ein wesentlicher limitierender Faktor ist die Heterogenität der inkludierten Studien in Bezug auf die verwendeten Behandlungsprotokolle und *baseline* Charakteristika der inkludierten PatientInnen, die sehr wahrscheinlich zu einer großen Bandbreite der berichteten Ergebnisse beigetragen haben. Eine Korrelation der Behandlungsprotokolle und der Ergebnisse abzuleiten war, in diesem Review, nicht möglich. Die Kompilierbarkeit sowie die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf österreichische Zentren sind dadurch eingeschränkt.

Die Vollständigkeit der Zytoreduktion wurde in allen Reviews als wesentlichster prognostischer Faktor für einen positiven Effekt der CRS+HIPEC angesehen. Biologisch wird das mit der niedrigen Eindringtiefe des Perfusats begründet. Frühe Studien, die besonders dramatische Effekte mit medianem Überleben von >60 Monaten berichteten, schlossen nur PatientInnen ein, deren CRS vollständig oder nahezu vollständig war (Tumorrreste <2mm). Entsprechende Subgruppenanalysen bestätigten durchgehend, dass höhere Überlebensraten in PatientInnen mit vollständiger Zytoreduktion erreicht werden können. Dies war jedoch auch in den Vergleichsgruppen ohne HIPEC der Fall. Um einen tatsächlichen zusätzlichen Nutzen der HIPEC nach vollständiger Zytoreduktion zu belegen, sind randomisiert kontrollierte Studien mit

1 RCT zur PK kolorektalen Ursprungs:

signifikante Verlängerung der Lebenszeit nach CRS+HIPEC vs. SC

Limitationen: veraltete Therapie als Komparator; keine Stratifizierung nach adjuvanter Chemotherapie; unverblindete Studie

Limitationen der systematischen Reviews: Heterogenität der inkludierten Studien; unklare Übertragbarkeit

Vollständigkeit der Zytoreduktion wesentlichster prognostischer Faktor

RCT mit CRS ohne HIPEC als Komparator notwendig

2 registrierte RCTs:
NCT01815359,
NCT00769405

Zytoreduktion ohne HIPEC als Komparator nötig: zwei entsprechende RCTs sind zurzeit registriert (NCT01815359/ICARuS und NCT00769405/Prodiges 7/ACCORD 15, siehe Tabelle 5.4-1), eine mit erwartetem Abschlussdatum Juli 2014.

5.2 PK des Ovarialkarzinoms

**4 RCTs mit CRS
alleine als Komparator
registriert:**
NCT00426257
NCT01628380
NCT01091636
EUCTR2011-001715-31-ES

Zur Behandlung der Peritonealkarzinose des Ovarialkarzinoms liegen nur Daten aus Beobachtungsstudien vor, zusammengefasst in drei systematischen Reviews. Auch hier schränkt eine hohe Variabilität der verwendeten Behandlungsprotokolle eine klare Synthese und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf österreichische Zentren ein. Ein direkter Vergleich mit einer Standardbehandlung ist nicht vorhanden, bzw. wurde in den Reviews nicht berichtet (wie im Fall von [42]). 4 RCTs zur Untersuchung der CRS+HIPEC im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Behandlung sind derzeit registriert (NCT00426257/OVHIPEC; NCT01091636; NCT01628380/CHORINE; EUCTR2011-001715-31-ES/CarcinoHIPEC, siehe auch Tabelle 5.4-1), drei davon mit einem berichteten/geplanten Studienende in 2013 oder 2014.

5.3 PK des Magenkarzinoms

**1 RCT mit CRS
alleine als Komparator**
**wesentliche
Limitationen:
kleine Studiengröße,
keine Angaben zu
begleitender/
vorangegangener
Chemotherapie,
unverblindete Studie**

Zur Behandlung der PK des Magenkarzinoms liegt ein RCT vor: verglichen wurde mit CRS alleine als Komparator. Dies erlaubt eine direkte Abschätzung des zusätzlichen Nutzens der HIPEC bei zytoreduktiver Chirurgie: die Ergebnisse der Studie zeigen eine Verlängerung des krankheitsspezifischen Überlebens bei vergleichbarer Morbidität. Wesentliche Limitation dieser Studie sind neben der kleinen Studiengröße, Unterschiede zwischen den Studiengruppen hinsichtlich des Tumordifferenzierungsstatus', die nicht statistisch signifikant sind und daher zufällig entstanden sein können, sowie fehlende Angaben zu begleitender/vorangegangener Chemotherapie bei den StudienteilnehmerInnen, obwohl die Kovariatenanalyse diesem Faktor einen wesentlichen Einfluss zuordnet. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch Selektionsbias kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, obwohl eine Verblindung der PatientInnen und der Auswerter beim Vergleich mit alleiniger zytoreduktiver Chirurgie möglich ist. Ein Bias lässt sich nur hinsichtlich der Endpunkte Überleben bzw. Mortalität mit großer Sicherheit ausschließen.

2 registrierte RCTs:
NCT01882933
EUCTR2006-006088-22-DE

Zwei RCTs zur Untersuchung der CRS+HIPEC im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Behandlung sind derzeit registriert (NCT01882933/GASTRICHIP und EUCTR2006-006088-22-DE/Gastripec I, siehe auch Tabelle 5.4-1), eine mit erwartetem Studienende Februar 2014.

