

## Leitlinienreport

### der S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“

Version 1.0 – Januar 2013

AWMF Registrierungsnummer: 032-0240L

## Leitlinienreport

## Autoren des Leitlinienreports

Dr. Annette Pflugfelder, Universitäts-Hautklinik Tübingen

Dr. Corinna Kochs, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen

Dr. Christina Czeschik, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen

Dr. Markus Follmann, MPH, MSc, Office des Leitlinienprogramms Onkologie – DKG e.V.

Prof. Dr. Claus Garbe, Universitäts-Hautklinik Tübingen

Prof. Dr. Dirk Schadendorf, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen

## Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie

der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.

Office: c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Kuno – Fischer-Str. 8 14057 Berlin

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)

[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## Finanzierung der Leitlinie

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

## Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)



## Kontakt

Dr. med. Annette Pflugfelder

Universitäts-Hautklinik Tübingen, Sektion Dermatologische Onkologie

Liebermeisterstrasse 25

D-72076 Tübingen

Tel.: 07071 29 84555 – Fax: 07071 29 5265

[annette.pflugfelder@med.uni-tuebingen.de](mailto:annette.pflugfelder@med.uni-tuebingen.de)

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Informationen zu dieser Leitlinie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Geltungsbereich und Zweck .....</b>	<b>7</b>
2.1. Adressaten .....	7
2.2. Zielsetzung .....	7
<b>3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....</b>	<b>7</b>
3.1. Leitliniensteuergruppe.....	8
3.2. Fachgesellschaften und andere Institutionen.....	8
3.3. Patienten .....	8
3.4. Weitere nicht abstimmfähige Beteiligte.....	10
3.5. Zusammensetzung der Arbeitsgruppen .....	10
<b>4. Fragestellung und Gliederung .....</b>	<b>13</b>
4.1. Kapitelgliederung .....	13
4.2. Schlüsselfragen .....	14
<b>5. Methodik .....</b>	<b>18</b>
5.1. Evidenzbasierung .....	18
5.1.1. Leitlinienadaptation .....	18
5.1.1.1. Leitlinienrecherche.....	18
5.1.1.2. Auswahl der Leitlinien.....	18
5.1.1.3. Leitlinienbewertung .....	24
5.1.1.4. Leitliniensynopse .....	25
5.1.1.5. Adaptierungsprozess .....	52
5.1.2. De-Novo-Recherche .....	52
5.1.2.1. Literaturrecherche .....	52
Auswahl der Evidenz .....	54
5.1.2.2. Bewertung der Evidenz.....	55
5.1.2.3. Evidenzsynthese .....	55
5.2. Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung.....	56

5.2.1. Formulierung der Empfehlungen .....	56
5.2.2. Empfehlungsgraduierung.....	56
5.2.3. Formale Konsensusverfahren .....	57
<b>6. Algorithmen .....</b>	<b>59</b>
<b>7. Qualitätsindikatoren.....</b>	<b>60</b>
<b>8. Öffentliche Konsultationsphase und Verabschiedung .....</b>	<b>63</b>
8.1. Öffentliche Konsultationsphase .....	63
8.2. Verabschiedung .....	65
<b>9. Redaktionelle Unabhängigkeit.....</b>	<b>65</b>
<b>10. Verbreitung und Implementierung .....</b>	<b>79</b>
<b>11. Gültigkeitsdauer der Leitlinie und Update .....</b>	<b>79</b>
<b>12. Danksagung .....</b>	<b>80</b>
<b>13. Anhang .....</b>	<b>81</b>
13.1. Interessenkonfliktbogen.....	81
13.2. Verwendete Checklisten .....	82
13.2.1. Quorum Statement Checkliste (Systematic Reviews).....	82
13.2.2. Jadad Checkliste (RCTs) .....	83
13.2.3. The Quadas tool (Diagnostische Studien) .....	83
13.2.4. Hayden Checkliste (Prognosestudien).....	84
13.2.5. Strobe Checkliste (Beobachtungsstudien) .....	86
<b>14. Literatur .....</b>	<b>88</b>

# 1. Informationen zu dieser Leitlinie

Der vorliegende Leitlinienreport beschreibt das methodische Vorgehen und die Entwicklungsschritte der neuen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Die S3-Leitlinie wurde im Rahmen des Onkologischen Leitlinienprogramms zwischen 2009 und 2012 entwickelt.

Die Zielgruppe der Leitlinie sind Patienten mit kutanem Melanom im Primärstadium, lokoregional begrenzten sowie metastasierten Stadium. Schleimhaut- sowie Aderhautmelanome wurden nicht berücksichtigt. Fragestellungen zur Früherkennung wurden in der S3-Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ bearbeitet.

Aufgrund des Volumens liegen die Evidenztabelle als gesondertes Dokument zum Methodenreport vor.

Die Langversion der Leitlinie ist über die Seite der AWMF ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)) abrufbar.

Weitere Formate zur Verbesserung der Implementierung:

- Leitlinien Kurzfassung ([www.awmf.org](http://www.awmf.org))
- Patientenleitlinie (Fertigstellung 2013 geplant)
- Mobile Webseite – App (geplant)

Weitere ergänzende Dokumente:

- Evidenztabelle ([www.awmf.org](http://www.awmf.org))
- Ergebnisse der Konsultationsphase (auf Anfrage)

## **Zusammenfassung des Projektablaufs:**

Nach Bewilligung des Antrags durch den Lenkungsausschuss des Leitlinienprogramms Onkologie wurde die Koordinationsgruppe, bestehend aus den beiden Koordinatoren Prof. Claus Garbe und Prof. Dirk Schadendorf sowie den wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen Dr. Annette Pflugfelder, Dr. Christina Czeschik (bis 30.06.2011) und Dr. Kochs (ab 01.04.2011) gebildet. Nachfolgende Tabelle stellt den zeitlichen Ablauf des Entwicklungsprozesses dar.

Tabelle 1: Projektablauf

Zeitraum	Schritte
Oktober 2009	Aufnahme der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfe
Herbst 2009 – Frühjahr 2010	Leitlinien-Recherche und -Bewertung nach DELBI*, Identifizierung von vier potentiellen Quell-Leitlinien
Frühjahr 2010	Zusammenstellung der Leitliniengruppe Bildung von neun Arbeitsgruppen
Juli 2010	Finale Konsentierung der Inhalte von Schlüsselfragen zur Leitlinie im Rahmen der Kick-Off-Veranstaltung (07.05.2010) und im anschließendem Delphi-Verfahren
September 2010 – Dezember 2011	Erarbeitung von Leitlinien-Empfehlungen durch die Arbeitsgruppen auf der Grundlage der Quell-Leitlinien und neuer systematischer Literatur-Recherchen.**
Februar 2012	Konsensuskonferenz (16.–17.02.2012): Konsentierung der Schlüsselempfehlungen der Leitlinie
Februar 2012 – Juni 2012	Nachbearbeitung der Leitlinie nach erfolgter Konsensuskonferenz Entwicklung von klinischen Algorithmen auf Grundlage der konsentierten Empfehlungen Systematische Recherche nach nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren Erstellung von Qualitätsindikatoren für die Leitlinie
Juni 2012	Abschließende Konsentierung der letzten beiden Empfehlungen der Leitlinie mittels Delphi-Verfahren
29.06.2012	Start der Konsultationsfassung
Oktober 2012	Abnahmeverfahren OL
Anfang 2013	Publikation

\*DELBI = Deutsches Instrument zur Leitlinien-Bewertung

\*\* Fragen zur Diagnostik, Wächterlymphknotenbiopsie, primären operativen Therapie und Nachsorge wurden schwerpunktmäßig in Essen erarbeitet (Prof. Schadendorf, Dr. Czeschik, Dr. Kochs), Fragen zur adjuvanten Therapie, systemischen medikamentösen Therapie, Radiotherapie und Begleittherapie in Tübingen (Prof. Garbe, Dr. Pflugfelder)

## 2. Geltungsbereich und Zweck

### 2.1. Adressaten

Die S3-Leitlinie Melanom richtet sich an Dermatologen, Hausärzte (hausärztlich tätige Fachärzte für Allgemeinmedizin, Internisten, praktische Ärzte und Ärzte ohne Gebietsbezeichnung), Gynäkologen, Chirurgen, internistische Onkologen, Radiologen und Strahlentherapeuten in Klinik und Praxis und andere medizinische Fachrichtungen, die an der Diagnostik und Therapie von Patienten mit kutanem Melanom beteiligt sind. Die Leitlinie richtet sich außerdem an betroffene Patienten sowie deren Angehörigen. Desweiteren soll sie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen.

### 2.2. Zielsetzung

Ziel der S3-Leitlinie Melanom ist es, den onkologisch tätigen Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung von geeigneten Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms zur Verfügung zu stellen. Die systematische Darstellung von Studienergebnissen hinsichtlich Nutzen und Risiken soll Ärzten wie auch Patienten in der Entscheidungsfindung unterstützen.

Grundlage der Empfehlungen ist die Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, die Adaptierung vorhandener evidenzbasierter internationaler Leitlinien, sowie bei Fehlen einer Evidenzgrundlage auf Basis guter klinischer Praxis. Alle Empfehlungen wurden durch interdisziplinäre Repräsentanten bewertet und abgestimmt.

Als messbare Elemente wurden für spezifische Empfehlungen Qualitätsindikatoren entwickelt, die zur Bewertung der Versorgungsqualität verwendet werden sollten. Die Leitlinie soll Qualitätsstandards setzen und damit langfristig die Versorgung von Melanompatienten verbessern.

## 3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe setzte sich zusammen aus der Leitliniensteuergruppe, den durch die Fachgesellschaften und anderen Institutionen benannten und abstimmungsberechtigten Mandatsträgern sowie weitere nicht abstimmungsberechtigte Experten, Beisitzer und Beteiligte, die überwiegend zusammen mit den Mandatsträgern innerhalb der Arbeitsgruppen mitgearbeitet haben.

### 3.1. Leitliniensteuergruppe

Leitlinienkoordination und Methodik: Dr. Annette Pflugfelder  
 Dr. Corinna Kochs  
 Dr. Christina Czeschik  
 Prof. Claus Garbe  
 Prof. Dirk Schadendorf

Methodische Begleitung: Dr. Markus Follmann MPH MSc,  
 Dr. Prof. Dr. Hans-Konrad Selbmann

### 3.2. Fachgesellschaften und andere Institutionen

Insgesamt wurden durch die Koordinatoren 35 Fachgesellschaften und Organisationen zur Benennung eines Mandatsträgers eingeladen. Die Auswahl erfolgte entsprechend den Vorgaben der AWMF multidisziplinär und repräsentativ für die Adressaten der Leitlinie. Die Benennung der Mandatsträger und die damit verbundene Übertragung des Stimmrechts im Rahmen der Konsensuskonferenzen erfolgten schriftlich durch die jeweiligen Fachgesellschaften und Organisationen.

### 3.3. Patienten

Um die Repräsentation von Patienten in der Leitliniengruppe zu sichern, wurden zwei Patientenorganisationen, die Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe sowie die Selbsthilfegruppe Berlin, zur Benennung eines Mandatsträgers eingeladen. Es wurden zwei Mandate durch Frau Regensburger und Herr Dr. Buhisan, sowie zwei Vertretungen durch Frau Ehmke und Frau Wispler angenommen. Eine aktive Mitarbeit in mehreren Arbeitsgruppen sowie die abstimmungsberechtigte Teilnahme an den Konsensuskonferenzen konnte durch die Patientenvertreter geleistet werden.

**Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften / Institutionen mit Mandatsträgern**

Fachgesellschaft / Arbeitsgemeinschaft	Mandat
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH)	Prof. Dr. Christian Sander
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	Prof. Dr. Axel Hauschild
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP)	Dr. Peter Mohr
Arbeitsgemeinschaft Gesundheitsökonomie und Evidenzbasierte Medizin der DDG (AGED)	Prof. Dr. Matthias Augustin
Arbeitsgemeinschaft Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie (AHMO)	Prof. Dr. Dr. Michael Herzog
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Prof. Dr. Ulrich Keilholz
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (PM)	Prof. Dr. Ulrich Kleeberg



Fachgesellschaft / Arbeitsgemeinschaft	Mandat
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO)	Dr. Jutta Hübner
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie (PSO)	Dr. Andreas Werner
Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie der DKG (ARO)	Prof. Dr. Dirk Vordermark
Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation in der Dermatologie (AReD)	Dr. Ansgar J. Weyergraf Prof. Dr. E.W. Breitbart
Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASORS)	Prof. Dr. Petra Feyer Prof. Dr. Hartmut Link
Bundesverband Deutscher Dermatologen (BVDD)	Dr. Michael Reusch
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG)	Christiane Regensburger
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr. Rudolf Stadler
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)	Prof. Dr. Ernst Magnus Noah
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Prof. Dr. Peter Hohenberger Dr. Jens Jakob
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie/Arbeitsgemeinschaft chirurgische Onkologie (CAO)	Dr. A. Krause-Bergmann
Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC)	Dr. Christoph Löser
Deutsche Gesellschaft für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde (AHMO)	Prof. Dr. Jochen A. Werner Prof. Dr. Dr. Michael Herzog
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Andreas Mackensen
Deutsche Gesellschaft für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)	Prof. Dr. Dr. Bernhard Frerich Prof. Dr. Dr. Martin Klein
Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA)	Prof. Dr. R.-D. Kortmann
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Sven N. Reske
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Prof. Dr. Raymond Voltz
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Erhard Bierhoff Dr. Christian Rose
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Oliver Kölbl
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)	Prof. Dr. Lothar Swoboda
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Dr. Dorothee Dill
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Heinz-Peter Schlemmer
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Kerstin Paradies
Selbsthilfegruppe Hautkrebs	Dr. Dietrich Buhisan Renate Ehmke Anne Wispler
<i>Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)</i>	<i>Mandat nicht angenommen</i>
<i>Deutscher Hausärzteverband</i>	<i>Mandat nicht angenommen</i>
<i>Institut für hausärztliche Fortbildung</i>	<i>Mandat nicht angenommen</i>

### 3.4. Weitere nicht abstimmberechtigte Beteiligte

Insgesamt wurden 21 Experten, überwiegend aus der Dermatookologie, zur Mitarbeit innerhalb der Leitlinie eingeladen. Als externer Berater war ein Vertreter der MDK Nordrhein, Dr. Thomas Weihkopf, beteiligt. Zur Harmonisierung des Erstellungsprozess der S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs und der S3-Leitlinie Melanom wurde eine Schnittstellengruppe gebildet, in der Prof. Dr. E.W. Breitbart sowie Marcus Anders aus der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP) e.V. eingebunden waren.

### 3.5. Zusammensetzung der Arbeitsgruppen

Zur Bearbeitung der insgesamt 58 Schlüsselfragen wurden 9 Arbeitsgruppen gebildet. Vorschläge für die Zusammensetzung der Arbeitsgruppen wurden durch die Koordinatoren vorgelegt und nach Interesse der Mandatsträger im Rahmen des ersten Konsensustreffens ergänzt und festgelegt. Hinzugezogen wurden Experten vorwiegend aus dem Bereich der Dermatookologie, Mitglieder aus der Schnittstellengruppe, sowie die Koordinatoren, die zusammen mit den Mandatsträgern an der Ausarbeitung der Empfehlungen und Hintergrundtexte beteiligt, jedoch nicht stimmberechtigt waren.

**Tabelle 3: Arbeitsgruppenmitglieder mit jeweiligen Funktionen in den verschiedenen Arbeitsgruppen**

Arbeitsgruppe	Mitglied	Funktion
Diagnostik	<a href="#">Prof. Dr. Dirk Schadendorf</a>	AG Leitung, Koordination
	Prof. Dr. Andreas Blum	Experte
	Prof. Dr. Dr. Michael Herzog	Mandat (Vertretung) AHMO
	Dr. Martin Kaatz	Experte
	Prof. Dr. Sven Reske	Mandat DGN
	Dr. Michael Reusch	Mandat BVDD
	Dr. Christian Rose	Mandat (Vertretung) DGP
	Prof. Dr. Christian Sander	Mandat ADH
	Prof. Dr. Heinz-Peter Schlemmer	Mandat DRG
	Dr. Christina Czeschik	Koordination, Methodik
	Dr. Corinna Kochs	Koordination, Methodik
Sentinel Node Biopsie	<a href="#">Prof. Dr. Ralf Gutzmer</a>	AG Leitung, Experte
	<a href="#">Prof. Dr. Dr. Martin Klein</a>	AG Leitung Vertretung, Mandat (Vertretung) DGMKG
	Dr. Christoph Löser	Mandat DGDC
	Prof. Dr. Matthias Möhrle	Experte
	Prof. Dr. Sven Reske	Mandat DGN
	Dr. Christina Czeschik	Koordination, Methodik
	Dr. Corinna Kochs	Koordination, Methodik

Arbeitsgruppe	Mitglied	Funktion
<b>Chirurgische Therapie</b>	<u>Prof. Dr. Edgar Dippel</u>	AG Leitung, Experte
	<u>Prof. Dr. Peter Hohenberger</u>	AG Leitung Vertretung, Mandat DGCH
	Dr. Dorothee Dill	Mandat DEGUM
	Prof. Dr. Dr. Bernhard Frerich	Mandat DGMKG
	Dr. Albrecht Krause-Bergmann	Mandat CAO
	Prof. Dr. Ernst Magnus Noah	Mandat DGPRÄC
	Prof. Dr. Rudolf Stadler	Mandat DDG
	Prof. Dr. Lothar Swoboda	Mandat DGT
	Dr. Christina Czeschik	Koordination, Methodik
	Dr. Corinna Kochs	Koordination, Methodik
<b>Adjuvante Therapie</b>	<u>Dr. Peter Mohr</u>	AG Leitung, Mandat ADP
	<u>Prof. Dr. Axel Hauschild</u>	AG Leitung Vertretung, Mandat ADO
	Dr. Buhisan	Mandat Selbsthilfegruppe Hautkrebs
	Prof. Dr. Hartmut Link	Mandat (Vertretung) ASORS
	Prof. Dr. Andreas Mackensen	Mandat DGHO
	Prof. Dr. Cord Sunderkötter	Experte
	PD Dr. Meinhard Schiller	Experte
	Dr. Annette Pflugfelder	Koordination, Methodik
<b>Medikamentöse Therapie bei Metastasierung</b>	<u>Prof. Dr. Claus Garbe</u>	AG Leitung, Koordination
	Dr. Thomas Eigentler	Experte
	Dr. Jessica Hassel	Expertin
	Prof. Dr. Ulrich Keilholz	Mandat AIO
	Prof. Dr. Hartmut Link	Mandat (Vertretung) ASORS
	PD Dr. Uwe Trefzer	Experte
	Prof. Dr. Wolfgang Wick	Experte
	Dr. Annette Pflugfelder	Koordination, Methodik
<b>Radiotherapie</b>	<u>Prof. Dr. Oliver Kölbl</u>	AG Leitung, Mandat DEGRO
	<u>Prof. Dr. Dirk Vordermark</u>	AG Leitung Vertretung, Mandat ARO
	Prof. Dr. Petra Feyer	Mandat ASORS
	Prof. Dr. R.-D. Kortmann	Mandat NOA
	Prof. Dr. Dr. Cornelia Mauch	Expertin
	PD Dr. Peter Kurschat	Experte
	Dr. Annette Pflugfelder	Koordination, Methodik
	<u>Dr. Ulrike Leiter</u>	AG Leitung, Expertin
<b>Nachsorge</b>	<u>Prof. Dr. Michael Weichenthal</u>	Experte
	Prof. Dr. Matthias Augustin	Mandat AGED
	Dr. Buhisan	Mandat Selbsthilfegruppe Hautkrebs
	Marcus Anders	Schnittstellengruppe
	Dr. Imke Satzger	Expertin

Arbeitsgruppe	Mitglied	Funktion
	Dr. Andreas Werner	Mandat PSO
	Dr. Christina Czeschik	Koordination, Methodik
	Dr. Corinna Kochs	Koordination, Methodik
<b>Begleittherapie</b>	<u>Prof. Dr. Petra Feyer</u>	AG Leitung, Mandat ASORS
	Dr. Buhisan	Mandat Selbsthilfegruppe Hautkrebs
	Dr. Jan Gärtner	Experte
	Dr. Jutta Hübner	Mandat PRIO
	Prof. Dr. Ulrich Kleeberg	Mandat PM
	Prof. Dr. Hartmut Link	Mandat (Vertretung) ASORS
	Dr. Carmen Loquai	Expertin
	Prof. Dr. Dorothee Nashan	Expertin
	Kerstin Paradies	Mandat KOK
	Dr. Dipl.-Psych. Dipl.-Theol. Gerhard Strittmatter	Experte
	Prof. Dr. Raymond Voltz	Mandat DGP
	Dr. Andreas Werner	Mandat PSO
	Dr. Ansgar J. Weyergraf	Mandat AReD
	Dr. Annette Pflugfelder	Koordination, Methodik
<b>Qualitätsindikatoren</b>	Dr. Udo Altmann	Experte, ADT
	Prof. Matthias Augustin	Mandat AGED
	Dr. Barbara Buchberger	Expertin
	Dr. Markus Follmann	Moderation und Methodik, DKG
	Christiane Regensburger	Patientenvertreterin
	Dr. Ulrike Leiter-Stöppke	Expertin
	Prof. Dr. Dirk Schadendorf	Experte, Koordination
	Dr. Simone Wesselmann	Expertin, Moderation, DKG
	Dr. Andreas Werner	Mandat PSO
	Dr. Corinna Kochs	Koordination

## 4. Fragestellung und Gliederung

### 4.1. Kapitelgliederung

Um die Schlüsselfragen zur Versorgung von Melanompatienten innerhalb der Bereiche Diagnostik, Therapie und Nachsorge umfassend bearbeiten zu können wurden 9 Arbeitsgruppen nach fachlichen Schwerpunkten gebildet:

- AG I Diagnostik
- AG II Sentinel Node Biopsie
- AG III Chirurgie
- AG IV Adjuvante Therapie
- AG V Medikamentöse Therapie bei Metastasierung
- AG VI Radiotherapie
- AG VII Nachsorge
- AG VIII Begleittherapie
- AG IX Qualitätsindikatoren

Die von den 9 Arbeitsgruppen erarbeiteten Empfehlungen und Hintergrundtexte zu den Schlüsselfragen wurden entsprechend des Ablaufs der klinischen Versorgung von Melanompatienten in folgende Kapitel eingegliedert:

- Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung
- Aufklärung und Kommunikation
- Diagnostik und Therapie im lokoregionär begrenzten Stadium
- Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium
- Nachsorge
- Begleittherapie
- Versorgungsstrukturen und QM

## 4.2. Schlüsselfragen

**Tabelle 4: Konsentierete Schlüsselfragen und geplante Methode der Beantwortung**

Stand nach initialer Konferenz (1. Konsensuskonferenz) der Leitliniengruppe und anschließendem Delphi-Verfahren, Juni 2010

Arbeitsgruppe – Schlüsselfrage	Geplante Beantwortung
<b>I. Diagnostik</b>	
Welche Klassifikation sollte zum Staging des MM eingesetzt werden?	Konsens
Welche diagnostischen Verfahren/Hilfsmittel sind geeignet, die klinische Diagnose des MM zu stellen?	Adaptation
Welche Hilfsmittel oder apparativen Verfahren können die klinische Diagnostik des MM ggf. weiter verbessern?	Adaptation
Wie soll die Gewinnung der Histologie erfolgen?	Konsens
Welche Parameter sollten (obligater, fakultativer) Bestandteil des histologischen Befundberichtes sein?	Konsens
Welche Ausbreitungsdiagnostik ist bei asymptomatischen Patienten bei Diagnose des Primärtumors bis St. IIa / ab St. IIb indiziert?	De-novo-Recherche
Welche Ausbreitungsdiagnostik ist bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung indiziert?	De-novo-Recherche
Welche Ausbreitungsdiagnostik ist bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von Fernmetastasen indiziert?	De-novo-Recherche
Welche Untersuchungen sind bei metastasiertem okkultem Melanom zur Primärtumorsuche und Ausbreitungsdiagnostik indiziert?	Adaptation
<b>II. Sentinel-Node-Biopsie</b>	
In welchen Fällen ist die Sentinel-Biopsie indiziert?	De-novo-Recherche
Mit welchen Methoden sollte der Sentinel-Lymphknoten (LK) ermittelt werden?	Konsens
Wie sollte die histologische Aufarbeitung von Sentinel-LK erfolgen?	Adaptation
Welche Parameter sollten Bestandteil des histologischen Befundberichtes der Sentinel-LK sein?	Konsens
Hat die Tumorlast am Sentinel-Node eine prognostische Bedeutung?	De-novo-Recherche
<b>III. Chirurgische Therapie</b>	
Welche Sicherheitsabstände sollen bei radikaler Exzision des Primärtumors eingehalten werden?	De-novo-Recherche
In welchen Fällen ist eine elektive Lymphadenektomie (LAD) indiziert?	Adaptation

Arbeitsgruppe – Schlüsselfrage	Geplante Beantwortung
In welchen Fällen ist die therapeutische LAD indiziert?	De-novo-Recherche
Ist eine komplettierende LAD bei Mikrometastasen am Sentinel-Node indiziert?	De-novo-Recherche
Welche Ausdehnung soll die LAD haben?	Konsens
Wann ist bei lokoregionären Metastasen eine operative Therapie indiziert?	Konsens
Wann ist bei Fernmetastasen eine operative Therapie indiziert?	De-novo-Recherche
Wann soll eine Nachresektion bei R1- und R2-Situationen durchgeführt werden?	Konsens
<b>IV. Adjuvante Therapie</b>	
Beeinflusst eine adjuvante Chemotherapie das Gesamtüberleben und/oder die rezidivfreie Zeit von Melanompatienten?	Adaptation
Beeinflusst eine adjuvante Vakzinationstherapie das Gesamtüberleben und/oder die rezidivfreie Zeit von Melanompatienten?	Adaptation
Beeinflusst eine adjuvante Extremitätenperfusion das Gesamtüberleben und/oder die rezidivfreie Zeit von Melanompatienten?	Adaptation
Beeinflusst eine unspezifische Immunstimulation (Bacillus Calmette-Guérin (BCG), Levamisol, etc.) das Gesamtüberleben und/oder die rezidivfreie Zeit von Melanompatienten?	Adaptation
Beeinflusst eine adjuvante Radiotherapie der Lymphknotenstation das Gesamtüberleben und/oder die rezidivfreie Zeit von Melanompatienten?	De-novo-Recherche
Beeinflusst eine Therapie mit IFN-alpha das Gesamtüberleben und/oder die rezidivfreie Zeit von Melanompatienten?	De-novo-Recherche
Welche Patientengruppe profitiert von einer Interferon-alpha-Therapie?	De-novo-Recherche
Besteht ein Unterschied zwischen pegylierten und nicht-pegylierten Interferonen in Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil?	De-novo-Recherche
Beeinflusst eine Misteltherapie das Gesamtüberleben und/oder die rezidivfreie Zeit von Melanompatienten?	De-novo-Recherche
Ist Nachsorge allein eine akzeptierbare Strategie bei erhöhtem Rezidivrisiko?	Adaptation
<b>V. Medikamentöse Therapie bei Metastasierung</b>	
Welche therapeutischen (außer operativen) Maßnahmen sind bei Satelliten- und In-transit-Metastasen effektiv?	De-novo-Recherche
Für welche Substanzen konnten objektive Remissionen im metastasierten Stadium (First- und Secondline) gezeigt werden?	De-novo-Recherche
Für welche Substanzen konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im metastasierten Stadium (First- und Secondline) gezeigt werden?	De-novo-Recherche

<b>Arbeitsgruppe – Schlüsselfrage</b>	<b>Geplante Beantwortung</b>
Führt die Gabe von Kombinationstherapien im metastasierten Stadium zu mehr objektiven Remissionen als die Gabe von Dacarbazin?	Adaptation
Führt die Gabe von Kombinationstherapien im metastasierten Stadium zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Dacarbazin?	Adaptation
Wann ist die Gabe einer Kombinationstherapie im metastasierten Stadium indiziert?	Konsens
Welche medikamentösen Therapien können bei Lebermetastasierung empfohlen werden?	De-novo-Recherche
Wann ist eine Extremitätenperfusion indiziert?	Adaptation
Welche medikamentösen Therapieverfahren haben im metastasierten Stadium einen (positiven) Effekt auf die Lebensqualität?	De-novo-Recherche
<b>VI. Radiotherapie</b>	
Hat eine Radiotherapie von inoperablen Primärtumoren oder lokoregionären Rezidiven einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben?	De-novo-Recherche
Hat eine postoperative Radiotherapie nach R1- oder R2-Resektion bzw. bei Vorhandensein anderer Risikofaktoren einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben?	De-novo-Recherche
Welche Radiotherapie-Indikationen bestehen im Stadium der Fernmetastasierung?	Adaptation
Wie ist der Einfluss unterschiedlicher Behandlungsmodalitäten und deren Kombinationen (Operation, Ganzhirnbestrahlung, Einzeitbestrahlung) auf das Gesamtüberleben, die lokale Kontrolle, die intrakranielle Kontrolle, Verlängerung der symptomfreien Zeit und Lebensqualität bei Patienten mit cerebralen Metastasen?	De-novo-Recherche
<b>VII. Nachsorge</b>	
Welche Informationen sind obligat bei der Aufklärung des Patienten über die Diagnose und während der Nachsorge?	Adaptation/Konsens
Wie sollte die Aufklärung erfolgen?	Adaptation
Sollte die Selbstuntersuchung ein Bestandteil der Nachsorge sein?	Adaptation
Wie lange sollte die Nachsorge von Melanompatienten erfolgen?	De-novo-Recherche
In welchen Intervallen sollte die Nachsorge erfolgen?	De-novo-Recherche
Welche Untersuchungen sind im Rahmen der Nachsorge bei asymptomatischen Patienten indiziert?	De-novo-Recherche
<b>VIII. Begleittherapie</b>	



Arbeitsgruppe – Schlüsselfrage	Geplante Beantwortung
Welche Patienten mit malignem Melanom sollten eine Rehabilitation erhalten?	Konsens
Wann und wie sollte bei Melanompatienten der Einsatz von Bisphosphonaten erfolgen?	Konsens
Welchen Stellenwert haben komplementäre Verfahren?	Konsens
Was sollte im Rahmen der Patientenaufklärung zu komplementären und alternativen Verfahren gesagt werden?	Konsens
<p>nicht melanomspezifischen Themen – beschreibender Abschnitt mit Verweis auf Literatur und fachübergreifende Leitlinien:</p> <p>Kommunikation mit Krebspatienten</p> <p>Psychoonkologische Betreuung von Krebspatienten</p> <p>Erfassung und Optimierung von Lebensqualität bei Krebspatienten</p> <p>Schmerztherapie</p> <p>Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen</p> <p>Vorgehen bei Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie</p> <p>Behandlung von Lymphödemen</p> <p>Betreuung von Sterbenden und Ihren Angehörigen</p>	
<b>IX. Versorgungsstrukturen und Qualitätsmanagement</b>	
Welchen Patienten sollte eine Teilnahme an klinischen Studien empfohlen werden?	Adaptation
Welche Qualitätsindikatoren sind zur Messung der Versorgungsqualität von Patienten mit malignem Melanom geeignet?	De-novo-Recherche

## 5. Methodik

### 5.1. Evidenzbasierung

#### 5.1.1. Leitlinienadaptation

Zur Identifikation von möglichen Quell-Leitlinien und der damit verbundenen Möglichkeit einer evidenzbasierten Beantwortung durch Leitlinienadaptation erfolgte zunächst eine systematische Leitlinienrecherche und kritische Bewertung der Leitlinien nach DELBI (Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung, Fassung 2005/2006 + Domäne 8, © AWMF, ÄZQ 2008).

##### 5.1.1.1. Leitlinienrecherche

- Internetrecherche (Dr. Markus Follmann, 17.03.2009)  
12 Länder, 4 Fächer, 62 Homepages  
55 Treffer, nach Screening 22 Leitlinien für Bewertung vorgesehen
- G-I-N Recherche (Dr. Annette Pflugfelder, 22.01.2010)  
21 Treffer, 3 Dubletten, 18 Leitlinien für Bewertung vorgesehen (Suchwort: ‚melanoma‘)
- Pubmed Recherche (Dr. Annette Pflugfelder, 19.01.2010)  
533 Treffer, nach Screening 46 Leitlinien für Bewertung vorgesehen

Insgesamt verblieben nach Dublettenelimination 56 potentiell relevante Leitlinien.