5.4 Sicherheit

Die Behandlung mit CRS+HIPEC geht unabhängig vom Ursprung der Peritonealkarzinose mit einer hohen perioperativen Mortalität und Morbidität einher. In einzelnen Studien wurden Mortalitätsraten von bis zu 17 % berichtet, sowie schwere Morbiditätsraten von bis zu 52 %.

Nur ein RCT zeigt einen direkten Vergleich der CRS+HIPEC mit CRS alleine, macht jedoch keine Angaben zur Mortalität. Wesentlich sind operationsbedingte Komplikationen – in dem RCT mussten alle PatientInnen Blut-, Plasma- und Cryopräzipitationstransfusionen, sowie hohe Dosen an Antibiotika erhalten und befanden sich zumindest für 24 h auf der Intensivstation nach dem Eingriff. Hinsichtlich der schwerwiegenden Nebenwirkungen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Der RCT wurde unverblindet durchgeführt, obwohl eine Verblindung beim Vergleich mit CRS alleine möglich ist. Ein Einfluss auf die Endpunkte zur Sicherheit kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Mehrere ReviewautorInnen erwähnen eine potentielle Lernkurve der beteiligten Zentren/ChirurgInnen, die wesentlich für eine Minimierung von Mortalität und Morbidität wäre. Die Leitlinien der Österreichische Gesellschaft für chirurgische Onkologie (ACO-ASSO), Arbeitsgruppe „Peritoneale Neoplasmen“ [21] verlangen als nachzuweisende Qualitätskriterien für die multimodale Therapie folgende Ergebnisse: postoperative Mortalität < 5 %, Reoperationsrate <15 %, Komplikationsrate Grad 3 – 5 nach ACCORDION kleiner als 25 %.

Zudem empfiehlt ACO-ASSO alle PatientInnen, die einer HIPEC unterzogen werden, in einem Register zu erfassen und die HIPEC mit standardisierten Therapieprotokollen durchzuführen.

Die Daten der Übersichtsarbeiten zeigen, dass die Erfüllung dieser Kriterien in einigen Zentren erreicht wird, es liegen uns jedoch keine Daten aus Österreich dazu vor.

hohe perioperative Mortalität und Morbidität

keine Unterschiede hinsichtlich SAE zwischen Studiengruppen in 1 RCT, Bias aufgrund fehlender Verblindung nicht auszuschließen

mögliche Lernkurve

Vorschlag für Qualitätskriterien der ACO-ASSO

Register und standardisiertes Therapieprotokoll empfohlen

Tabelle 5.4-1: Übersicht: Registrierte Randomisierte Kontrollierte Studien zu CRS+HIPEC

Identifier	Envisaged Completion Date	Conditions	Intervention	Comparator	Sponsor/Collaborators	Phase	Enrollment
NCT01815359/ ICARUS	March 2018	Appendix Cancer Colorectal Cancer + PC	CRS+HIPEC	CRS+EPIC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	Phase 2	220
NCT00769405/ ProDIGe 7/ACCORD 15	July 2014	Colorectal Cancer + PC	CRS+SC+HIPEC	CRS+SC	National Cancer Institute (NCI) UNICANCER	Phase 3	264
NCT01167725	May 2014	Colorectal Cancer + PC	CRS+HIPEC+SC	SC	National Cancer Institute (NCI) Walter Reed Army Medical Center	Phase 3	340
NCT00426257/ OVHIPEC	March 2013	Ovarian Cancer Stage III	Secondary debulking +HIPEC	Secondary debulking	The Netherlands Cancer Institute	Phase 3	280
NCT01091636	December 2013	Epithelial Ovarian Cancer Stage III or more	CRS+HIPEC	CRS	National Cancer Center, Korea Ajou University	Phase 2 Phase 3	170
NCT01628380/ CHORINE	June 2014	Ovarian Neoplasms Stage IIIC	CRS+HIPEC	CRS	A.O. Ospedale Papa Giovanni XXIII Nerviano Medical Sciences	Phase 3	94
EUCTR2011-001715-31-ES/CarcinoHIPEC	ND	Ovarian cancer	CRS+HIPEC	CRS	Fundación para la Formación e Investigación Sanitaria de la Región de Murcia	ND	ND
NCT01882933/ GASTRICHIP	May 2021	Gastric Adenocarcinoma +PC	Curative gastrectomy +HIPEC	Curative gastrectomy	Hospices Civils de Lyon	Phase 3	322
EUCTR2006-006088-22-DE/Gastripec I	February 2014	Gastric cancer + PC	SC+CRS+HIPEC	SC+CRS	Charité – Universitätsmedizin Berlin	Phase 3	180

6 Empfehlung

6.1 PK kolorektalen Ursprungs

Tabelle 6.1-1: Empfehlung auf Basis der Evidenzlage:
CRS+HIPEC bei PK kolorektalen Ursprungs

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen .
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> nicht empfohlen .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen .

Begründung:

Die vorhandene Evidenz *deutet darauf hin*, dass die untersuchte Intervention Zytoreduktive Chirurgie und Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei Peritonealkarzinose bei kolorektalen Tumoren unter bestimmten Bedingungen *wirksamer aber weniger sicher* ist als die Vergleichsintervention Systemische Chemotherapie, bzw. *gleich sicher* wie die Vergleichsintervention CRS alleine. Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben.

Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2016 wird empfohlen.

Empfehlung:
derzeit keine Aufnahme,
laufende Studien
abwarten,
Neu-Evaluierung 2016

6.2 PK des Ovarialkarzinoms

Tabelle 6.2-1: Empfehlung auf Basis der Evidenzlage:
CRS+HIPEC bei PK des Ovarialkarzinoms

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen .
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> nicht empfohlen .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen .

Begründung:

Die vorhandene Evidenz ist *nicht ausreichend*, um zu belegen, dass die untersuchte Intervention Zytoreduktive Chirurgie und Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei Peritonealkarzinose bei Ovarialtumoren *wirksamer und sicherer* ist als die Vergleichsintervention CRS alleine. Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben.

Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2016 wird empfohlen.

Empfehlung:
derzeit keine Aufnahme,
laufende Studien
abwarten,
Neu-Evaluierung 2016

6.3 PK des Magenkarzinoms

Tabelle 6.3-1: Empfehlung auf Basis der Evidenzlage:
CRS+HIPEC bei PK des Magenkarzinoms

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen.
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> nicht empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen.

Begründung:

Empfehlung:
derzeit keine Aufnahme,
laufende Studien
abwarten,
Neu-Evaluierung 2016

Die vorhandene Evidenz *deutet darauf hin*, dass die untersuchte Intervention Zytoreduktive Chirurgie und Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei Peritonealkarzinose bei Magenkarzinom unter bestimmten Bedingungen *wirksamer und gleich sicher* ist wie die Vergleichsintervention CRS alleine. Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben.

Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2016 wird empfohlen.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzi S, Iusco D, Ghermandi C, et al. Peritoneal carcinomatosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(41):6979-94.
- [2] Stewart JHt, Shen P, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(10):765-77. Epub 2005/09/01.
- [3] Chua TC, Esquivel J, Pelz JO, Morris DL. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2013;107(6):566-73. Epub 2012/06/13.
- [4] Brucher BL, Piso P, Verwaal V, Esquivel J, Derraco M, Yonemura Y, et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC--overview and basics. *Cancer investigation*. 2012;30(3):209-24. Epub 2012/03/01.
- [5] Statistik Austria. 2011; Available from: http://www.statistik.at/web_de/dynamic/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/.
- [6] Hauser H. Das Kolorektale Karzinom – Teil 1: Epidemiologie, Präkanzerosen, Primär- und Sekundärprävention. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. 2004;2(4):6-11.
- [7] Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg*. 2006;243(2):212-22. Epub 2006/01/25.
- [8] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0,2013 AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL,. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.o.html>.
- [9] National Institute for Health and Clinical Excellence. Cytoreduction surgery followed by hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010.
- [10] NHS Commissioning Board. Clinical Commissioning Policy: Cytoreductive Surgery for Peritoneal Carcinomatosis2013 Reference: NHSCB/A08/P/a. Available from: <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/09/a08-p-a.pdf>.
- [11] Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *The American journal of pathology*. 2010;177(3):1053-64. Epub 2010/07/24.
- [12] Hoskins WJ. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 1993;71(4 Suppl):1534-40. Epub 1993/02/15.
- [13] National Institute for Health and Clinical Excellence. The recognition and initial management of ovarian cancer. 2011.
- [14] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.0. AWMF Registrierungsnummer: 032-035OL, [Internet]. 2013. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.o.html>.
- [15] Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol*. 2011;104(6):692-8.
- [16] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. AWMF-Register-Nummer (032-009OL),. 2012.
- [17] Reiter E. Muzinöse Appendixtumoren und Pseudomyxoma peritonei: Ein aktueller Überblick. *Interdisziplinäre Onkologie*. 2012;4(2):7-11.
- [18] Smeenk RM, Bruin SC, van Velthuysen ML, Verwaal VJ. Pseudomyxoma peritonei. Current problems in surgery. 2008;45(8):527-75. Epub 2008/07/02.

- [19] Grant DJ, Moorman PG, Akushevich L, Palmieri RT, Bentley RC, Schildkraut JM. Primary peritoneal and ovarian cancers: an epidemiological comparative analysis. *Cancer causes & control: CCC*. 2010;21(7):991-8. Epub 2010/03/24.
- [20] Benoit L, Cheyrel N, Ortega-Deballon P, Giacomo GD, Chauffert B, Rat P. Closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with open abdomen: a novel technique to reduce exposure of the surgical team to chemotherapy drugs. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(2):542-6. Epub 2007/10/12.
- [21] Arbeitsgruppe Peritoneale Malignome der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO). Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit peritonealen Neoplasmen mittels zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie in Österreich. 2013.
- [22] Gonzalez-Moreno S, Gonzalez-Bayon LA, Ortega-Perez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2010;2(2):68-75. Epub 2010/12/17.
- [23] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*. 2007;7:10. Epub 2007/02/17.
- [24] Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2007;18(12):1943-50.
- [25] Chua TC, Esquivel J, Pelz JOW, Morris DL. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2013;107(6):566-73.
- [26] Chua TC, Robertson G, Liauw W, Farrell R, Yan TD, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2009;135(12):1637-45.
- [27] Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure? A systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg*. 2009;249(6):900-7.
- [28] Dovern E, de Hingh IH, Verwaal VJ, van Driel WJ, Nienhuijs SW. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy added to the treatment of ovarian cancer: a review of achieved results and complications. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2010;31(3):256-61.
- [29] Weber T, Roitman M, Link KH. Current status of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2012;11(3):167-76.
- [30] Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):4011-9.
- [31] Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1575-81. Epub 2011/03/25.
- [32] Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(20):3737-43. Epub 2003/10/11.
- [33] Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(9):2426-32. Epub 2008/06/04.
- [34] Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):681-5. Epub 2008/12/24.