##### 5.1.1.2. Auswahl der Leitlinien

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- Thematische Übereinstimmung: Die Leitlinie sollte thematisch mindestens einen Teilbereich der geplanten Leitlinie, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit kutanem malignen Melanom behandeln.
- Sprache: englisch, deutsch oder französisch
- Aktualität: Leitlinien wurden ab dem Jahr 2005 berücksichtigt

Nach Anwendung der Einschlusskriterien verblieben 13 Leitlinien, die im Anschluss nach DELBI bewertet wurden. Für die Auswahl als Quell-Leitlinie wurde ein Domänenwert der Domäne 3 (Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung) von mindestens 0,5 gefordert. Dieses Kriterium erreichten insgesamt 7 Leitlinien (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Quell-Leitlinien Auswahlverfahren der 56 potentiell relevanten Leitlinien

Nr	Titel	Organisation / Journal	Jahr	Sprache	Einschlusskriterien				Einschluss ja/nein Bemerkung
					Inhalt	Sprache	Aktual.	Delbi 3	
1	Familial atypical multiple mole melanoma syndrom. National consensus guideline	Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres	2005	niederländisch	nein	nein	ja		nein
2	Melanoma cutâneo – abordagem da lesão primária	Brazilian Medical Association	2002	portugiesisch	ja	nein	nein		nein
3	Cutaneous melanoma (SIGN CPG 72)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	2004	englisch	ja	ja	nein		nein
4	Treatment of cutaneous melanoma. American Society of Plastic Surgeons. NGC:005965	Agency for Healthcare Research and Quality	2007	englisch	ja	ja	ja	0,38	nein
5	La pelle al sole con cautela – prevenzione del melanoma	Regional Health Agency Emilia Romagna	2003	italienisch	nein	nein	nein		nein
6	Photodynamic therapy for non-melanoma skin tumours	National Institute for Health and Clinical Excellence	2006	englisch	nein	ja	ja		nein
7	Ihomelanooma	Current Care / Duodecim – Finnish Medical Society	2005	finnisch	ja	nein	ja		nein
8	Mélanome cutané	HAS – French National Authority for Health	2008	französisch	ja	ja	ja	0,24	nein
9	<b>Clinical Guidelines on the Management of Melanoma in Australia and New Zealand</b>	<b>New Zealand Guidelines Group/ National Health and Medical Research Council</b>	<b>2008</b>	<b>englisch</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>	<b>0,67</b>	<b>ja</b>
10	New Zealand Guidelines on the General Management of Malignant Melanoma	New Zealand Guidelines Group	2004	englisch	ja	ja	nein		nein
11	Melanoom van de huid. National evidence-based guideline	Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres	2005	niederländisch	ja	nein	ja		nein
12	Guideline zur Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms	Swiss Medical Association	2001	deutsch	ja	ja	nein		nein
13	<b>Improving outcomes for people with skin tumours including melanoma</b>	<b>National Institute for Health and Clinical Excellence</b>	<b>2006</b>	<b>englisch</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>	<b>0,62</b>	<b>ja</b>
14	<b>Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma</b>	<b>Agency for Healthcare Research and Quality</b>	<b>2006</b>	<b>englisch</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>	<b>0,62</b>	<b>ja</b>
15	<b>Biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma</b>	<b>Agency for Healthcare Research and Quality</b>	<b>2007</b>	<b>englisch</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>	<b>0,62</b>	<b>ja</b>

Nr	Titel	Organisation / Journal	Jahr	Sprache	Einschlusskriterien				Einschluss ja/nein Bemerkung
					Inhalt	Sprache	Aktual.	Delbi 3	
16	Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma	Agency for Healthcare Research and Quality	2006	englisch	ja	ja	ja	0,62	ja
17	Systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma	Agency for Healthcare Research and Quality	2009	englisch	ja	ja	ja	0,62	ja
18	Interdisziplinäre EbM-Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren	German Cancer Society	2005	deutsch	ja	ja	ja	0,33	Einschluss als dt. Vorlage für nicht evidenzbas. Empfehlungen
19	Melanoma	Journal of the National Comprehensive Cancer Network	2009	englisch	ja	ja	ja	0,43	nein
20	Australian Cancer Network clinical practice guidelines for the management of ocular and periocular melanoma: an evidence-based literature analysis.	Clinical & experimental ophthalmology	2008	englisch	nein	ja	ja		nein
21	Managing patients with ocular melanoma: state of the art.	Clinical & experimental ophthalmology	2008	englisch	nein	ja	ja		nein
22	Guidelines for imaging in cutaneous melanoma	Nuclear medicine communications	2008	englisch	nein	ja	ja		nein
23	Cutaneous malignant melanoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.	European Society for Medical Oncology	2008	englisch	ja	ja	ja	0,19	nein
24	Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion.	Cancer	2008	englisch	nein	ja	ja		nein
25	The prevention, diagnosis, referral and management of melanoma of the skin: concise guidelines.	British Association of Dermatologists	2007	englisch	ja	ja	ja	0,19	nein
26	Melanoma	Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN	2006	englisch	ja	ja	ja		Nein (Update wurde bewertet)
27	Brief guidelines: malignant melanoma of the skin	Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society	2006	deutsch	ja	ja	ja		Nein (Update wurde bewertet)

Nr	Titel	Organisation / Journal	Jahr	Sprache	Einschlusskriterien				Einschluss ja/nein Bemerkung
					Inhalt	Sprache	Aktual.	Delbi 3	
		of Dermatology : JDDG							
28	Recommandations pour la pratique clinique : Mise à jour 2005 des recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané sans métastase à distance	FNCLCC et SFD	2005	französisch	ja	ja	ja	0,62	ja
29	Guideline 'Melanoma' (3rd revision)	Nederlands tijdschrift voor geneeskunde	2005	niederländisch	nein	nein	ja		nein
30	Guideline 'Melanoma' (3rd revision)	Nederlands tijdschrift voor geneeskunde	2005	niederländisch	nein	nein	ja		nein
31	Guideline 'Melanoma' (3rd revision)	Nederlands tijdschrift voor geneeskunde	2005	niederländisch	ja	nein	ja		nein
32	Melanoma: treatment guidelines for patients (part 2)	Dermatology nursing / Dermatology Nurses' Association	2005	englisch	nein	ja	ja		nein
33	Melanoma: treatment guidelines for patients (Part 1)	Dermatology nursing / Dermatology Nurses' Association	2005	englisch	nein	ja	ja		nein
34	Guideline on the management of melanoma	South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde	2004	englisch	ja	ja	nein		nein
35	Melanoma. Clinical practice guidelines in oncology.	Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN	2004	englisch	ja	ja	nein		nein
36	ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma.	Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO	2003	englisch	ja	ja	nein		nein
37	BDS Melanoma Guidelines.	The British journal of dermatology	2003	englisch	nein	ja	nein		nein
38	UK guidelines for the management of cutaneous melanoma.	British journal of plastic surgery	2002	englisch	nein	ja	nein		nein
39	Procedure guideline for lymphoscintigraphy and the use of intraoperative gamma probe for sentinel lymph node localiza-	Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine	2002	englisch	ja	ja	nein		nein

Nr	Titel	Organisation / Journal	Jahr	Sprache	Einschlusskriterien				Einschluss ja/nein Bemerkung
					Inhalt	Sprache	Aktual.	Delbi 3	
	tion in melanoma of intermediate thickness 1.0.								
40	Recommendations for the management of melanoma	Revue medicale de la Suisse romande	2002	französisch	ja	ja	nein		nein
41	U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma.	The British journal of dermatology	2002	englisch	ja	ja	nein		nein
42	UK guidelines for the management of cutaneous melanoma.	British journal of plastic surgery	2002	englisch	ja	ja	nein		nein
43	Guidelines of care for primary cutaneous melanoma.	Journal of the American Academy of Dermatology	2001	englisch	ja	ja	nein		nein
44	Practical guidelines for the management of biochemotherapy-related toxicity in melanoma.	Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research	2001	englisch	nein	ja	nein		nein
45	Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma.	Dermatology (Basel, Switzerland)	2001	englisch	ja	ja	nein		nein
46	Guidelines for reporting cutaneous melanocytic lesions	Pathologica	2000	italienisch	ja	nein	nein		nein
47	Guidelines for reporting cutaneous melanocytic lesions	Pathologica	2000	italienisch	ja	nein	nein		nein
48	Evidence-based management of melanoma. Clinical practice guidelines are now available for managing this cancer which occurs in relatively young people and is a particular problem in Australia.	The Medical journal of Australia	2000	englisch	ja	ja	nein		nein
49	ACP best practice no 162. The histological reporting of melanoma. Association of Clinical Pathologists.	Journal of clinical pathology	2000	englisch	ja	ja	nein		nein
50	Rational follow-up recommendations for patients with melanoma.	Archives of dermatology	2000	englisch	ja	ja	nein		nein
51	Current practice of patient follow-up after potentially curative resection of cutaneous melanoma.	Plastic and reconstructive surgery	2000	englisch	ja	ja	nein		nein
52	Recommendations for the management of patients with skin melanoma	Presse medicale (Paris, France : 1983)	2000	französisch	ja	ja	nein		nein
53	Standards, options, and recommenda-	Presse medicale (Paris, France :	2000	französisch	ja	ja	nein		nein

Nr	Titel	Organisation / Journal	Jahr	Sprache	Einschlusskriterien				Einschluss ja/nein Bemerkung
					Inhalt	Sprache	Aktual.	Delbi 3	
	tions for the management of patients with skin melanoma. National Federation of Centers for the Fight against Cancer]	1983)							
54	Current guidelines in melanoma treatment. Melanoma Working Group of Gent and Bordet.	Dermatology (Basel, Switzerland)	2000	englisch	ja	ja	nein		nein
55	Melanoma follow-up: protocols and practice.	The British journal of dermatology	2000	englisch	ja	ja	nein		nein
56	Standards, Options and Recommendations (SOR): clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous melanoma. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer	Bulletin du cancer	2000	französisch	ja	ja	nein		nein

### 5.1.1.3. Leitlinienbewertung

Die Bewertung der Leitlinien erfolgte unabhängig durch 2 wissenschaftliche Mitarbeiter (Dr. Annette Pflugfelder und Dr. Christina Czeschik) methodisch nach DELBI (Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung, Fassung 2005/2006 + Domäne 8, 2008). Die Ergebnisse wurden miteinander abgeglichen und bei Diskrepanz diskutiert bis eine gemeinsame Bewertung gefunden werden konnte. In einer kritischen Bewertung (LL GB, Domäne 3) wurde zusätzlich Dr. Markus Follmann eingebunden.

Von der Kanadische Organisation Agency for Healthcare Research and Quality (Cancer Care Ontario) liegen 4 Leitlinien zur medikamentösen Therapie vor, die in gleicher Methodik erstellt wurden. Diese 4 Leitlinien wurden gemeinsam bewertet (LL Kanada).

**Tabelle 6: Quell-Leitlinien: Bewertung nach DELBI**

DELBI	LL Australien New Zealand Guidelines Group 2008	LL GB NICE 2006	LL Frankreich French National Authority for Health 2005	LL Kanada Cancer Care Ontario 2006-2009
<b>Domäne 1:</b> Geltungsbereich und Zweck	0,56	0,78	0,66	0,56
<b>Domäne 2:</b> Beteiligung von Interessengruppen	0,67	0,67	0,25	0,25
<b>Domäne 3:</b> Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung	0,67	0,62	0,62	0,62
<b>Domäne 4:</b> Klarheit und Gestaltung	1	0,75	0,83	0,75
<b>Domäne 5:</b> generelle Anwendbarkeit	0	0,89	0	0
<b>Domäne 6:</b> redaktionelle Unabhängigkeit	0,33	0,5	0,5	0,33
<b>Domäne 7:</b> Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem	0,67	0,72	0,5	0,44
<b>Domäne 8:</b> Methodologische Exaktheit bei Verwendung existierender Leitlinien	n.a.	n.a.	0,13	n.a.

n.a. nicht anwendbar: es wurde keine Leitlinienadaptation durchgeführt



#### 5.1.1.4. Leitliniensynopse

Nach Feststehen der Quell-Leitlinien wurde eine tabellarische Übersicht mit den Kernaussagen sowie der zugrunde liegenden Evidenz der Leitlinien in Bezug auf die vor initialer Konferenz (1. Konsensuskonferenz) der Leitliniengruppe vorbereiteten Schlüsselfragen erstellt. Bei übereinstimmender Beantwortung der Schlüsselfragen mit ausreichend hoher Evidenz wurde eine Leitlinienadaptation geplant. Bei fehlender Übereinstimmung wurde eine De-novo-Recherche, bei fehlender Evidenz eine Beantwortung durch Konsens geplant.

**Tabelle 7: Synopse der Empfehlungen aus den Quell-Leitlinien zu den Schlüsselfragen, Stand vor initialer Konferenz (Kick-off-Veranstaltung) der Leitliniengruppe, Mai 2010**

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
<b>I. Diagnostik</b>						
Welche Klassifikation sollte zum Staging des MM eingesetzt werden?	Benutzung der AJCC-/UICC-Klassifikation wird empfohlen (B)	Klassifikation nach AJCC/UICC wird in der LL verwendet	Verwendung der AJCC-/UICC-Klassifikation, 5. und 6. Ausgabe		Ja	Konsens
Welche diagnostischen Verfahren/Hilfsmittel können helfen, die klinische Diagnose des MM zu sichern?	Klinische Untersuchung, Anamnese mit Konzentration auf Veränderungen von Hautläsionen; Dermatoskopie wird empfohlen (A); Beobachtungsperiode möglich; Einsatz von „Sequential digital dermoscopy imaging“ und/oder „Total body photography“ kann in Zweifelsfällen in Erwägung gezogen werden (B)	Klinische Untersuchung, Dermatoskopie	Klinische Untersuchung, Dermatoskopie		(Ja)	Adaptation der australischen LL
Erhöht der Einsatz der	Training in	Empfohlen	Keine Erwähnung		(Ja)	Adaptation der australi-

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Dermatoskopie (mit/ohne Schulung der anwendenden Ärzte) die diagnostische Genauig- keit?	Dermatoskopie wird empfohlen für Ärzte, die regelmäßig pigmentierte HV untersuchen (A)					schen LL
Welche Parameter sollten (obligater, fakultativer) Bestandteil des histologi- schen Befundberichtes sein?	Notwendige Bestandteile des Befundes (A): Breslow-Dicke, mikro- skopische Schnittränder, Mitoserate, Invasionslevel nach Clark, Ulzeration; weitere aussagekräftige Parameter (C): Gefäßin- vasion, lokale Metasta- sen, Mikrosatelliten- und In-transit-Metastasen, Tumor-infiltrierende Lymphozyten, Regressi- on, Desmoplasie, Neuro- tropismus, assoziierte benigne melanozytische Läsion, solare Elastose, prädominanter Zelltyp, histologisches Wachs- tumsmuster, Immunhistochemie; ein zusammenfassender Befund sollte erstellt werden, aber nicht als Ersatz für den ausführli- chen deskriptiven Befund dienen (C)	Erfüllung des "Royal College of Pathologists Minimum Dataset" (s. entsprechendes Doku- ment); wenn möglich, zweifache Befundung	Keine Erwähnung		Nein	Konsens, Adaptation der australischen LL oder De-novo-Recherche: Studien zum Thema prognostisch relevante histopathologische Faktoren, z.B. „Prognostic factors of localized malignant melanoma: study of 639 patients“, Nagore Enguídanos et al., 2005

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Welche Staging-Untersuchungen sind bei asymptomatischen Patienten bei Diagnose des Primärtumors bis St. IIa / ab St. IIb indiziert?	Keine weitere Diagnostik notwendig bei asymptomatischen Patienten nach Diagnose von St. I oder II (D) bzw. nach Diagnose eines positiven SLN ohne weitere Symptome (D)	Keine Indikation zur Bildgebung	Klinische Untersuchung; keine weitere Diagnostik im St. I, optional zusätzlich LK-Sonographie im Stadium IIA und IIB; optional zusätzlich CT Thorax, Abdomen und/oder Schädel in St. IIC		Nein	De-novo-Recherche, z.B. „Is there an indication for routine chest x-ray in initial staging of melanoma“, Vermeeren et al., 2009
Welche Staging-Untersuchungen sind bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung indiziert?	Detaillierte Anamnese und körperliche Untersuchung (D); bildgebende Verfahren (CT, PET) sind indiziert, wenn Symptome vorliegen, die möglicherweise auf eine Metastasierung zurückzuführen sind, oder wenn eine Therapieform mit hoher Morbidität geplant ist, die bei Vorliegen von Metastasen nicht durchgeführt würde (D) Lymphknoten: Feinnadelaspiration, wenn notwendig unter sonographischer oder radiologischer Kontrolle (D)	Lymphknoten: Sonographie sensitiver als klinische Untersuchung allein	Klinische Untersuchung; optional zusätzlich LK-Sonographie, CT Thorax, Abdomen und/oder Schädel, FDG-PET		Nein	De-novo-Recherche

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Welche Staging-Untersuchungen sind bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von Fernmetastasen indiziert?	Bildgebende Verfahren (CT–Thorax sensitiver als Rö–Thorax; PET als Ergänzung bei nicht eindeutigen CT–Befunden; MRT sensitivste Methode bei Hirnfiliae); Serum–LDH (D); Bei bereits diagnostiziertem metastasiertem Melanom nur dann weitere Diagnostik, wenn operative Therapie von Metastasen geplant ist und die Detektion weiterer Metastasen diese Therapieentscheidung beeinflussen würde	PET sensitiver als Röntgen; bei Lungen– oder Lebermetastasen CT und MRT sensitiver als PET; Anwendung der bildgebenden Verfahren nach individueller Abwägung	Keine Erwähnung		Nein	De–novo–Recherche
Welche Untersuchungen sind bei metastasiertem okkultem Melanom zur Primärtumorsuche und Ausbreitungsdiagnostik indiziert?	Klinische Untersuchung: Augen, Gehörgang, Kopfhaut, evtl. Koloskopie (IV); PET zur weiteren Ausbreitungsdiagnostik (IV)	Keine Angaben	Keine Angabe			Adaptation der australischen LL

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
<b>II. Sentinel Node Biopsie</b>						
In welchen Fällen ist die Sentinel-Biopsie indiziert?	Durchführung der SLNB bei Patienten mit > 1,2 mm dickem Melanom, die möglichst genau über ihre Prognose informiert sein möchten; Durchführung je nach Patientenwunsch auch bei Melanomen mit 0,75 - 1,2 mm Dicke, wenn Ulzeration, Clark-Level IV oder V oder eine hohe Mitoserate vorliegen	Nicht empfohlen für Tumoren < 1 mm Breslow-Dicke; individuell möglich bei Tumoren zwischen 1,0 und 1,5 mm; empfohlen für Tumoren zwischen 1,51 und 2,0 mm; Nutzen bei Tumoren > 4 mm fraglich wegen hohem Risiko der hämatogenen Metastasierung; Durchführung i.d.R. nur im Rahmen von Studien	Kann bei Patienten mit Tumoren > 1 mm im Rahmen von klinischen Studien in Betracht gezogen werden		Nein	De-novo-Recherche; z.B. Review „Sentinel lymph node biopsy for melanoma: indications and rationale“, Phan et al., 2009
Sollte die Sentinel-Biopsie vor oder nach Exzision des Primärtumors erfolgen (in welchem Zeitintervall)?	SLNB sollte vor lokaler Nachexzision durchgeführt werden (GPP)	Keine Angabe	Keine Angabe		(Ja)	De-novo-Recherche, z.B. Literaturverzeichnis der Nukmed-LL oder „Sentinel lymph-node biopsy after previous wide local excision for melanoma“, McCready et al., 2001
Mit welchen Methoden sollte der Sentinel-LK ermittelt werden?	Lymphatic mapping	Keine Angabe	Radiokolloid + Farbstoff		(Ja)	De-novo-Recherche oder Verweis auf nuklearmedizinische LL