- [35] Chua TC, Morris DL, Saxena A, Esquivel J, Liauw W, Doerfer J, et al. Influence of modern systemic therapies as adjunct to cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis: a multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1560-7. Epub 2011/01/05.
- [36] Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ, 3rd. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 2010;116(16):3756-62. Epub 2010/06/22.
- [37] Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, Goere D, Rouquie D, Ciuchendea R, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2006;30(10):1200-4. Epub 2006/11/01.
- [38] McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB, Russell GB, Fleming RA, Shen P, et al. Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(2):155-62. Epub 2003/03/07.
- [39] McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA, Russell GB, Lehman AB, Rambo TD. Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(1):65-73. Epub 2001/03/10.
- [40] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64:383-94.
- [41] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, 2009.
- [42] Ryu KS, Kim JH, Ko HS, Kim JW, Ahn WS, Park YG, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;94(2):325-32. Epub 2004/08/07.
- [43] Kavanagh M, Ouellet J-F, Comité de l'Evolution des Pratiques en O. [Clinical practice guideline on peritoneal carcinomatosis treatment using surgical cytoreduction and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy]. *Bull Cancer*. 2006;93(9):867-74. Guide de pratique clinique sur le traitement de la carcinomatose péritonéale par cytoréduction chirurgicale et chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire.
- [44] Ceelen WP, Hesse U, de Hemptinne B, Pattyn P. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer. *Br J Surg*. 2000;87(8):1006-15.
- [45] Mitchell MD, Williams K. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Philadelphia: Center for Evidence-based Practice (CEP), 2012.
- [46] Gomez Portilla A, Cendoya I, Olabarria I, Martinez de Lecea C, Gomez Martinez de Lecea C, Gil A, et al. The European contribution to „Sugarbaker’s protocol“ for the treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101(2):97-102, 3-6.
- [47] Avital I, Brucher BLD, Nissan A, Stojadinovic A. Randomized clinical trials for colorectal cancer peritoneal surface malignancy. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012;21(4):665-88.
- [48] Bijelic L, Sugarbaker PH. The role of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of patients with advanced gastric cancer. *Ann Ital Chir*. 2012;83(3):224-31.
- [49] Bozzetti F, Yu W, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2008;98(4):273-6.
- [50] Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Surgery and intracavitary chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal origin. *Acta Gastroenterol Belg*. 2008;71(4):373-8.
- [51] Ceelen WP. Use of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in management of peritoneal carcinomatosis from colorectal origin. *Surg Technol Int*. 2005;14:125-30.
- [52] Comité d’Evaluation et de Diffusion des Innovations T. Intraperitoneal chemohyperthermia – systematic review, expert panel. Paris: Comité d’Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT); 2005.

- [53] Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations T. Intraperitoneal chemohyperthermia – systematic review, expert panel. Paris: Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT); 2007.
- [54] de Bree E, Helm CW. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: rationale and clinical data. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12(7):895-911.
- [55] Di Miceli D, Alfieri S, Caprino P, Menghi R, Quero G, Cina C, et al. Complications related to hyperthermia during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) treatment. Do they exist? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(6):737-42.
- [56] Dikken JL, van de Velde CJH, Coit DG, Shah MA, Verheij M, Cats A. Treatment of resectable gastric cancer. *Therap.* 2012;5(1):49-69.
- [57] Themelandu CU, Shen P, Stewart JH, Votanopoulos K, Levine EA. Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Semin Oncol.* 2011;38(4):568-75.
- [58] Lefevre JH, Elias DM. Cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia in patients with colorectal cancer at high risk for local-regional recurrence. *Cancer J.* 2009;15(3):200-3.
- [59] Piso P, Arnold D. Multimodal treatment approaches for peritoneal carcinosis in colorectal cancer. *Dtsch.* 2011;108(47):802-8.
- [60] Roviello F, Caruso S, Neri A, Marrelli D. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: overview and rationale. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(12):1309-16.
- [61] Sarnaik AA, Sussman JJ, Ahmad SA, Lowy AM. Technology of intraperitoneal chemotherapy administration: a survey of techniques with a review of morbidity and mortality. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(3):849-63.
- [62] Sarnaik AA, Sussman JJ, Ahmad SA, McIntyre BC, Lowy AM. Technology for the delivery of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy: a survey of techniques. *Recent Results Cancer Res.* 2007;169:75-82.
- [63] Shen P, Stewart JH, Levine EA. Metastases of colorectal cancer to the liver and peritoneum: comparison of surgical paradigms. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8(11):1797-808.
- [64] Shen P, Stewart JH, Levine EA. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: non-colorectal indications. *Curr Probl Cancer.* 2009;33(3):168-93.
- [65] Shen P, Stewart JH, Levine EA. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for metastatic colorectal cancer with peritoneal surface disease. *Curr Probl Cancer.* 2009;33(3):154-67.
- [66] Stewart JH, Shen P, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: an evolving paradigm for the treatment of peritoneal surface malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8(11):1809-18.
- [67] Verzijden JCM, Klaver YLB, de Hingh Ignace HJT, Bleichrodt RP. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal carcinomatosis in patients with colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2010 (4). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008479/abstract>.
- [68] Vitale SG, Marilli I, Lodato M, Tropea A, Cianci A. The role of cytoreductive surgery in advanced-stage ovarian cancer: a systematic review. *Updates Surg.* 2013;65(4):265-70.
- [69] Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R, Zoetmulder FA. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(6):365-74.
- [70] Yang K, Chen X-Z, Zhang B, Chen Z-X, Chen J-P, Hu J-K. Intraperitoneal chemotherapy for gastric carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009(4).
- [71] Williams BHM, Alzahrani NA, Chan DL, Chua TC, Morris DL. Repeat cytoreductive surgery (CRS) for recurrent colorectal peritoneal metastases: Yes or no? *Eur J Surg Oncol.* 2013.

- [72] Sommariva A, Zagonel V, Rossi CR. The role of laparoscopy in peritoneal surface malignancies selected for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol*. 2012;19(12):3737-44.
- [73] de Cuba EMV, Kwakman R, Knol DL, Bonjer HJ, Meijer GA, Te Velde EA. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastases combined with curative treatment of colorectal liver metastases: Systematic review of all literature and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(4):321-7.
- [74] Mulier S, Claes J-P, Dierieck V, Amiel J-O, Pahaut J-P, Marcelis L, et al. Survival benefit of adding Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy (HIPEC) at the different time-points of treatment of ovarian cancer: review of evidence. *Curr Pharm Des*. 2012;18(25):3793-803.
- [75] Cole KL, Choudry HA, Jones HL, Goodell PP, Bartlett DL. Critical role of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of a patient with Pseudomyxoma peritonei. *J Surg Oncol*. 2012;106(4):513-6.
- [76] Honore C, Goere D, Souadka A, Dumont F, Elias D. Definition of patients presenting a high risk of developing peritoneal carcinomatosis after curative surgery for colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):183-92.
- [77] Huang J-Y, Xu Y-Y, Sun Z, Zhu Z, Song Y-X, Guo P-T, et al. Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(9):4379-85.
- [78] Jaaback K, Johnson N, Lawrie Theresa A. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2011 (11). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005340.pub3/abstract>.
- [79] Mi D-H, Li Z, Yang K-H, Cao N, Lethaby A, Tian J-H, et al. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Hyperthermia*. 2013;29(2):156-67.
- [80] Murphy M, Cunningham J. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer patients: a review of the clinical and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2009.
- [81] Nagarajan P, Renehan A, Saunders Mark P, Wilson Malcolm S, O'Dwyer Sarah T. Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2006 (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005659/abstract>.
- [82] Sun J, Song Y, Wang Z, Gao P, Chen X, Xu Y, et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2012;12:526.
- [83] Xu D-Z, Zhan Y-Q, Sun X-W, Cao S-M, Geng Q-R. Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2004;10(18):2727-30.
- [84] Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):484-92.
- [85] Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2702-13.
- [86] Facchiano E, Risio D, Kianmanesh R, Msika S. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: indications, aims, and results: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2946-50.
- [87] Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(8):2152-65.

- [88] Li Z, Mi DH, Yang KH, Cao N, Tian JH, Ma B. Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for resectable advanced gastric cancer: a Meta-analysis. *Journal of Practical Oncology*. 2012;27(6):636-42.
- [89] Li Z, Yang KH, Mi DH, Tian JH, Liu XG. Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for postoperative advanced gastric cancer: A systematic review. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. 2011;11(12):1402-8.
- [90] Li Y, Zhou Y, Xie C, Peng C, Huang C, Yang X, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Chinese Journal of Clinical Oncology*. 2012;39(22):1734-40.
- [91] Chua TC, Robertson G, Farrell R, Liauw W, Yan TD, Morris DL. Systematic review of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian peritoneal carcinomatosis: A more efficacious way of delivering intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):5524.
- [92] Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: A systematic review of survival, mortality and morbidity. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011;213(3):S134.
- [93] Sugarbaker P. Comprehensive management of gastrointestinal cancer: Focus on appendiceal mucinous neoplasms, primary gastric cancer and gastric cancer with peritoneal seeding. *European Journal of Cancer, Supplement*. 2009;7(2-3):14.
- [94] Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis resulting from cancers of the lower gastrointestinal tract. Lansdale, PA: HAYES Inc; 2009.
- [95] Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis resulting from gastric cancer. Lansdale, PA: HAYES Inc; 2009.
- [96] Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis resulting from ovarian cancer, peritoneal mesothelioma, or abdominal sarcoma. Lansdale, PA: HAYES Inc; 2009.
- [97] Li Y, Yang X, Yang G, Zhou Y, Yonrmura Y. An evaluation of cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on patients with peritoneal carcinomatosis: Final results of a phase II prospective and randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(15).