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Wie sollte die histologische Aufarbeitung von Sentinel-LK erfolgen?	Fixierung in 10% Formalin für 24 h; Auswertung multipler Schnitte von beiden Hälften des SLN; Färbung auch mit HE und immunhistochemisch für Melanom-assoziierte Antigene (S100, HMB-45, MelanA, Tyrosinase)	Entsprechend nationalen und internationalen Protokollen, z.B. des EORTC	Mindestanforderungen: Schnitte von 3 – 5 mm Dicke; immunhistochemische Färbung von mind. 1 Schnitt oder Färbung nach EORTC-Protokoll (6 Schnitte abwechselnd mit HE und IHC gefärbt)		(Ja)	Konsens
Welche Parameter sollten Bestandteil des histologischen Befundberichts der Sentinel-LK sein?	Mikroanatomische Lokalisierung, mikromorphologische Eigenschaften (III-3)	Keine Angabe	Verschiedene, keine Empfehlung		(Ja)	Konsens
Wann ist ein Sentinel-LK als positiv zu bewerten?	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe			De-novo-Recherche
<b>III. Operative Therapie</b>						
Welche Sicherheitsabstände sollten bei radikaler Exzision des Primärtumors eingehalten werden?	pTis: 5 mm (C); pT1 (<1 mm): 1 cm; pT2 (1-2 mm): 1-2 cm; pT3 (2-4 mm): 1-2 cm, möglichst 2 cm; pT4 (>4 mm): 2 cm (B); ALM und subunguales MM: möglichst Einhaltung der o.g. Sicherheitsabstände, wenn notwendig partielle Amputation inkl. Gelenk proximal des Melanoms (D)	Weite lokale Exzision mit 1 – 3 cm Abstand je nach Breslow-Dicke (nicht weiter detailliert); Re-Exzision bei unzureichendem Sicherheitsabstand	pTis: 5 mm; pT1 (<1 mm): 1 cm; pT2 (1-2 mm): 1-2 cm; pT3 (2-4 mm): 2 cm; pT4 (>4 mm): 2 – 3 cm; keine Sicherheitsabstände > 3 cm		Nein	De-novo-Recherche (Cochrane-Review zum Thema vorhanden)

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
In welchen Fällen ist die adjuvante (prophylaktische) LAD indiziert?	Nicht empfohlen (I)	Keine Angaben	Prophylaktische LAD bringt keinen Vorteil (A)		(Ja)	Adaptation der australischen LL
In welchen Fällen ist die therapeutische LAD indiziert?	Bei positivem SLN (C) oder V.a. Lymphknotenmetastasen, nachdem ein Stadium IV ausgeschlossen wurde (C); auch bei lokoregionärem Rezidiv, wenn noch keine Dissektion durchgeführt wurde und der Befall klinisch wahrscheinlich ist	Indiziert bei klinischem V.a. Lymphknotenmetastasen	Keine Angabe		Nein	De-novo-Recherche, z.B. „Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: a multi-institutional study“, Wong et al., 2006
Welche Ausdehnung sollte die LAD haben?	Level I – III in der Axilla; komplette Ausräumung der LK des Trigonum femorale in der Leiste; in Erwägung können auch erweiterte Prozeduren gezogen werden, z.B. iliakale und Obturator-Lymphknoten oder Neck-Dissection; bei Hinweis auf ausgedehnteren LK-Befall in der Leiste auch ilioinguinale Dissektion möglich (GPP)	Keine Erwähnung	Keine Erwähnung		(Ja)	De-novo-Recherche oder Konsens?

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Welche operative Therapie ist bei Satelliten- oder In-Transit-Metastasen indiziert?	Exzision oder andere Lokaltherapien (C)	Exzision oder andere Lokaltherapien	Keine Erwähnung		Nein	De-novo-Recherche, z.B. „Locoregional cutaneous metastases of malignant melanoma and their management“, Wolf et al., 2004
In welchen Fällen ist eine operative Therapie bei LK-, Haut- oder Weichteilmetastasen indiziert?  ... bei viszerale Metastasen?	Exzision möglich bei Hirnmetastasen, wenn keine/wenig extrakranielle Manifestationen vorhanden sind (C); bei anderen Metastasen kann bei lokaler Operabilität die Resektion in Betracht gezogen werden (C)	Keine Erwähnung	Keine Erwähnung		Nein	De-novo-Recherche, z.B. Review „The role of surgery in treatment of stage IV melanoma“, Young et al., 2006
<b>IV. Adjuvante Therapie</b>						
Ist „watchful waiting“ eine akzeptierbare Strategie bei tumorfreien Hochrisikopatienten?	Ja  „Observation“ ist akzeptierbar im resezierten Stadium I-III  Grade B (2 Studien werden zitiert)	Ja  Für manche Patienten ist keine aktive Behandlung die beste Wahl. Unterstützende Therapie und Beobachtung kann eine passende Alternative nach Diskussion der verfügbaren Optionen sein.  S. 81, keine Verknüpfung mit zugrundeliegender Evidenz	Ja  Keine adjuvante Therapie bei Tumordicke > 1,5 und/oder N+ ist akzeptierte Option  S. 42, keine Verknüpfung mit zugrundeliegender Evidenz	-	Ja	Adaptation Australische Leitlinie



Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Verbessert sich das Gesamtüberleben von tumorfreien Melanompatienten durch eine adjuvante Chemotherapie?	Nein  Kein zytotoxisches Medikament hat eine Überlegenheit gegenüber Beobachtung gezeigt  S. 93, keine Verknüpfung mit zugrundeliegender Evidenz	Nein  Keine Evidenz für adjuvante Chemotherapie nach erfolgter chirurgischer Therapie  Manual: S. 81, keine Verknüpfung mit zugrundeliegender Evidenz Evidenz Review: S. 537, keine Rolle im adjuvanten Setting, 10 Studien zitiert	Nein  Dacarbazin verbessert nicht das Überleben in adjuvanter Situation  Niveau A (4 randomisierte Studien wurden untersucht)	Nein  Keine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch adjuvante Chemotherapie  Ergebnis aus 10 random. Studien	Ja	Adaptation Cancer Care Ontario 2009

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Verbessert sich das Gesamtüberleben oder rezidivfreie Überleben von tumorfreien Melanompatienten durch eine adjuvante Vakzinationstherapie?	Nein  Keine Überlegenheit von Vakzinierungen gegenüber Beobachtung  S. 93, keine Verknüpfung mit zugrundeliegender Evidenz	Nein  Verwendung von Vakzinationstherapien ist experimentell  Manual: S. 81, keine Verknüpfung mit zugrundeliegender Evidenz Evidenz Review: S.538, kein verbessertes OS, manche zeigen verbessertes rezidivfreies Überleben, Vakzinierung wichtiges Forschungsfeld 7 Studien	Nein  Keine Vakzinierung hat einen signifikanten Unterschied zwischen rezidivfreiem Überleben oder Gesamtüberleben zeigen können (Td >1,5 NO und N+)  Niveau B  Diskutiert werden Studien mit:BCG, GMK, Melanomzell-Lysat (VMCL), Melanom Oncolysat (VMO), allogenes Melanomvakzin, polyvalentes Melanomvakzin, GM <sub>2</sub> -KLH, TIL	Nein  9 randomisierte Studien wurden zusammengefasst (virales Oncolysat, Ganglioside, polyvalentes Vakzin, Melanomzell-Lysat, „whole-cell“Vakzin) aufgrund der Heterogenität der Studien wurden die Daten nicht gepoolt. Keine Studie konnte ein verbessertes Überleben zeigen. Eine Subgruppenanalyse SWOG 9035 zeigte einen Überlebensbenefit für HLA-A2 und/oder HLA-C3 positive Patienten der Vakzin-Gruppe, dazu wurde jedoch keine klinische Empfehlung abgeleitet Im Update 10 Studien: EORTC18961, signifikant schlechteres Gesamtüberleben für GM <sub>2</sub> -KLH21 Arm	Ja	Adaptation französische Leitlinie <i>(beantwortet OS+PFS)</i>

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Verbessert sich das Gesamtüberleben von tumorfreien Melanopatienten durch eine adjuvante Extremitätenperfusion?	Nein  Prophylaktische Isolierte Extremitätenperfusion wird nicht empfohlen, PFS besser, jedoch nicht OS  Grade A (1 Studie wird zitiert, Ref. jedoch nicht auffindbar)	–  Extremitätenperfusion wird nur zur Therapie von Intransitmetastasen beschrieben	Nein  Eine adjuvante Extremitätenperfusion verbessert nicht das Gesamtüberleben  Niveau C (2 randomisierte Studien)  Es wird empfohlen eine Extremitätenperfusion nur innerhalb klinischer Studien und durch erfahrene Teams durchzuführen	–	Ja	Adaptation französische Leitlinie
Verbessert sich das Gesamtüberleben oder rezidivfreie Überleben von tumorfreien Melanopatienten durch eine unspezifische Immunstimulation (BCG, Levamisol, etc.) oder hormonelle Therapie (Tamoxifen etc.)?	–	–	Nein (Levamisol, Megestrol)  Keine Verbesserung des Überlebens durch Levamisol  Niveau A (4 Studien)  Megestrol verbessert weder rezidivfreies noch Gesamtüberleben  Niveau C (2 Studien)	Nein (Levamisol)  4 Studien zu Levamisol wurden zusammengefasst. Es wurde allenfalls ein marginaler Effekt auf klinischen Verlauf im adjuvanten Setting gesehen.  Keine Empfehlung als adjuvante Therapie	Ja	Adaptation französische Leitlinie  (Levamisol, Megestrol)

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Verbessert sich das Gesamtüberleben oder rezidivfreie Überleben von N+ resezierten Melanompatienten durch eine adjuvante Radiotherapie der Lymphknotenstation?	–	Ja (Rezidivrate)  Evidenz aus Experten Review legt nahe, dass eine postoperative adjuvante Radiotherapie die Rezidivrate von aggressiven oder rezidivierenden Tumoren oder nach Lymphknotendissektion senken kann  Evidenz Review: S.328, 4 Studien zu MM in Evidenztbl. zur Frage Rolle RT/skin cancer gelistet	Nein  Aufgrund methodischer Schwächen und heterogener Zusammensetzung der Patienten, sind die verfügbaren Daten nicht ausreichend um Risiko/Nutzen einer adjuvante Radiotherapie zu bewerten Eine adjuvante Radiotherapie wird nicht empfohlen.	–	Nein	De-novo-Recherche

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Verbessert sich das Gesamtüberleben oder rezidivfreie Überleben von tumorfreien Melanompatienten durch eine Therapie mit IFN-alpha?	<p>Ja (PFS+OS)</p> <p>Einziges Medikament mit erwiesener Wirksamkeit; verbessert PFS um ca. 10%, könnte kleinen Einfluss auf OS haben Für Hochrisiko Patienten zu erwägen</p> <p>Grade B (2 Studien)</p>	<p>Ja (PFS) Nein (OS)</p> <p>Interferon alpha als adjuvante Therapie nur innerhalb von klinischen Studien</p> <p>Etwas Evidenz für eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens, keine Evidenz für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens</p> <p>Evidenz Review: S.320, Evidenztafel: 2 Metaanalyse, 1 Review, 2 Leitlinien</p>	<p>Ja (PFS) Nein (OS)</p> <p>Interferon alpha ist eine mögliche Option als adjuvante Therapie</p> <p>Scheint PFS zu verbessern, jedoch nicht OS</p> <p>Niveau C (9 Studien, 3 Metaanalysen)</p>	<p>Ja (PFS+OS)</p> <p>Interferon alpha wird als Alternative zur Teilnahme an einer klinischen Studie empfohlen Therapie soll mit Patienten diskutiert werden (Nutzen, Risiko, Kosten) und gegeben wenn gewünscht</p> <p>key evidenz: Metaanalyse aus 13 RCTs Interferon alpha versus Beobachtung: kleiner Effekt für Gesamtüberleben (3%), Effekt für rezidivfreies Überleben.</p>	Nein	De-novo-Recherche

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Ist die Hochdosis Interferon alpha Therapie wirksamer als die Niedrigdosistherapie?	–  Empfehlung: Hochdosis Interferon alpha  Grade B (3 Studien)	–	–  Patienten ohne LK Beteiligung kann eine Niedrigdosistherapie vorgeschlagen werden (3 MIE, 18 Monate)  Mit LK-Beteiligung kann eine Hochdosistherapie vorgeschlagen werden (20MIE/m <sup>2</sup> /d i.v. 1 Monat, dann 10MIE/m <sup>2</sup> /d s.c.3x/Woche 48 Wochen)	–  Hochdosisschema (20MIE/m <sup>2</sup> /d i.v. 1 Monat, dann 10MIE/m <sup>2</sup> /d s.c.3x/Woche 48 Wochen)  Alternativ pegyliertes Interferon alpha 6µg/kg/s.c./Woche über 5 Jahre  Keine Empfehlung für eine Hochdosistherapie über 1 Monat	Bisher keine Aussage zur Fragestellung	De-novo-Recherche
Ist eine Verlängerung der Therapiedauer mit Interferon alpha über 12-18 Monate effektiver?	Nein  In Metaanalyse keine Unterschiede durch Therapiedauer und Dosierung, jedoch haben in einzelnen Studien Niedrigdosisschemata keinen Effekt gezeigt.					De-novo-Recherche
Welche Patientengruppe profitiert von einer Interferon alpha Therapie?						De-novo-Recherche

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Haben pegylierte Interferone ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und eine bessere Wirkung gegenüber nichtpegylierten Interferonen im adjuvanten Therapiegebrauch?	–  Pegyliertes Interferon: Verbesserung PFS 7%, keine Verbesserung OS  (1 Studie)	–	–	–  da bisher pegyliertes Interferon nicht gegen Hochdosis Interferon getestet wurde, kann pegyliertes Interferon nur als gleichwertige Alternative empfohlen werden  (1 Studie)	Bisher keine Aussage zur Fragestellung	De-novo-Recherche
Gibt es einen Einfluss der Misteltherapie auf das Gesamtüberleben oder rezidivfreie Überleben (PFS) von Melanompatienten?	Nein (PFS)  Iscaador M Trend für schlechteres PFS, nicht statistisch signifikant  CAM sollte nicht vor konventionellen Therapien empfohlen werden  Grade C (1 Studie)	–	–	–	n.a.	De-novo-Recherche

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
<b>V. Medik. Therapie bei Metastasierung</b>						
Welche therapeutischen (ausser operativen) Massnahmen sind bei Satelliten- und Intransitmetastasen effektiv?	Lokale, Satelliten- und Intransit Metastasen können mit verschiedenen lokalen Therapien behandelt werden Aufgezählt werden: Kryotherapie, CO <sub>2</sub> Laser, Intraläsionale Injektion von Medikamenten/Immunmodulatoren, Radiotherapie  Grade C (2 Studien)	Verschiedene Behandlungsoptionen bei Intransitmetastasen: intranäsionale Therapie, Carbon Dioxid Laser, Extremitätenperfusion/infusion)  Evidenz Review S.341, 3 Studien	–	–	(ja)	De-novo-Recherche



Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Für welche Substanzen konnten objektive Remissionen im metastasierten Stadium (First- und Secondline) gezeigt werden?	Fotemustin, Dacarbazin, Temozolomid können als Monotherapie zur Palliation verwendet werden  level of evidenz II (3 Studien)	Dacarbazin  Evidenz Review, S.316,3 Reviews, 2 Leitlinien  Schlussfolgerung: keine Evidenz vorhanden die Überlegenheit einer systemischen Therapie gegenüber best supportiv Care/Placebo zeigt. Kombinationstherapien nicht überlegen gegenüber DTIC	-	Statement zu II-2: Sinnvolle Therapie für ausgewählte Patienten mit möglichen dauerhaften Remissionen (ECOG 0-1, LDH normal, Anzahl befallene Organe bis 3, keine ZNS Beteiligung) Dosis:600 000 IU/kg/dose alle 8h bis 14x, in geeignetem Zentrum)  Statement zu Temozolomid: Sinnvoll als Firstline Therapie, Dosierung 200mg/m <sup>2</sup> 5d alle 28 Tage Kombination mit Interferon alpha 2b wird nicht empfohlen (Verbesserung Ansprechraten, keine Verbesserung des Gesamtüberlebens) Kombination Thalidomid vorerst nicht empfohlen, vorliegende Studien vielversprechend aber zu klein)	(ja)	De-novo-Recherche

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Für welche Substanzen konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im metastasierten Stadium (First- und Secondline) gezeigt werden?		1 Review: keine Evidenz vorhanden, die Überlegenheit einer systemischen Therapie gegenüber best supportiv Care/Placebo zeigt.				De-novo-Recherche
Führt die Gabe von Kombinationstherapien im metastasierten Stadium zu mehr objektiven Remissionen und im Vergleich zu Dacarbazin?	Ja  Interferon-alpha und IL-2 verbessern Ansprechen von Monotherapien aber nicht das Gesamtüberleben allein oder in Kombination mit Chemotherapien  level of evidenz II (4 Studien)	Ja  Dacarbazin plus Interferon alpha führt zu besserem Ansprechraten, nicht zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.  Evidenz Review, S.315 (1 Metaanalyse)	-	Ja  9 Studien zu Biochemotherapien (Standardchemotherapie mit IL-2 oder IFN) 7 Studien geben Ansprechraten an, 2 Studien mit verbessertem Ansprechen, 5 Studien kein Unterschied, gepoolt: besseres Ansprechen	ja	Adaptation Cancer Care Ontario 2007
Führt die Gabe von Kombinationstherapien im metastasierten Stadium zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Dacarbazin?	Nein  Interferon-alpha und IL-2 verbessern Ansprechen von Monotherapien aber nicht das Gesamtüberleben allein oder in Kombination mit Chemotherapien  level of evidenz II (4 Studien)	Nein  Durch Verwendung einer Polychemotherapie wird das Gesamtüberleben nicht verlängert  Evidenz Review, S.315 (1 Metaanalyse, 1 Review, 1 Leitlinie)	-	Nein  9 Studien zu Biochemotherapien (Standardchemotherapie mit IL-2 oder IFN). Keine Studie zeigt ein verbessertes Gesamtüberleben	Ja	Adaptation Cancer Care Ontario 2007

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Wann ist die Gabe einer Kombinationstherapie im metastasierten Stadium indiziert?	–	–	–	–	n.a.	Konsens
Welche regionären medikamentöse Therapien können bei Lebermetastasierung empfohlen werden?	–	–	–	–	n.a.	De-novo-Recherche
Wann ist eine Extremitätenperfusion indiziert?	Rasch progrediente Metastasen an Extremitäten  ILP und ILI führen zu hohen, dauerhaften Ansprechraten  Grade A 2 Studien	Für fortgeschrittene Intransit-metastasen, wenn einfachere und sicherere Methoden erschöpft sind  Evidence Review S. 341, 1 Review	–	–	Ja	Adaptation Australische Leitlinie

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
<b>VI. Radiotherapie</b>						
Hat eine Radiotherapie von lokoregionären Rezidiven einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben oder auf das Gesamtüberleben?	–  RT ist mögliche Therapieform unter anderen Optionen  level of evidence IV (2 Studien, verschiedene effektive Behandlungsformen, kein direkter Vergleich mit Chirurgie)	–  Verwendung zur Palliation für Patienten mit metastasiertem Melanom  Keine Angabe zur Evidenzgrundlage	–	–	Bisher keine Aussage zur Fragestellung	De-novo-Recherche
Gibt es eine Indikation für Radiotherapie im Stadium der Fernmetastasierung?	Ja (Palliation)  Radiotherapie ist effektiv zur Symptomlinderung von Patienten mit Metastasen in Knochen, Hirn, Weichteilgewebe, Leber und Nebennieren  Level of evidence IV (1 Studie)  Patienten mit lokalisierten Symptomen verursacht durch Melanommetastasen sollen einer Radiotherapie zugewiesen werden  Grade C	Ja (Palliation)  Verwendung zur palliativen Therapie von symptomatischen Metastasen, besonders Hirn- und Knochenmetastasen. Viscerale Metastasen, Spinalkompression.  Evidence Review S. 329, (1 Review, 1 Leitlinie)	–	–	Bisher keine Aussage zur Fragestellung	Adaptation Australische Leitlinie

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Verbessert eine stereotaktischen Bestrahlung von cerebralen Metastasen das Gesamtüberleben?	Ja  Bei inoperablen Hirnmetastasen ohne extrakranielle Beteiligung verbessert eine stereotaktische Bestrahlung das Gesamtüberleben  Level of evidence IV (5 Studien)	–  Stereotaxie wird empfohlen wenn Metastasenzahl und –grösse es zulassen und die Technik vorhanden ist.  Keine Verknüpfung mit Evidenzgrundlage	–	–	Ja	Adaptation Australische Leitlinie
Führt die Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit Hirnmetastasen zu einer Verbesserung des Überlebens oder zu einer Verlängerung der symptomfreien Zeit?	Ja  Ganzhirnbestrahlung zur Palliation bei prognostisch ungünstiger Metastasierung  Grade C  In 1 Studie verbessertes Gesamtüberleben durch Ganzhirnbestrahlung versus best supportiv care	–  Ganzhirnbestrahlung Standardtherapie (5 Studien), kein Konsens bezüglich Schema. Keine vergleichende Untersuchung Chemotherapie versus Ganzhirnbestrahlung verfügbar.	–	–	n.a.	Adaptation Australische Leitlinie

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Senkt eine Ganzhirnbe- strahlung nach Chirurgie oder Stereotaxie die Rezidivrate?	Ja  Ganzhirnbestrahlung nach Chirurgie oder Stereotaxie senkt Rezidivrate bessert aber nicht Gesamtüberleben  level of evidence II (2 Studien)	–  Kein Konsens über die Rolle der Radiotherapie nach cerebraler Metastasen Chirurgie	–	–	Ja	Adaptation Australische Leitlinie

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
<b>VII. Nachsorge</b>						
<p>Welche Informationen sind obligat bei der Aufklärung des Patienten über die Diagnose bzw. Nachsorge?</p> <p>Wie bzw. mit Hilfe welcher Medien sollte die Aufklärung erfolgen?</p>	Siehe Aufklärung über Risiken der OP; bei geplanter SLNB Aufklärung des Patienten über weitere Therapieoptionen	<p>Schriftliche und mündliche Information über Hautkrebs, Instruktionen zur Selbstuntersuchung; Checkliste für Ärzte empfohlen, um sicherzustellen, dass der Patient über alles wesentliche informiert worden ist; Information auch durch verschiedene Medien zu ergänzen (Video, Fotos, Arztbriefkopien); Patienteninformationsheft kann auch genutzt werden, damit der Patient eigene Fragen/Eindrücke festhalten kann; Patienten sollte ermöglicht werden, Begleiter zur Aufklärung mitzubringen; Information werden vom Patienten u.a. benötigt über: Diagnose, Therapie, Lebenserwartung, vermutliche Auswirkungen auf Arbeit und Familie</p>	Keine Erwähnung		(ja)	Verweis auf andere LL (z.B. Mamma-Ca)

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Sollte die Selbstuntersuchung ein Bestandteil der Nachsorge sein?	Notwendiger Bestandteil der Nachsorge (C)	Bestandteil der Nachsorge für jeden Patienten, lebenslang; Durchführung von Schulungen zur Selbstuntersuchung durch Ärzte oder Pflegekräfte	Bestandteil der Nachsorge für jeden Patienten ab St. I		(Ja)	Adaptation der australischen LL oder De-novo-Recherche, z.B. „Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines“, Francken et al., 2007
Wie lange sollte die systematische Nachsorge von Melanompatienten erfolgen?	Keine zeitliche Begrenzung angegeben	MM in situ: keine ärztliche Nachsorge; ansonsten Verweis auf BAD-Guidelines (kein Limit angegeben)	Keine zeitliche Begrenzung angegeben		Nein	De-novo-Recherche, z.B. „Late recurrence (10 years or more) of malignant melanoma in south-east Germany (Saxony): a single-center analysis of 1881 patients with a follow-up of 10 years or more“, Hansel et al., 2010
In welchen Intervallen sollte die Nachsorge erfolgen?	St. I: alle 6 Monate für 5 Jahre, danach jährlich; St. II, III: alle 3 oder 4 Monate für 5 Jahre, danach jährlich (D)	Für invasive MM Verweis auf BAD Guidelines für Details (hier: 3-monatlich für 3 Jahre; ab 1 mm Tumordicke für weitere 2 Jahre alle 6 Monate)	St. I: alle 6 Monate für 5 Jahre, danach jährlich; St. II, III: alle 3 Monate für 5 Jahre, danach jährlich		Nein	Konsens



Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Welche Untersuchungen sind im Rahmen der Nachsorge bei asymptomatischen Patienten indiziert?	Anamnese, klinische Untersuchung, nur bei Patienten mit hohem Risiko für das Auftreten von LK-Metastasen auch Ultraschall	Klinische Untersuchung; darüber hinaus Verweis auf BAD Guidelines (hier: klinische Untersuchung und ggf. Fotografie)	Klinische Untersuchung in jedem Stadium; St. IIA und IIB: zusätzlich optional LK-Sonographie alle 3 – 6 Monate für 5 Jahre; St. IIC und III: zusätzlich LK-Sonographie und individuell PET und/oder CT alle 3 – 6 Monate für 5 Jahre		Nein	De-novo-Recherche, z.B. „Primary staging and follow-up in melanoma patients – monocenter evaluation of methods, costs and patient survival“, Hofmann et al., 2002
<b>VIII. Begleittherapie</b>						
Welchen Stellenwert hat die Supportivmedizin?						Konsens
Welchen Stellenwert hat die Rehabilitation bei Melanompatienten?						Konsens

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Haben psychoonkologische Interventionen einen Einfluss auf die Lebensqualität und/oder auf das Gesamtüberleben von Melanompatienten?	Ja (LQ) Nein (Überleben)  Ungenügend Evidenz für einen Einfluss von psychosozialen Interventionen auf Prognose Level of evidence II	Ja (Überleben+LQ)  Ein RCT mit Melanompatienten fand ein verbessertes Überleben nach einer 6-wöchigen psychiatrischen Gruppenintervention mit gesundheitlicher Aufklärung.  Evidenz aus Review und Metaanalysen legt nahe, dass psychologische, aufklärende und unterstützende Interventionen für Krebspatienten vorteilhaft sind	–	–	(Ja)	Adaptation Australische Leitlinie
<b>IX. Versorgungsstrukturen und Qualitätsmanagement</b>						
Sollte Patienten die Teilnahme an klinischen Studien empfohlen werden?	Teilnahme an Studien sollte Patienten ab St. I nach Resektion des Primärtumors angeboten werden (B); Patienten sollten darüber informiert werden, dass sie von der Teilnahme an einer Studie wahrscheinlich keine Nachteile zu erwarten haben (A)	Teilnahme an Studien sollte allen Patienten ermöglicht werden, auch unter 19-jährigen; kein Beweis für Vor- oder Nachteile für den Patienten durch Studienteilnahme	Keine Erwähnung		(Ja)	Adaptation der australischen LL

Thema / Fragestellung	Australische LL New Zealand Guidelines Group (2008) <sup>1</sup>	Englische LL NICE (2005) <sup>2</sup>	Französische LL HAS – French National Authority for Health (2005) <sup>3</sup>	Kanadische LL Cancer Care Ontario (2006 – 2009) <sup>4-7</sup>	Übereinstimmung	Geplante Beantwortung
Welche Qualitätsindikatoren sind zur Messung der Versorgungsqualität des MM geeignet?	Keine Erwähnung in der LL	Zahlreiche Vorschläge für Indikatoren zur Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität am Ende jeden Kapitels	Keine Angabe		(ja)	De-novo-Recherche (z.B. Bilimoria et al., 2009)

#### **5.1.1.5. Adaptierungsprozess**

Für Fragen, die durch Adaptation von Empfehlungen einer der Quell-Leitlinien beantwortet werden sollten, wurde eine tabellarische Übersicht der Empfehlungen sowie der zugrunde liegenden Evidenz erstellt und diese mit den jeweiligen Hintergrundtexten aus den Quell-Leitlinien ergänzt. Für den nicht abgedeckten Zeitraum zwischen Recherche-Enddatum der Quell-Leitlinie und Adaptation erfolgte eine Aktualisierungs-Recherche. (Tabellarische Übersicht und Ergebnis der Aktualisierungs-Recherche für die jeweiligen Fragen einsehbar im Evidenzbericht)

Für die Formulierung der Schlüsselempfehlungen wurden die Empfehlungen der ausgewählten Quell-Leitlinie wörtlich übersetzt und übernommen. Im Empfehlungskasten erfolgte die Angabe „ Leitlinienadaptation“ plus Originalzitat der betreffenden Leitlinie. Die jeweils verwendeten Evidenzlevel der Quell-Leitlinien wurden in das Oxford Schema<sup>8</sup> sowie das Grading nach dem AWMF Schema<sup>9</sup> übertragen. Die Formulierung des Hintergrundtextes erfolgte auf der Basis der Vorlagen aus den Quell-Leitlinien, bzw. der zugrunde liegenden Originalpublikationen.

#### **5.1.2. De-Novo-Recherche**

Zur Beantwortung von Schlüsselfragen für die bei Vorliegen von Evidenz keine übereinstimmenden Empfehlungen in den Quell-Leitlinien gegeben wurden oder für die neue Evidenz verfügbar war, wurde eine De-novo-Recherche geplant.

##### **5.1.2.1. Literaturrecherche**

Die Recherche erfolgte zentral in Essen (Dr. Christina Czeschik bis Juni 2011, danach Dr. Corinna Kochs) und in Tübingen (Dr. Annette Pflugfelder). In Tübingen wurden die De-novo-Recherchen für die Arbeitsgruppen Adjuvante Therapie, Medikamentöse Therapie bei Metastasierung, Radiotherapie und Begleittherapie durchgeführt, in Essen die De-novo-Recherchen für die Arbeitsgruppen Diagnostik, Sentinel Node Biopsie, Chirurgie, Nachsorge und Qualitätsindikatoren.

Das Vorgehen der Recherche wird im Folgenden am Beispiel der Interferon alpha Recherche geschildert. Die vollständige Dokumentation der Entwicklung der Suchstrategien, Suchzeiträume und Trefferzahlen nach Datenbanken, Ein- und Ausschlusskriterien der Literatur sowie die Evidenztabelle finden sich für jede Schlüsselfrage die durch eine De-novo-Recherche bearbeitet wurde in einem gesonderten Dokument (Evidenzbericht).

Die Fragen wurden zunächst nach dem PICO Schema aufgeschlüsselt. Definiert wurden die jeweilige Zielpopulation, Intervention, Vergleichsintervention und die Endpunkte.

Schlüsselfrage: Beeinflusst eine Therapie mit IFN-alpha das Gesamtüberleben und/oder die rezidivfreie Zeit von Melanompatienten?

PICO – Schema			
Population	Intervention	Comparison	Outcome
Melanoma patients, clinical stage II and III	IFN-alpha treatment	Observation	OS, PFS

Zu den hieraus sich ergebenden Stichworten wurde nach Synonymen, Ober- und Unterbegriffen sowie über PubMed nach Mesh Terms gesucht. Die Synonyme, Ober- und Unterbegriffe (Zeilen) wurden durch den Boolescher Operator „OR“ verknüpft, die Begriffe untereinander (Spalten) durch den Boolescher Operator „AND“ zu Suchstrategien verknüpft. Weitere Suchbegriffe wurden in Rücksprache mit den Arbeitsgruppen sowie nach ersten Proberecherchen und Vollständigkeitsprüfungen ergänzt.

Bsp. Suchwörter Interferon alpha

Suchwörter	Begriff 1	Begriff 2	Begriff 3	Begriff 4
<b>Stichwort</b>	melanoma	Interferon-alpha	adjuvant	
<b>Synonyme</b>		Interferon alpha, IFN- $\alpha$ , IFN-alpha		
<b>Ober-/Unterbegriffe</b>		interferon-alpha-2b, interferon-alpha-2a, multiferon		
<b>Mesh Term</b>	melanoma	Interferon-alpha		

Die Recherche erfolgte in 3 Datenbanken:

- Medline über Pubmed
- Cochrane Library (alle Datenbanken)
- Embase über Ovid

Die verwendeten Suchstrategien wurden mit Datum der Suche und Trefferzahlen dokumentiert. Eine Aktualisierungsrecherche erfolgte für alle De-novo-Recherchen im Januar 2012.

Bsp. Datenbanken und Suchstrategien, Interferon alpha

Datenbank	Suchstrategie	Datum	Treffer
Medline	(melanoma[tiab] OR melanoma[MeSH]) AND (Interferon-alpha[tiab] OR Interferon-alpha[MeSH] OR "Interferon alpha"[tiab] OR IFN- $\alpha$ [tiab] OR IFN-alpha[tiab] OR interferon-alpha-2b[tiab] OR interferon-alpha-2a[tiab] OR multiferon[tiab]) AND (adjuvant[tiab])	12.04.11	404
Cochrane Library	(melanoma and interferon alpha and adjuvant).mp.	12.04.11	46
Embase	(melanoma and (Interferon alpha or IFN alpha or interferon alpha 2b or interferon alpha 2a or multiferon) and (adjuvant)).ti,ab.	11.05.11	301
Update Suche			
Medline	s.o.	30.01.12	<b>427</b>
Cochrane Library	s.o.	30.01.12	<b>47</b>
Embase	s.o.	23.01.12	<b>308</b>

## Auswahl der Evidenz

Für die Auswahl der Publikationen wurden zunächst folgende allgemeine Kriterien definiert:

- Einschlusskriterien: Thematische Übereinstimmung, Sprachen: e,dt
- Ausschlusskriterien: nicht systematische Reviews, Case Reports

Je nach Fragestellung und vorhandener Evidenz wurde zusätzlich spezifiziert. Bei fehlender hochwertiger Evidenz wurde die Auswahl auf die jeweils darunter liegende Evidenzstufe erweitert (Einschluss von Kohortenstudien bei nicht Vorhandensein von randomisierten Studien). Die detaillierte Dokumentation der Ein-/Ausschlusskriterien findet sich zu jeder Frage im Evidenzbericht.