Anhang

Suchstrategien

Cochrane	
22/01/2014	
#1	Peritoneal carcinomatos* (Word variations have been searched)
#2	Peritoneal carcinos* (Word variations have been searched)
#3	PC (Word variations have been searched)
#4	peritoneal metasta* (Word variations have been searched)
#5	MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] explode all trees
#6	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees
#7	colorectal near (cancer* or tumo*r* or carcinoma*)
#8	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees
#9	ovar* near (cancer* or tumo*r* or carcinoma*)
#10	MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees
#11	gastric near (cancer* or tumo*r* or carcinoma*)
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11
#13	hypertherm* near chemotherap* (Word variations have been searched)
#14	MeSH descriptor: [Hyperthermia, Induced] explode all trees
#15	HIPEC (Word variations have been searched)
#16	HIIC (Word variations have been searched)
#17	IPCH (Word variations have been searched)
#18	IPHC (Word variations have been searched)
#19	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
#20	#12 and #19 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
40 Hits	

CRD	
22/01/2014	
1	(Peritoneal carcinomatos*)
2	(Peritoneal carcinos*)
3	(PC)
4	(peritoneal metasta*)
5	MeSH DESCRIPTOR Peritoneal Neoplasms EXPLODE ALL TREES
6	MeSH DESCRIPTOR Colorectal Neoplasms EXPLODE ALL TREES
7	(colorectal NEAR (cancer* OR tumo*r* OR carcinoma*))
8	MeSH DESCRIPTOR Ovarian Neoplasms EXPLODE ALL TREES
9	(ovar* NEAR (cancer* OR tumo*r* OR carcinoma*))
10	MeSH DESCRIPTOR Stomach Neoplasms EXPLODE ALL TREES
11	(gastric NEAR (cancer* OR tumo*r* OR carcinoma*))

12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	(hypertherm* NEAR chemotherap*)
14	MeSH DESCRIPTOR Hyperthermia, Induced EXPLODE ALL TREES
15	(HIPEC)
16	(HIIC)
17	(IPCH)
18	(IPHC)
19	#13 OR #14 OR #15 OR #18
20	#12 AND #19
21	* IN DARE, HTA
22	#20 AND #21
	31 Hits

Embase	
24/01/2014	
'peritoneal carcinomatosis' OR 'peritoneal carcinomatoses' OR 'peritoneal carcinosis' OR 'peritoneal carcinoses' OR pc OR 'peritoneum metastasis'/exp OR 'peritoneum tumor'/exp OR 'peritoneal metastases' OR 'peritoneal metastasis' OR 'colorectal tumor'/exp OR colorectal NEAR/2 (cancer* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplasm*) OR 'ovary tumor'/exp OR ovar* NEAR/2 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplasm*) OR 'stomach cancer'/exp OR gastric NEAR/2 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplasm*) AND (hypertherm* NEAR/2 chemotherap* OR 'hyperthermic therapy'/exp OR hipec OR hiic OR ipch OR iphc) AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) OR ('peritoneal carcinomatosis' OR 'peritoneal carcinomatoses' OR 'peritoneal carcinosis' OR 'peritoneal carcinoses' OR pc OR 'peritoneum metastasis'/exp OR 'peritoneum tumor'/exp OR 'peritoneal metastases' OR 'peritoneal metastasis' OR 'colorectal tumor'/exp OR colorectal NEAR/2 (cancer* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplasm*) OR 'ovary tumor'/exp OR ovar* NEAR/2 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplasm*) OR 'stomach cancer'/exp OR gastric NEAR/2 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplasm*) AND (hypertherm* NEAR/2 chemotherap* OR 'hyperthermic therapy'/exp OR hipec OR hiic OR ipch OR iphc) AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim))	
39 Hits	

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 2 2014>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 20, 2014>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <January 20, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
21/01/2014	
1	Peritoneal carcinomatosis.mp. (1958)
2	Peritoneal carcinosis.mp. (253)
3	PC.mp. (43546)
4	peritoneal metasta*.mp. (1560)
5	exp Peritoneal Neoplasms/(11542)
6	exp Colorectal Neoplasms/(142793)
7	(colorectal adj3 (cancer* or tumo?r* or carcinoma*)).mp. (68519)
8	exp Ovarian Neoplasms/(61872)
9	(ovar* adj3 (cancer* or tumo?r* or carcinoma*)).mp. (56628)
10	exp Stomach Neoplasms/(72070)

11	(gastric adj3 (cancer* or tumo?r* or carcinoma*)).mp. (48173)
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (356730)
13	(hypertherm* adj3 chemotherap*).mp. (1394)
14	exp Hyperthermia, Induced/(22906)
15	HIPEC.mp. (552)
16	HIIC.mp. (30)
17	IPCH.mp. (45)
18	IPHC.mp. (58)
19	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 (23459)
20	12 and 19 (1907)
21	limit 20 to (meta analysis or systematic reviews) (45)
22	((systematic adj3 literature) or systematic review* or meta-analy* or metaanaly* or „research synthesis“ or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not „psycinfo database“) or pubmed or scopus or „sociological abstracts“ or „web of science“).ab. or „cochrane database of systematic reviews“.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/or Meta-Analysis.pt. (177327)
23	20 and 22 (48)
24	21 or 23 (67)
67 Hits	

Einzelstudienübersicht

Tabelle A-1: Übersicht der in den Reviews inkludierten Einzelstudien

					PC origin	Yanz006	Weber2012	Chua2013	Bijelic2007	Chua2009a	Dovern2010	Gill2011	Chua2009b
Sugarbaker	2006			3	A								x
Verwaal	2003	RCT		1	CRC	x	x	x					
Verwaal	2008	RCT		1	CRC		x (follow-up)						
Glehen, Kwiatkowski	2004	MC		3	CRC	NC (I: +/-HIPEC)	NC (I: +/-HIPEC)	NC (I: +/-HIPEC)					
Shen, Thai	2008			3	CRC			x					
Elias, Lefevre	2009	NRCS		2	CRC		x	x					
Elias, Gilly	2010	MC		2	CRC		NC (I: +/-HIPEC)						
Elias, Glehen	2010			3	CRC								
Franko	2008			3	CRC			x					
Franko	2010	NRCS		3	CRC		x						
Chua	2011	NRCS		3	CRC		x						
Schneebaum	1996			3	CRC	x							
Pilati	2003			3	CRC	x	x						
Glehen,Cotte	2004			3	CRC	x	x						
Shen, Hawksworth	2004			3	CRC	x	x						
Kecmanovic	2005			3	CRC	x	x						x
Verwaal	2005			3	CRC	x	x	x					
Zanon	2006			3	CRC		x						x
Da Silva	2006			3	CRC	x	x						
Elias, Raynard	2006			3	CRC	x	x						
Yan, Chu	2006			3	CRC	x							
Kianmanesh	2007			3	CRC		x	x					x
Bijelic	2008			3	CRC			x					
Ceelen	2008			3	CRC		x						x
Yan, Morris	2008			3	CRC		x						
Chua	2009			3	CRC			x					

					PC origin	Yanz006	Weber2012	Chua2013	Bijelic2007	Chua2009a	Dovern2010	Gill2011	Chua2009b
Chua	2010	MC	3	CRC			x						
Bretcha-Boix	2010		3	CRC			x						
Vaira	2010		3	CRC			x						
Cavaliere	2011	MC	3	CRC			x						
Mahteme	2004	NRCS	2	CRC		NC (!: EPIC)							
Elias, Delperro	2004	RCT	1	CRC		NC (!: EPIC)							
Scaringi	2008		3	G								x	
Fujimura	2000		3	G								x	
Mussa	2001		3	G								x	
Yonemura	2005		3	G								x	x
Farma	2005		3	G								x	
Shen, Stewart	2009		3	G								x	
Glehen, Gilly	2010		3	G								x	
Yang	2010		3	G								x	
Cavaliere, Valle	2006		3	mix									x
Tuttle	2006		3	mix									x
Beaujard	2000		3	mix								x	
Cavaliere, Perri	2000		3	mix		x							
Glehen, Osinsky	2003		3	mix									x
Ahmad	2004		3	mix									x
Schmidt	2005		3	mix									x
Kusamura	2006		3	mix									x
Roviello	2006		3	mix								x	x
Hadi	2006		3	mix					x				
Capone	2007		3	mix									x
Elias, Goere	2007		3	mix									x
Levine	2007		3	mix									x
Levine (only CRC)	2007		3	CRC			NC: no data						
Smeenk	2007		3	mix									x
Gusani	2008		3	mix									x
Harrison	2008		3	mix									x

				Level of evidence	PC origin	Yan2006	Weber2012	Chua2013	Bijelic2007	Chua2009a	Dover2010	Gill2011	Chua2009b
van Leeuwen	2008		3	mix									x
Ryu	2004		3	O					x	x	x		
Zanon	2004		3	O					x	x	x		
Bae	2007		3	O						x	x		
di Giorgio	2008		3	O						x	x		x
Kober	1996		3	O					x				
Fujimura	1999		3	O					x				
Cavaliere	2000		3	O						x			
van der Vange	2000		3	O					x				
Deraco	2001		3	O							x		
Hager	2001		3	O							x		
Chatzigeorgiou	2003		3	O					x	x	x		
DeBree	2003		3	O					x	x	x		
Kecmanovic	2003		3	O					x				
Look	2004		3	O					x				
Piso	2004		3	O					x	x	x		
Gori	2005		3	O						x	x		
Reichmann	2005		3	O					x	x	x		
Yoshida	2005		3	O							x		
Rufian	2006		3	O					x	x	x		x
Raspagliesi	2006		3	O					x	x	x		
Helm	2007		3	O						x	x		x
Cottee	2007		3	O						x	x		
Bereder	2009		3	O						x			
Fagotti	2009		3	O						x			
Guardiola	2009		3	O						x			
Pavlov	2009		3	O						x			
Morris	unp.		3	mix									x
TOTAL						11	19	8	14	19	16	10	24