Bsp. Auswahl der Literatur, Interferon alpha

Auswahl der Literatur	
Gesamttreffer	<b>782</b>
Einschlusskriterien	system. Reviews, klinische Studien zu adjuvanter Therapie mit Interferon alpha bei Patienten mit Rezidivrisiko, tumorfreies Stadium I-III Intervention: IFN alpha Monotherapie, Vergleichsgruppe: Beobachtung Sprachen: e,dt
Ausschlusskriterien	Nicht systematische Reviews Kohorten Studien, Case Reports Kombinationstherapien Vergleichsgruppe Chemotherapie, andere Systemtherapien Therapiestudien mit Interferon alpha im Stadium IV Kollektive mit gemischten Tumorentitäten
Anzahl ausgewählter Studien (8 Reviews, 16 RCTs, <i>davon 2 nur als Abstract vorliegend</i> )	24
Anzahl in Reviews zusätzlich berücksichtigter Studien (E2696+E1694 kein Obs Arm, Kokoschka, Rusciani mangelde Qualität)	4
Anzahl der ausgeschlossenen Studien nach Bewertung (Rudolf)	1

### 5.1.2.2. Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der Evidenz erfolgte durch Dr. Christina Czeschik, Dr. Corinna Kochs und Dr. Annette Pflugfelder. Folgende Bewertungsinstrumente wurden verwendet (siehe Anhang):

- Systematisches Review: Quorum Statement Checkliste <sup>10</sup>
- Diagnostische Studien: Quadas Tool <sup>11</sup>
- Randomisierte klinische Studien: Jadad Checkliste <sup>12</sup>
- Prognosestudien: Hayden Checkliste <sup>13</sup>
- Beobachtungsstudien: Strobe Statement <sup>14</sup>

Methodische Qualitätsmängel der Studien wurden in der Evidenztabelle aufgelistet und führten zu einer Abwertung des Level of Evidence. Studien ohne Mindestqualitätsanforderungen, z.B. Jadad Score < 2 wurden ausgeschlossen.

### 5.1.2.3. Evidenzsynthese

Nach Auswahl und Bewertung der Studien erfolgte die Extraktion der Studiendaten in eine Evidenztabelle. Das Format der Evidenztabelle wurde der Quell-Leitlinie NICE, 2006 entnommen. Neben Studiendesign, Population und Ergebnissen wurden im Feld „Comments“ wichtige Punkte der methodischen Bewertung, bei medikamentösen Therapien die Finanzierung der Studie, sowie daneben der Evidenzlevel nach Oxford angegeben. Die nach Arbeitsgruppen geordneten Evidenztabelle zu den jeweiligen Fragestellungen finden sich im Evidenzbericht.

Bsp. Ausschnitt Evidenztabelle, Interferon alpha

Study	Aims	Design	Population	Outcomes	Results	Comments	LoE
Garbe et al. 2008 DeCOG	to improve disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) with interferon (IFN) a2a with or without dacarbazine (DTIC) compared with observation alone	RCT Treatment groups LDI (LDI plus DTIC) OBS	444 patients, resected Stage III  n=148 (n=148) n=148	OS   DFS	LDI vs OBS significant benefit HR 0.62; 97.5% CI: 0.42-0.89; p=0.0045; events: 65/148 vs 88/148  significant benefit HR 0.69; 97.5% CI: 0.49-0.96; p=0.018; events: 84/148	Jadad Score 3 of 5 not placebo controlled, not blinded  Funding: German Cancer Aid (Deutsche Krebshilfe); German Cancer Society (Frankfurt, Germany); Hoffmann-LaRoche AG	1b

Study	Aims	Design	Population	Outcomes	Results	Comments	LoE
					vs 102/148	(Grenzach-Whylen, Germany).	
Hancock et al. 2004 UKCCCR	To evaluate low-dose extended duration interferon alfa-2a	RCT  Treatment groups LDI OBS	674 patients, resected stage IIB and stage III  n=338 n=336	OS    RFS	LDI vs OBS no benefit OR 0.94; 95% CI: 0.75-1.18; p=0.6; events: 151/338 vs 156/336  no benefit OR 0.91; 95% CI: 0.75-1.10; p=0.3; events: 211/338 vs 215/336	Jadad Score 3 of 5 not placebo controlled, not blinded  Funding: The study was supported by a grant from Roche Products Ltd	1b

## 5.2. Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung

### 5.2.1. Formulierung der Empfehlungen

Vor Entwicklung einer Schlüsselempfehlung wurden den zuständigen Autoren bzw. Arbeitsgruppen bei geplanter evidenzbasierter Beantwortung entweder Auszüge aus den Quell-Leitlinien zur Adaptation oder bei erfolgter De-novo-Recherche die Evidenztabelle mit Angabe des Level of Evidence sowie die entsprechende Literatur als PDF zur Verfügung gestellt. Bei geplanter Beantwortung durch Konsens (nicht evidenzbasierte Beantwortung) erfolgte eine freie Bearbeitung der Schlüsselfrage durch die Autoren.

### 5.2.2. Empfehlungsgraduierung

Der Empfehlungsgrad wurde in Orientierung an die bestverfügbare Evidenz sowie in Abstimmung mit den Experten vergeben. Grundsätzlich galt: umso höher der Evidenzlevel, desto stärker der Empfehlungsgrad. Neben der methodischen Bewertung der Studien jedoch war auch die Einschätzung der klinischen Relevanz durch die Experten von Bedeutung. Eine Rolle hierbei spielten unter anderem Patientenpräferenzen so-



wie praktische und ökonomische Aspekte.

Verschiedene Kriterien führten zu einer Auf- bzw. Abstufung der Empfehlungsstärke:

- Klinische Relevanz der Endpunkte und der Effektstärken
- Ethische Aspekte, z.B. Vorliegen von Studien mit geringer Evidenz; hochwertige Studien wie RCTs sind jedoch in naher Zukunft aus ethischen und/oder finanziellen Gründen nicht zu erwarten
- Abwägung von Nutzen-Risiko-Verhältnis, z.B. nachgewiesener Nutzen einer Therapie, jedoch mit starken Nebenwirkungen verbunden
- Inkonsistenz von Studienergebnissen
- Umsetzbarkeit im klinischen Alltag

Der Empfehlungsgrad fand in der Formulierung der Empfehlung seine Entsprechung (siehe Tabelle 8)

**Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung**

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

### 5.2.3. Formale Konsensusverfahren

#### Kick-Off-Veranstaltung

Die Kick-Off-Veranstaltung fand am 07. Mai 2010, 10–16 Uhr, Berlin, Robert-Koch-Platz 7, Hörsaal der Kaiserin-Friedrich-Stiftung, statt. Die Moderation führte Herr Prof. Dr. Hans-Konrad Selbmann, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen – Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), durch.

Inhalte des Kick-Off-Meetings waren

- Vorstellung des Leitlinienprogramms Onkologie der DKG, DKH und AWMF
- Erläuterung der Leitlinien-Recherche, Leitlinien-Bewertung und Erstellung einer Synopse sowie Vermittlung methodischer Grundlagen der S3-Leitlinienentwicklung

– Vermittlung methodischer Grundlagen der Ableitung von Qualitätsindikatoren  
Konsentierung von Schlüsselfragen durch die Mandatsträger bzw. Mandatsträgervertreter der beteiligten Fachgesellschaften. Die Schlüsselfragen der Kapitel I–III (Diagnostik, Operative Therapie und Adjuvante Therapie) wurden final formuliert und konsentiert.

Die Schlüsselfragen der Kapitel IV–VIII (spätere Zuordnung V bis IX) konnten aus Zeitgründen nicht abschließend formuliert werden. Hierfür kam das Delphi-Verfahren in zwei Runden zum Einsatz.

Eine vollständige Übersicht über die konsentierten Schlüsselfragen nach der Kick-off-Veranstaltung bzw. dem nachfolgenden Delphi-Verfahren sowie die Aufteilung nach Arbeitsgruppen befindet sich unter Kapitel 4.

### **Vorbereitung Konsensuskonferenz**

Im Rahmen der Projektarbeit wurden innerhalb der zuständigen AGs Schlüsselempfehlungen ausgearbeitet, konsentiert und jeweils nach Fertigstellung allen Beteiligten des S3-Leitlinien-Projektes zur Verfügung gestellt (über die eigens erstellte Webseite: <https://sites.google.com/site/s3leitliniemelanom> sowie per Email).

Im Januar 2012 erfolgte zur Vorbereitung der der Konsensuskonferenz eine Vorabstimmung der Empfehlungen durch die Mandatsträger. Anhand eines PDF Formulars waren die Mandatsträger aufgefordert, den einzelnen Schlüsselempfehlungen ihre Zustimmung zu erteilen oder über ein Textfeld Kritik oder Alternativen anzugeben. Insgesamt 27 ausgefüllte PDF Formulare konnten ausgewertet werden. Die prozentuale Zustimmungsrate sowie die Kommentare wurden auf der Konsensuskonferenz im Abstimmungsprozess neben den Schlüsselfragen projiziert. Dieses Vorgehen ermöglichte eine Identifikation von strittigen Empfehlungen sowie eine gezielte Diskussionsführung.

### **Konsensuskonferenz**

Die Konsensuskonferenz fand am 16.02.2012, 08:00h, bis 17.02.2012, 18:00h, statt. Veranstaltungsort war das Hotel Alsterhof, Augsburger Straße 5, 10789 Berlin. Die Moderation erfolgte durch neutrale, in den Konsensustechniken geschulte und erfahrene von der AWMF gestellten Personen (Prof. Dr. Hans-Konrad Selbmann, und Dr. Markus Follmann MPH MSc.) Eingeladen waren alle Mandatsträger (diskussions- und abstimmungsberechtigt) sowie AG-Leiter (diskussions-, jedoch nicht abstimmungsberechtigt) sowie Prof. Breitbart als Koordinator der S3 Leitlinie „Prävention und Früherkennung des Hautkrebses“ (Schnittstellengruppe).

Nach Vorstellung der einzelnen Schlüsselempfehlungen und vor Abstimmung wurde

der jeweilige Diskussionsbedarf sowie ggf. Anträge auf ein Minderheitsvotum abgefragt. Bei hoher Übereinstimmung  $\geq 95\%$  in der Vorabstimmung wurde direkt zur Abstimmung der Frage übergegangen. Diese erfolgte mittels TED-System durch die Mandatsträger der Fachgesellschaften. Sowohl Abstimmungsergebnis sowie Abstimmungsbeteiligung (mind. 75% der Anwesenden) wurden in Prozentangaben festgehalten.

Der formale Konsensusfindungsprozess war wie folgt strukturiert:

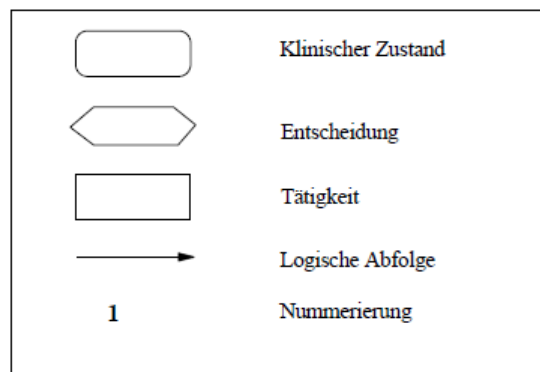
- Kapitelweises Vorgehen, Aufruf jeder Kernaussage bzw. jeder Empfehlung einzeln durch den Moderator
- Registrierung von Stellungnahmen und Änderungsanträgen aus dem Plenum durch den Moderator
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge
- Vorherabstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen
- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens
- Debattieren und Diskutieren
- Endgültige Abstimmung und Feststellung der Konsensstärke

Alle Empfehlungen wurden auf der Konsensuskonferenz konsentiert bis auf zwei, bei denen im Nachhinein das Delphi-Verfahren angewendet wurde. Bis Juni 2012 konnten die Empfehlungen endgültig abgeschlossen werden.

Die detaillierten Protokolle zur Kick-off-Veranstaltung sowie zur Konsensuskonferenz können im Sekretariat der Hautklinik des Universitätsklinikums Essen bzw. Tübingen angefordert werden (Kontakt s.o.)

## 6. Algorithmen

Ein klinischer Algorithmus stellt die Lösung eines klinischen Problems in logischer (wenn-dann) Abfolge dar. Ausgangspunkt ist ein klinischer Zustand, der nach einer standardisierten Nomenklatur in einem abgerundeten Rechteck dargestellt wird. In einem Sechseck werden Entscheidungsfragen, in einem Rechteck Handlungen dargestellt. Verbunden sind diese geometrischen Formen entsprechend ihrer logischen Abfolge mit Pfeilen, abgehend von Entscheidungsfragen mit ja oder nein gekennzeichnet.



**Abbildung 1: Standardisierte Terminologie für klinische Algorithmen (aus H. Sitter, Manual Behandlungspfade: Grundlagen, Entwicklung und Anwendung)**

Für ausgewählte Themenbereiche der Leitlinie wurde auf Grundlage der verabschiedeten Empfehlungen Algorithmen entwickelt. Verwendet wurde dazu das Programm ALGO – Klinische Algorithmen, Version 1.2, freundlich zur Verfügung gestellt von PD Dr. Helmut Sitter aus Marburg. Angepasst und abgestimmt wurden die Algorithmen in einer Sitzung der Koordinationsgruppe. Anschließend erfolgte der Versand im Rahmen der Konsultationsfassung an die gesamte Leitliniengruppe sowie zusätzlich, angegliedert an eine Delphi Runde, an alle Mandatsträger.

## 7. Qualitätsindikatoren

Zur Ableitung bzw. Entwicklung von Qualitätsindikatoren wurden für diese Leitlinie folgende in Deutschland bereits bestehende Datenerhebungen im Vorfeld berücksichtigt:

- Basisdatensatz der klinischen Krebsregister mit der organspezifischen Ergänzung Malignes Melanom (<http://www.tumorzentren.de/onkol-basisdatensatz.html>)
- Datensatz des Melanomregisters (zur Verfügung gestellt von der Hautklinik des Universitätsklinikums Tübingen <http://www.dermonko.de/>)
- Melanom-Datenbasissatz ADO (Arbeitsgemeinschaft dermatologische Onkologie) (Homepage der Arbeitsgemeinschaft für dermatologische Onkologie (ADO), <http://hautkrebs.wordpress.com/tag/malignes-melanom/>)

Desweiteren wurde systematisch recherchiert nach internationalen, existierenden Qualitätsindikatoren bzw. Maßzahlen.

Hierzu wurde in den Datenbanken Medline, Embase, AHRQ sowie in den Datenbanken der Cochrane Library mittels folgender Suchstrategien gesucht:

Recherche EMBASE, Medline	Results	Date
#4. 'melanoma'/exp OR melanoma AND ('quality indicator' OR quality NEAR/1 indicator* OR (structure OR process OR outcome OR efficiency OR accuracy) NEAR/1 (qualit* OR measur*) OR 'hospital level' NEAR/1 measur* OR 'patient level' NEAR/1 measur* OR (accuracy OR adherence OR diagnostic* OR therap* OR treatment* OR 'follow up' OR surveillanc*) NEAR/1 (assess* OR measur*)) AND ('health care quality'/exp OR 'health care quality')	1,030	11 Mar 2012
#3. 'health care quality'/exp OR 'health care quality'	1,606,616	11 Mar 2012
#2. 'quality indicator' OR quality NEAR/1 indicator* OR (structure OR process OR outcome OR efficiency OR accuracy) NEAR/1 (qualit* OR measur*) OR 'hospital level' NEAR/1 measur* OR 'patient level' NEAR/1 measur* OR (accuracy OR adherence OR diagnostic* OR therap* OR treatment* OR 'follow up' OR surveillanc*) NEAR/1 (assess* OR measur*)	554,754	11 Mar 2012
#1. 'melanoma'/exp OR melanoma	110,817	11 Mar 2012

Recherche AHRQ ( <a href="http://www.guideline.gov">www.guideline.gov</a> ) über „advanced search“:	Results	Date
Keyword 1: melanoma Keyword 2: quality indicator	10	

Recherche Cochrane	Results	Date
#1 MeSH descriptor Melanoma explode all trees #2 nm OR Imm OR alm OR ucm OR (('superfiziell spreitendes' OR 'lentigo maligna' OR 'akral lentiginöse' OR polypoid OR nodulär) NEAR/1 melanom*) #3 (#1 OR #2) #4 'quality indicator' OR quality NEAR/1 indicator* OR ((structure OR process OR outcome OR efficiency OR accuracy) NEAR/1 (qualit* OR measur*)) OR 'hospital level' NEAR/1	52	24 Feb 2012

<p>measur* OR 'patient level' NEAR/1 measur* OR (accuracy OR adherence) NEAR/1 (assess* OR measur*) OR (diagnost* OR stag* OR surgic* OR adiuvant* OR neoadiuvant* OR 'follow up' OR surveillanc* OR treatment* OR therap* OR radiatio* OR radiotherap* OR 'radio therapy' OR radiosurg* OR chemotherap* OR 'chemo therapy') NEAR/1 (indicator* OR measur* OR value*)</p> <p>#5 MeSH descriptor Quality Assurance, Health Care explode all trees</p> <p>#6 'health care quality' OR (health care NEAR/2 quality)</p> <p>#7 (#5 OR #6)</p> <p>#8 (#3 AND #4 AND #7)</p>		
--	--	--

Letztlich wurden final folgende Dokumente mit berücksichtigt:

- aus den USA (**National assessment of melanoma care using formally developed quality indicators** *Journal of Clinical Oncology* Karl Y. Bilimoria, Mehul V. Raval, David J. Bentrem, Jeffrey D. Wayne, Charles M. Balch, and Clifford Y. Ko)
- aus Großbritannien (**National Institute for Health and Clinical Excellence** Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma, 2006 (GB)<sup>2</sup>)

Die Generierung der neuen Qualitätsindikatoren (QI) aus der aktuellen Leitlinie erfolgte in folgenden Schritten:

1. Bestandsaufnahme: Zusammenstellung und Analyse der oben genannten Quellen (national / international)
2. Soweit möglich wurden aus den starken Empfehlungen der aktuellen Leitlinienversion Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Es wurden sowohl evidenzbasierte als auch Expertenkonsens basierte Empfehlungen gemäß des zugrundeliegenden methodischen Verfahrens berücksichtigt.
3. In einem Treffen der Mitglieder der Leitlinienkommission und Vertretern der klinischen Krebsregister und des Zertifizierungssystems am 08.05.2012 wurden die national bereits bestehenden Dokumentationsanforderungen als potentielle Basis für die zu entwickelnden QI der Leitlinie zu Grunde gelegt. Dann wurde die unter 2. generierte Zusammenstellung aus den Empfehlungen der Leitlinie gescreent und entschieden, ob aus der Empfehlung ein potentieller QI generiert werden könne. Folgende Ausschluss-

kriterien kamen hierbei bei diesem ersten Screenings zur Anwendung:

Ausschlusskriterien des ersten Screenings:

A1:	Empfehlung ist nicht operationalisierbar (Zähler / Nenner Definition nicht sinnvoll möglich)
A2:	QI der Empfehlung ist nicht messbar / erhebbar
A3:	sonstige Gründe für eine nicht gegebene Indikatorumsetzung, z.B. notwendige Daten für Zähler und/oder Nenner werden bislang nicht routinemäßig dokumentiert und erhoben, die zu erwartenden Zahlen sind zu gering (Einzelfälle)

4. Dieses vorselektierte Set von potentiellen QI wurde in Analogie zum Programm für Nationale Versorgungsleitlinien mit 5 Kriterien des QUALIFY Instrumentes Qualify-Verfahren (<http://www.bqs-institut.de/images/stories/doc/106-qualify-down.pdf>) mittels eines standardisierten Bogens durch ein interdisziplinäres Gremium der Leitliniengruppe bewertet. Als angenommen galten Indikatoren mit mind. 75% Zustimmung (Trifft eher zu, Trifft zu) bei jedem Kriterium\* (s.u.)

5. Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte eine methodisch moderierte Telefonkonferenz, in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert und das finale Set der Leitlinien QI definiert wurden.

Die finalen konsentierten Qualitätsindikatoren finden sich in der Langversion der Leitlinie.

Die Primärliste der potentiellen Qualitätsindikatoren, die o.g. Basisdatensätze als auch die Ergebnisse der schriftlichen Bewertung sind auf Anfrage im Leitliniensekretariat erhältlich.

## 8. Öffentliche Konsultationsphase und Verabschiedung

### 8.1. Öffentliche Konsultationsphase

Ab 30.06.12 war die S3-LEITLINIE "DIAGNOSTIK, THERAPIE UND NACHSORGE DES MELANOMS", Version 2.6, 29.06.2012, AWMF Registrierungsnummer: 032-024OL in der

Konsultationsfassung online über die ADO Homepage ([www.ado-homepage.de](http://www.ado-homepage.de)) einsehbar. Die Leitliniengruppe wurde durch das Koordinationsteam, Fachgesellschaften der Sektion B der DKG durch Frau Anita Günther/OL Office, die ADO Mitglieder durch Dr. Thomas Eigentler von der Konsultationsphase per email informiert und aufgefordert bis zum 29.07.12 Kommentare an eine dafür eingerichtete emailadresse ([leitlinie@ado-homepage.de](mailto:leitlinie@ado-homepage.de)) zu senden.

Insgesamt gingen 29 Kommentare zu 26 Kapiteln ein. Überwiegend erfolgte eine Kommentierung durch Dermatologen, drei Kommentare gingen von Pathologen, ein Kommentar von einem Kollegen der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie ein.

Alle Kommentare wurden zunächst durch Mitglieder des Leitlinien Koordinationsteams nach Kommentator gelistet. Alle eingegangenen Texte wurden sorgfältig durchgearbeitet, Schlüsselstellen farblich markiert. Es erfolgte eine Zuordnung nach Thema/Schlüsselfrage. Desweiteren wurde beurteilt, ob eine Änderung notwendig erschien, dazu erfolgte eine Kodierung wie folgt:

- F** Rechtschreibfehler
- R** Redaktioneller Fehler/ notwendige redaktionelle Ergänzung
- I** Inhaltlicher Fehler / notwendige inhaltliche Ergänzung – bezogen auf Hintergrundtext
- E** Evidenztabelle – Ergänzung erforderlich
- D** Delphi Runde, bei erforderlichen Veränderungen von Schlüsselempfehlungen erforderlich

Kommentare mit erforderlichen Änderungen bezogen auf Inhalt, erforderliche Delphi Runde, Ergänzungen der Evidenztabelle wurden tabellarisch nach Schlüsselfragen gegliedert. Die Kommentare wurden an die AG-Leiter sowie die verantwortlichen Autoren weitergeleitet und in Abstimmung mit Arbeitsgruppen und Koordinationsteam bearbeitet. In einer Telefonkonferenz wurden die Ergänzungen und Änderungen abgestimmt. Bezüglich eines Statements wurde ein alternativer Vorschlag formuliert. Das Statement wurde im Rahmen einer Delphirunde aufgrund mangelnder Akzeptanz gestrichen.

Eine Übersicht über die eingegangenen Kommentare, die zugeordnete Kodierung sowie die Dokumentation des Umgangs mit den Kommentaren und der Änderungen in der Leitlinie sind in einem PDF Dokument zusammengefasst und auf Anfrage erhältlich ([annette.pflugfelder@med.uni-tuebingen.de](mailto:annette.pflugfelder@med.uni-tuebingen.de)).



## 8.2. Verabschiedung

Im Oktober 2012 wurde die Leitlinie zur Abnahme dem Onkologischen Leitlinienprogramm sowie der AWMF überlassen. Daran anschließend erfolgt die Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften sowie die Publikation im Januar 2013.

## 9. Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Finanzierung der Leitlinie erfolgte vollständig über die Deutsche Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie. Es gab keine zusätzlichen Sponsoren. Interessenkonflikte wurden von allen Mitgliedern der Leitliniengruppe erhoben, durch die Koordinatoren gesichtet und bewertet. Bei relevanten Interessenskonflikten (bezahlte Beratertätigkeit/Advisory Boards) erfolgte ein Ausschluss aus der Abstimmung während der Konsensuskonferenz innerhalb des jeweiligen Themenkomplexes. Eine Übersicht der potentiellen Interessenskonflikte aller an der Leitlinie beteiligten Personen findet sich in Tabelle 9.

**Tabelle 9: Übersicht der Interessenkonflikte aller an der Leitlinie beteiligten Personen (Erhebung: 1. Quartal 2012)**

<b>Frage</b>	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
<b>Mitglied der Leitliniengruppe</b>									
<b>Anders, Markus</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e.V.
<b>Prof. Dr. Matthias Augustin</b>	-	-	-	-	-	-	DDG	-	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
<b>Prof. Dr. Bierhoff, Erhard</b>	-	-	-	-	-	-	Ja S3 Leitlinie "Prävention von Hautkrebs" S3 Leitlinie „Plattenepithelkarzinom“ und „Merkelzellkarzinom“	-	Selbstständig (> 15 Jahre)
<b>Prof. Dr. Blum, Andreas</b>	FotoFinder Systems GmbH Aichner-Schmied-	FotoFinder Systems GmbH Aichner-Schmied-	-	-	P6m Cosmetics GmbH & Co. KG	-	-	-	Selbstständig

	Str. 3 84364 Bad Birnbach, Deutschland  MELA Sciences, Inc. 50 South Buckhout St. Suite 1 USA-Irvington, NY 10533	Str. 3 84364 Bad Birnbach, Deutschland  MELA Sciences, Inc. 50 South Buckhout St. Suite 1 USA-Irvington, NY 10533			Orkotten 62, 48291 Telgte, Deutschland				
<b>Dr. Buchberger, Barbara</b>	-	-	Stipendium der HTAcademy für das Forschungsprojekt "Descriptive and analytic compari- son of component systems for the assessment of interventional studies"		-	-	-	-	Universität Duis- burg-Essen
<b>Dr. Buhisan, Dietrich</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	Selbstständig, in Rente
<b>Dr. Czeschik, Christina</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	Universitätsklini- kum Essen
<b>Dr. Dettenborn, Therese</b>	-	-	-	-	-	-	i.V. f. Dr. A. Krau- se-Bergmann Mandat CAO/ Dt. Gesellschaft f. Chirurgie/ Ar- beitsgemeinschaft chirurgische Onkologie	-	Fachklinik Hornheide Abtlg. Plastische Chirurgie Dorbaumstr. 300 48145 Münster
<b>Dr. DillDorothee</b>	URGO GmbH, Jury-Mitglied	Vortragshonorare von Intendis,	-	-	-	-	Mitglied der DGDC (Deutsche Gesell-	-	Märkische Kliniken GmbH

	2010 und 2012 für Forschungspreis URGO ( Wundheilung)	Ethicon/ Johnson Johnson für OP-Kurse					schaft für Dermatochirurgie) , Mitglied der AG Chirurgische Therapie Mandatsträger der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin)		Klinikum Lüdenscheid
<b>Prof. Dr. Dippel, Edgar</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	Klinikum Ludwigshafen
<b>Dr. Eigentler, Thomas</b>	BMS, Philogen, Leo Pharma	Roche, Almirall-Hermal, Spirig Pharma	-	-	-	-	-	-	Universitätsklinikum, Tübingen
<b>Prof. Dr. Feyer, Petra</b>	NAB MSD GAB MERCK AMGEN	MSD AMGEN MERCK GSK Riemser	MEDA – Tepilta-Studie	-	-	-	ASORS DEGRO	-	Vivantes – Senat Berlin
<b>Dr. Follmann, Markus</b>	-	-	-	-	-	-	Koordinator	-	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
<b>Prof. Dr. Frerich, Bernhard (Patente im Bereich Bioreaktortechnologie)</b>	Sanofi Pasteur ( ein Termin 2010)	Merck Serono 2x 2011, 1x 2009 Oemus Media GmbH je 1x 2010, 2011	Bioserv GmbH Rostock lhde Dental GmbH	-	Novatissue GmbH, Biotechnologiefirma	-	DGMKG	-	Universitätsklinikum Rostock AöR seit April 2009 Universitätsklinikum Leipzig AöR bis März 2009
<b>PD Dr. Ganten, Maria-Katharina</b>	-	-	-	-	-	-	Deutsche Röntgengesellschaft	-	Deutsches Krebsforschungszentrum
<b>Prof. Dr. Garbe, Claus</b>	Bristol-Meyers Squibb, Glaxo-Smith-Kline, Merck, Roche-Genentech, Philogen, Swedish	Bristol-Meyers Squibb, Glaxo-Smith-Kline, Merck, Roche-Genentech, Philogen, Swedish	Bristol-Meyers Squibb, Swedish Orphan Biovitrum, Merck, Roche-Genentech	-	-	-	Deutsche Dermatologische Gesellschaft Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	-	Universität Tübingen

	Orphan Biovitrum	Orphan Biovitrum							
<b>Dr. Gärtner, Jan</b>	Mundipharma, Archimedes, Cephalon	Mundipharma, Archimedes, Cephalon, Pfizer	Mundipharma, Cephalon, Sanofi-Aventis	-	-	-	DGP, DGSS	-	Land NRW (Uniklinik Köln)
<b>Prof. Dr. Gutzmer, Ralf</b>	Roche Pharma, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Novartis, Almirall-Hermal, MSD	Roche Pharma, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Novartis, Merck Serono, MSD, Almirall-Hermal, Amgen	Novartis, Roche Pharma	-	-	-	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Krebsgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie, Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC)	-	Land Niedersachsen/ Medizinische Hochschule Hannover
<b>Dr. Hassel, Jessica</b>	Bristol-Myers Squibb, Glaxo-Smith-Kline und Amgen	Roche, BMS und Amgen	Drittmittel für Patientenein-schluss in klinische Multi-Center-Studien der Firmen BMS, GSK, Eisai, Novartis und Celgene, u.a.		-	-	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	-	Universitätsklinikum Heidelberg Deutsches Krebsforschungszentrum Universitätsklinikum Mannheim
<b>Prof. Dr. Hauschild, Axel</b>	Almirall Hermal, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Eisai, GSK, IGEA, La Roche-Posay, MEDA Pharma, MELASciences, MSD, Novartis, Roche, SciBase,	Almirall Hermal, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Eisai, GSK, IGEA, La Roche-Posay, MEDA Pharma, MELASciences, MSD, Novartis, Roche, SciBase,	Almirall Hermal, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Eisai, GSK, IGEA, La Roche-Posay, MEDA Pharma, MELASciences, MSD, Novartis, Roche, SciBase,	-	-	-	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	-	UK S-H, Campus Kiel, seit 1988

	SOBI	SOBI, Spirig	SOBI,						
<b>Prof. Dr. Dr. Michael Herzog</b>	-	-	-	-	-	-	DGMKG, DÖSAK, DGZMK	-	Unfallkrankenhaus Berlin
<b>Prof. Dr. Hohenberger, Peter</b>	Novartis, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Eisai, PharmaMar,	Novartis, Boehringer Ingelheim, Pfizer, PharmaMar	Novartis, PharmaMar, Apogenix	-	-	-	DG Chirurgie, DG Thoraxchirurgie, BDC, Dt. Krebsgesellschaft, DG Senologie,	-	Universität Heidelberg
<b>Dr. Hübner, Jutta</b>	-	Roche, gsk, Pierre Fabré	Fresenius, Loges	-	-	-	DKG, dgho, DGP, DGEM	-	Universitätsklinikum Frankfurt am Main Bis 11/2009: Habichtswaldklinik Kassel
<b>Dr. Jakob, Jens</b>	-	Ja, Novartis.	-	-	-	-	Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie.	-	Chirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim
<b>PD Dr. Kaatz, Martin</b>	GSK und BMS	BMS, MEDA, MSD, Jansen-Cilag,	Öffentlich gefördert BMBF (nicht onkologisch), Multiphotonentomographie	-	(Anteile an Fonddepot kann nicht völlig ausgeschlossen werden)	-	BVDD, DDG, DKG	-	Hautklinik der SRH Waldklinikum GmbH Gera seit 01.01.2011, von 1998 bis 2011 Hautklinik des Universitätsklinikum Jena
<b>Prof. Keilholz, Ulrich</b>	Amgen, Merck	BMS, GSK, Pfizer	Merck, Pfizer	-	-	-	Ja, Deutsche Krebsgesellschaft, DGHO	-	Charité
<b>Prof. Dr. Kleeberg, Ulrich R.</b>	-	Vortragshonorare bei Tagungen im Auftrag gemeinnütziger Organisationen wie DKG	-	-	-	-	DKG, AG Palliativmedizin	-	Selbstständig
<b>Prof. Dr. Dr. Klein, Martin</b>	-	-	-	-	-	-	DGMKG	-	Fachklinik Hornheide, Dorbaumstraße

									300 48157 Münster
<b>Dr. Kochs, Corinna</b>	-	-	-	-	-	-	ADO	-	Universitätsklinikum Essen (seit 01.04.2011) zuvor Universitätsklinikum Düsseldorf (15.08.2008-31.03.2011)
<b>Prof. Dr. Kölbl, Oliver</b>	BRISTOL MYERS SQIBB	BRISTOL MYERS SQIBB	Studien mit Dokumentationsentgelt	-	-	-	DEGRO, ARO, DKG, Bayr. Krebsgesellschaft, BVDST	-	Universitätsklinikum Regensburg
<b>Prof. Dr. Kortmann, Rolf-Dieter</b>	-	-	-	-	-	-	DEGRO	-	Uni-Klinikum Leipzig
<b>Dr. Krause-Bergmann, Albrecht</b>	-	2010 Fa. Karl STORZ, Vorträge in Indien über endoskopische Techniken in Plastischen Chirurgie	-	-	-	-	DGPRÄC, DGCh., Vereinigung Nordwestdeutscher Chirurgen, Interplast Germany	-	Gegenwärtig Trägerverein Hornheide e.V.; zuvor Landkreis Hameln-Pyrmont
<b>PD Dr. Kurschat, Peter</b>	-	Cephalon und Roche	-	-	-	-	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie ADO der DKG; Deutsche Dermatologische Gesellschaft DDG	-	Universitätsklinik Köln, seit 1996, Klinik für Dermatologie und Venereologie
<b>Dr. Loquai, Carmen</b>	BMS, Celgene, Ribological, Metaplan Gutachtertätigkeit für OnkoZeit	Roche, BMS	Vergütung im Rahmen klinischer Studien der Industrie	-	-	-	ADO-Mitglied, Mitglied der DKB, APM-Mitglied, ADF-Mitglied		Universitätsmedizin Mainz
<b>PD Dr. Leiter-Stöppke, Ulrike</b>	-	BMS, MEDA, MSD	-	-	-	-	ADO, DDG	-	Universitätsklinikum Tübingen