Abbreviations: PC – peritoneal carcinomatosis; CRC – colorectal cancer; O – ovarian cancer; G – gastric cancer; mix – mixed primary tumours; HIPEC – hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; EPIC – Early postoperative intraperitoneal chemotherapy; RCT – randomised controlled trial; NRCS – non-randomised comparative study; MC – multicenter study; NC – not considered; unp – unpublished data

AMSTAR Bewertung der eingeschlossenen Reviews

Tabelle A-2: Qualitätsprüfung der systematischen Reviews nach AMSTAR

	Yan 2006	Weber 2012	Chua 2013	Biljelic 2007	Chua 2009a	Dovern 2010	Gill 2011	Chua 2009b	
<p>1. Was an 'a priori' design provided? The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review. Note: Need to refer to a protocol, ethics approval, or pre-determined/a priori published research objectives to score a „yes.“</p>	no	no	no	no	no	no	no	no	
<p>2. Was there duplicate study selection and data extraction? <i>There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place. Note: 2 people do study selection, 2 people do data extraction, consensus process or one person checks the other's work.</i></p>	can't answer	can't answer	can't answer	can't answer	can't answer	can't answer	no	can't answer	Note: „can't answer“ if duplicate study selection was not reported
<p>3. Was a comprehensive literature search performed? <i>At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found. Note: If at least 2 sources + one supplementary strategy used, select „yes“ (Cochrane register/Central counts as 2 sources; a grey literature search counts as supplementary).</i></p>	yes	yes	no	no	yes	yes	yes	yes	
<p>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion? <i>The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc. Note: If review indicates that there was a search for „grey literature“ or „unpublished literature,“ indicate „yes.“ SINGLE database, dissertations, conference proceedings, and trial registries are all considered grey for this purpose. If searching a source that contains both grey and non-grey, must specify that they were searching for grey/unpublished lit.</i></p>	yes	no	no	no	no	no	no	yes	
<p>5. Was a list of studies (included and excluded) provided? <i>A list of included and excluded studies should be provided. Note: Acceptable if the excluded studies are referenced. If there is an electronic link to the list but the link is dead, select „no.“</i></p>	no	no	no	no	no	no	no	no	

	Yan 2006	Weber 2012	Chua 2013	Biljelic 2007	Chua 2009a	Dovern 2010	Gill 2011	Chua 2009b	
<p>6. Were the characteristics of the included studies provided? In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g., age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported. <i>Note: Acceptable if not in table format as long as they are described as above.</i></p>	no	no	no	no	no	yes	yes	no	Note: „Yes“: studies reported age of patients.
<p>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant. <i>Note: Can include use of a quality scoring tool or checklist, e.g., Jadad scale, risk of bias, sensitivity analysis, etc., or a description of quality items, with some kind of result for EACH study („low“ or „high“ is fine, as long as it is clear which studies scored „low“ and which scored „high“; a summary score/range for all studies is not acceptable).</i></p>	yes	yes	yes	yes	yes	no	no	yes	Note: „yes“ reviews attributed evidence level to included studies. However, no formal quality appraisal and evidence levels often not appropriate.
<p>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations. <i>Note: Might say something such as „the results should be interpreted with caution due to poor quality of included studies.“ Cannot score „yes“ for this question if scored „no“ for question 7.</i></p>	yes	no	no	yes	yes	no	no	no	„Yes“: authors acknowledged need for RCT.
<p>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e., Chi-squared test for homogeneity, I²). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e., is it sensible to combine?). <i>Note: Indicate „yes“ if they mention or describe heterogeneity, i.e., if they explain that they cannot pool because of heterogeneity/variability between interventions.</i></p>	yes	yes	no	yes	yes	yes	no	yes	Note: „Yes“ authors provided only data range or means of means. „No“ authors calculated medians from medians.
<p>10. Was the likelihood of publication bias assessed? An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). <i>Note: If no test values or funnel plot included, score „no“. Score „yes“ if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.</i></p>	no	no	no	no	no	no	no	no	
<p>11. Was the conflict of interest included? Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies. <i>Note: To get a „yes,“ must indicate source of funding or support for the systematic review AND for each of the included studies.</i></p>	no	no	no	no	no	no	no	no	

	Yan 2006	Weber 2012	Chua 2013	Biljelic 2007	Chua 2009a	Dovern 2010	Gill 2011	Chua 2009b
yes	5	3	1	3	4	3	2	4
no	5	7	9	7	6	7	9	6
can't answer	1	1	1	1	1	1	0	1
not applicable	0	0	0	0	0	0	0	0
	45 %	27 %	9 %	27 %	36 %	27 %	18 %	36 %

Ausgeschlossene Volltexte

Tabella A-3: *Ausgeschlossene Volltexte – Begründung und Referenzen*

Begründung	Referenzen
Nicht-systematischer Review (n=30)	[1, 9, 43-70]
Falsche Intervention (n=2)	[71, 72]
Falsche Indikation (n=15)	[73-87]
Sprache (n=3)	[88-90]
Publikationstyp (Konferenzabstracts, Editorials, o. ä.) oder nicht verfügbar (n=7)	[91-97]