									(seit 2001)
<b>Prof. Dr. Link, Hartmut</b>	AMGEN, Johnson & Johnson, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Vifor	AMGEN, Chugai, Ortho Biotech, Ratiopharm, Teva, Vifor	AMGEN, Lilly, Ortho-Biotech, Roche, Sanofi-Aventis	-	-	-	DGHO, DGIM, EORTC, PEG, DKG	-	Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern
<b>Dr. Löser, Christoph</b>	Kein	OP-Kurse am Schweinehaut-Modell für niedergelassene Dermatologen sowie Seminare für Gesundheitsfachpersonal - Firma Johnson & Johnson, Ethicon.	-	-	-	-	Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie DGDC e.V. (Vorstandsmitglied Mandatsträger für Leitlinie), Deutsche Dermatologische Gesellschaft DDG e.V. (Mitglied), American Academy of Dermatology (International Fellow)	-	Hautklinik Ludwigshafen, Hauttumorzentrum, Klinikum Ludwigshafen seit 2005
<b>Prof. Dr. Mackensen, Andreas</b>	Bristol-Myers Squibb und Roche	Bristol-Myers Squibb	-	-	-	-	DGHO	-	Universität Erlangen
<b>Anna-Clara Mannheimer</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	Elbe Klinikum, ADP
<b>Univ.-Prof. Dr. Dr. Mauch, Cornelia</b>	-	Buchartikel in Graf, Lehrbuch Sportmedizin, Deutscher Ärzteverlag, 2011	-	-	-	-	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	-	-
<b>Dr. Mohr, Peter</b>	MSD SHARP & DOHME GmbH Bristol Myers Squibb (BMS) Roche	MSD SHARP & DOHME GmbH Bristol Myers Squibb (BMS) Roche	MSD SHARP & DOHME GmbH	-	-	-	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Arbeitsgem. Dermatologische	-	Elbekliniken Stade Buxtehude GmbH Klinikum Buxtehude Am Krankenhaus



	Pharma AG:SciBase	Pharma AG:GlaxoSmith Kline (GSK):SciBase					Onkologie (ADO):Deutsche Krebsgesellschaft (DKG):European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC):Arbeitsge m. Dermatologische Prävention (ADP)		1 21614 Buxtehude
<b>Prof. Dr. Möhrle, Matthias</b>	-	in den letzten 3 Jahren nur Fa. Karl Storz, Tuttlingen und Fa. Mavig München), Auf- wandsentschädigu ng/ Reisekosten für Referate	Drittmittel für Forschungsvorha- ben (in den letz- ten 3 Jahren nur Fa. Mavig, Mün- chen)	Erfinder im Rah- men des Arbeit- nehmer- Erfindungsgesetz (als Mitarbeiter am Universitätsklini- kum Tübin- gen)(3Patente)	-	-	Mitglied in der DDG, DGDC (Mit- glied im Fachbe- reich Spezielle Dermatochirurgie) , Groupe Chirurgical der Société Française de Dermatologie et Vénérologie.	-	Seit 1/2011 selbstständig in Gemeinschafts- praxis mit Dr. A. Bern und 10%- Stelle als wiss. Angestellter an der Universitäts- Hautklinik Tübin- gen. Davor 100% als Oberarzt an der Universitäts- Hautklinik Tübin- gen
<b>Prof. Dr. Nshan, Dorothee</b>	-	Meda-Pharma (bis Jahresende) Roche Pharma (Einzelauftrag)	MSD (Studienpro- jekt: Psychoonko- logie)	-	-	-	Mitglied DDG, ADO, DKG	-	aktuell: Klinikum Dortmund GmbH bis 9.2011 Uni- versitätsklinik Freiburg
<b>Prof. Dr. Noah, Ernst Magnus</b>	-	Vortrag für Fa. Allergan, Brustim- plantate Mai 2011	Forschungspro- jekte der Fa. Ethicon, Kythera und Juvista ( Abschluss 2011)	-	-	-	Deutsche Gesell- schaft für Plasti- sche, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie	-	Rotes Kreuz Krankenhaus Kassel, Hansteinstrasse 29, 34121 Kassel.

							(DGPRÄC, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGC), Deutsche Gesellschaft für Senologie.		
<b>Dr. Pflugfelder, Annette</b>	-	Shire, Amgen, Almirall Hermal	-	-	-	-	Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	-	Universitäts-Hautklinik Tübingen
<b>Regensburger, Christiane</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Dr. Reusch, Michael</b>	z. Zt. Mitglied eines Advisory-Boards einer Biologica-Firma (Psoriasis)	gelegentliche Vorträge bzgl. Psoriasis	-	-	-	-	Präsident des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen e. V., Vorstandsmitglied der DDG	-	Tätig in einer Praxis
<b>PD Dr. Rose, Christian</b>	-	-	-	-	-	-	Berufsverband Deutsche Pathologen e.V., Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH) der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie (DDG) Mandatsträger der Leitlinie Prävention von Hautkrebs	-	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck (UH-SH)
<b>Prof. Dr. Sander, Christian</b>	-	-	-	-	-	-	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	-	Asklepios Kliniken Hamburg GmbH

							(ADO), Arbeitsgemein- schaft Dermatolo- gische Histologie (ADH), Deutsche Gesell- schaft für Dermatochirurgie (DGDC), Bundesverband Deutscher Derma- tologen (BVDD)		
<b>Dr. Satzger, Imke</b>	-	-	Ja, Forschungs- vorhaben, unter- stützt durch Novartis	-	-	-	-	-	Medizinische Hochschule Han- nover Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover
<b>Prof. Dr. Scha- dendorf, Dirk</b>	Roche, Es- sex/MSD, GSK, BMS, Amgen, Novartis, EISA, Leo, Plexxikon	Honorare für Vortrags- und Schulungstätig- keiten bei Roche, Essex/MSD, GSK, BMS, Merck, Cephalon,	Forschungsvorha- ben: MSD, Plexxikon		-	-	-	-	Universität Duis- burg-Essen, Universitätsklini- kum Essen
<b>Prof. Dr. Schiller, Meinhard</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	Universitätsklini- kum Münster bis 30.06.2012 Arzt in der Nie- derlassung seit 01.07.2012
<b>Prof. Dr. Dipl.- Phys. Schlemmer, Heinz-Peter</b>	-	Siemens AG Bayer Schering Pharma Covidien	Siemens AG Covidien	-	-	-	Deutsche Rönt- gengesellschaft (DRG)	-	DKFZ Heidelberg
<b>Prof. Dr. Selb- mann, Hans-</b>	-	-	-		-	-	AWMF	Methodiker	im Ruhestand

<b>Konrad</b>									
<b>Prof. Dr. Stadler, Rudolf</b>	Fa. Hoffmann La Roche	-	-	-	-	-	Präsident der DDG	-	Johannes Wesling Klinikum Hans-Nolte-Str.1 52429 Minden
<b>Dr. Strittmatter, Gerhard</b>	-	Dozent im Auftrag der Dt. Krebsgesellschaft im Rahmen der Weiterbildung Psychosoziale Onkologie (WPO)	-		-	-	Mitglied in der PSO in der Dt. Krebsgesellschaft, Mitglied der Dt. Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale Onkologie e.V.	-	Fachklinik Hornheide, Dorbaumstr. 300, 47157 Münster
<b>Prof. Dr. Cord Sunderkötter</b>	Acklion, Roche, Pfizer, GSIC; BMS	Acklion, Roche, Pfizer, Janssen-Cilag	Acklion, Wyeth	-	-	-	DDG, ADI-TD	-	Universität Münster
<b>Prof. Dr. Swoboda Lothar</b>	-	-	-	-	-	-	Leitlinienbeauftragter der DGT	-	Ruhestand
<b>PD Dr. Trefzer, Uwe</b>	Roche AG; GSK; MSD; BMS	Roche AG; MSD; BMS	-		-	-	-	-	Charité Universitätsmedizin Berlin seit 1994
<b>Dr. Volkmer, Beate</b>	-	-	-	-	-	-	DKG und ADP e.V.	-	Elbe Kliniken Buxtehude Am Krankenhaus 1 21614 Buxtehude
<b>Prof. Voltz, Raymond</b>	Mitglied des Medizinischen Kompetenzzentrums der AOK Rheinland/Hamburg für „Palliativmedizin“ seit 2009 Cephalon Advisory Board: Durchbruchschmerz,	In letzten 2 Jahren 3 Vorträge und 1 Vorsitz für Lilly, Novartis, Cephalon	In letzten 2 Jahren 2 Forschungsprojekte unterstützt durch Mundipharma und Cephalon, finanzielle Zuwendung an UK Köln	-	-	-	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin Deutsche Krebsgesellschaft	-	Uniklinik Köln

	2009 Mundipharma Advisory Board: Fortbildungsver- anstaltung Tu- morschmerz und Palliativmedizin, 2011								
<b>Prof. Dr. Seven Reske</b>	-	Bayer-Schering	-	Besitzer einer Arzneimittelvertriebsfirma, Patente	Aktien diverser Unternehmen	-	Mandatsträger der Deutschen Gesell- schaft für Nukle- armedizin	-	Universitätsklini- kum Ulm
<b>Prof. Dr. Vordermark, Dirk</b>	-	Firma Glaxo Smith Kline, Firma Ro- che, Firma Lilly, Firma Bristol Myers Squibb	-	-	-	-	Mandatsträger ARO	-	Martin-Luther- Universität Halle- Wittenberg (kein Interessenkonflikt)
<b>Prof. Dr. Weichenthal, Michael</b>	Ja	Ja	Ja	-	-	-	Arbeitsgemeinscha- ft Dermatologi- sche Onkologie; Deutsche Krebs- gesellschaft, Deutsche Derma- tologische Gesell- schaft	-	Universitätsklini- kum Schleswig- Holstein
<b>Dr. M.Sc. Wehkopf, Thomas</b>	Ärztlicher Gutach- ter des MDK	-	-	-	-	-	Mitglied in der Deutschen Krebs- gesellschaft, AIO, DEGIM, DGEpi, ESMO (kein Man- datsträger)	-	Medizinischer Dienst der Kran- kenversicherung Nordrhein
<b>Dr. Werner, Andreas</b>	-	-	-	-	-	-	PSO, dapo, DKPM	-	Tumorzentrum Rheinland-Pfalz e. V.
<b>Prof. Dr. Werner, Jochen A.</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	Land Hes- sen (UKGM)
<b>Dr. Weyergraf,</b>	Fa. Abbott	Fa. Abbott	-	-	-	-	Mandatsträger für	-	Fachklinik Bad

Ansgar		Fa. Janssen Fa. Biogen					Arg. Rehabilitation in der Dermatolo- gie (AReD)		Bentheim gGmbH
<b>Prof. Dr. Wick, Wolfgang</b>	Advisory Boards für: Merck, Sharpe & Dohme (MDS); Roche; Merck Serono; Magforce GmbH	Bezahlte Vorträge für: Roche; MSD	Firmenunterstütz- te Studien: Roche; Pfizer; Eli Lilly; Apogenix; MSD; Boehringer Ingel- heim	-	-	-	-	-	Universitätsklini- kum Heidelberg, IFN 672, D-69120 Heidelberg Deutsches Krebs- forschungszent- rum, IFN 280, D69120 Heidel- berg

## 10. Verbreitung und Implementierung

Nach Fertigstellung der Leitlinie wurden die Leitliniengruppe, die Fachgesellschaften der Sektion B der DKG sowie die ADO Mitglieder von der öffentlichen Konsultationsphase informiert und zur Kommentierung eingeladen. Nach Publikationsfreigabe durch das Onkologische Leitlinienprogramm und die AWMF wird die S3 Leitlinie auf deren Homepage eingestellt werden. Weiterhin ist eine Publikation im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in deutscher und englischer Fassung sowie eine Druckversion mit dem Zuckschwerdt Verlag geplant. Zur Unterstützung der Implementierung wird die S3 Leitlinie Melanom auf Kongressen sowie im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen vorgestellt werden.

## 11. Gültigkeitsdauer der Leitlinie und Update

Die durch die AWMF vorgegebene maximale Gültigkeitsdauer der Leitlinie beträgt 5 Jahre. Um eine kontinuierliche Aktualisierung der Leitlinie zu gewährleisten ist ein dynamisches Aktualisierungsverfahren wie folgt geplant:

Treffen der Koordinationsgruppe sowie der AG Leiter im Rahmen der jährlichen ASCO Tagung zur Festlegung der Schlüsselfragen mit Aktualisierungsbedarf. Jeweils im Anschluss soll bis zur jährlichen ADO Tagung im September die Evidenzaufarbeitung, Formulierung der Empfehlungen sowie Abstimmung über ein Delphi Verfahren erfolgen.

Im Jahr 2015 ist eine Aktualisierung der gesamten Leitlinie mit Neubenennung der Mandatsträger vorgesehen.

Ansprechpartner für die Aktualisierung: Dr. Annette Pflugfelder, Universitäts-Hautklinik Tübingen, [annette.pflugfelder@med.uni-tuebingen.de](mailto:annette.pflugfelder@med.uni-tuebingen.de)

## 12. Danksagung

Das Koordinationsteam möchte folgenden Personen danken:

Dr. Markus Follmann für die unermüdliche und fachkundige Begleitung während des gesamten Projekts

Katrin Heller und Margrit Elsässer für die erfolgreiche und nicht immer einfache Literaturbeschaffung

Dr. Uwe Trefzer für die hilfsbereite Überlassung von Arbeitsplätzen zur Embase Recherche

Dr. Benjamin Weide und Gabi Blank für die tatkräftige Unterstützung während der Konsensuskonferenz

PD Dr. Helmut Sitter für die Bereitstellung des Programms ALGO

Frau Daniela Otto für Ihre zuverlässigen organisatorischen Tätigkeiten

Allen Mandatsträgern, Experten und Arbeitsgruppenmitgliedern für ihren großen und überwiegend ehrenamtlichen Einsatz



# 13. Anhang

## 13.1. Interessenkonfliktbogen

(adaptiert: AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben, Stand 08.02.2010)

<input type="button" value="Per E-Mail senden"/> <input type="button" value="Formular drucken"/>		
<b>Ausfüllender</b>		
Name: _____	Vorname: _____	Titel: _____
Datum: _____		
Frage	Antwort	
Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung		
Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung		
Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung		
Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)		
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft		
Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft		
Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung		
Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten		
Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre		

## 13.2. Verwendete Checklisten

### 13.2.1. Quorum Statement Checkliste (Systematic Reviews)

(Quelle: <sup>10</sup>)

Heading	Subheading/Descriptor	Reported (Y/N)	Page Number
Title	Identified as a metaanalysis		
Abstract	Stuctured format		
	Objective		
	Data sources		
	Review methods		
	Results		
	Conclusion		
Introduction			
Methods	Searching		
	Study selection		
	Validity assessment		
	Data abstraction		
	Study characteristics		
	Quantitative data synthesis		
Results	Trial Flow		
	Study Characteristics		
	Quantitative Data Synthesis		
Discussion			

### 13.2.2. Jadad Checkliste (RCTs)

(Quelle: 12)

#### Question

Yes = 1 Pt., No = 0 Pt.

1. Was the study described as random?
2. Was the randomization scheme described and appropriate?
3. Was the study described as double-blind?
4. Was the method of double blinding appropriate? (Were both the patient and the assessor appropriately blinded?)
5. Was there a description of dropouts and withdrawals?

#### Quality Assessment Based on Jadad Score:

Range of Score	Quality
0-2	Low
3-5	High

### 13.2.3. The Quadas tool (Diagnostische Studien)

(Quelle: 11)

Item		Yes	No	Unclear
1.	Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	( )	( )	( )
2.	Were selection criteria clearly described?	( )	( )	( )
3.	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	( )	( )	( )
4.	Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?	( )	( )	( )
5.	Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard of diagnosis?	( )	( )	( )
6.	Did patients receive the same reference standard regardless of the index test result?	( )	( )	( )
7.	Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)?	( )	( )	( )
8.	Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit replication of the test?	( )	( )	( )
9.	Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?	( )	( )	( )
10.	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	( )	( )	( )
11.	Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	( )	( )	( )

Item		Yes	No	Unclear
12.	Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?	( )	( )	( )
13.	Were uninterpretable/ intermediate test results reported?	( )	( )	( )
14.	Were withdrawals from the study explained?	( )	( )	( )
Whiting <i>et al. BMC Medical Research Methodology</i> 2003 3:25 doi:10.1186/1471-2288-3-25				

### 13.2.4. Hayden Checkliste (Prognosestudien)

(Quelle: <sup>13</sup>)

Modified: Hayden et al. (2006): Evaluation of the Quality of Prognosis Studies in Systematic Reviews

	Yes	Partly	No	Unsure
<b>1. Study participation</b>				
The study sample represents the population of interest on key characteristics, sufficient to limit potential bias to the results.				
<i>The source population or population of interest is adequately described for key characteristics.</i>				
<i>The sampling frame and recruitment are adequately described, possibly including methods to identify the sample (number and type used, e.g. referral patterns in health care), period of recruitment, and place of recruitment (setting and geographic location).</i>				
<i>Inclusion and exclusion criteria are adequately described (e.g., including explicit diagnostic criteria or "zero time" description).</i>				
<i>There is adequate participation in the study by eligible individuals.</i>				
<i>The baseline study sample (i.e., individuals entering the study) is adequately described for key characteristics.</i>				
<b>2. Study attrition</b>				
Loss to follow-up (from sample to study population) is not associated with key characteristics (i.e. the study data adequately represent the sample), sufficient to limit potential bias.				
<i>Response rate (i.e., proportion of study sample completing the study and providing outcome data) is adequate.</i>				
<i>Attempts to collect information on participants who dropped out of the study are described.</i>				
<i>Reasons for loss to follow-up are provided.</i>				
<i>Participants lost to follow-up are adequately described for key characteristics.</i>				
<i>There are no important differences between key characteristics and outcomes in participant who completed the study and those who did not.</i>				
<b>3. Prognostic factor measurement</b>				
The prognostic factor of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.				
<i>A clear definition or description of the prognostic factor measured is provided (e.g.,</i>				

<i>including dose, level, duration of exposure, and clear specification of the method of measurement).</i>				
<i>Continuous variables are reported or appropriate (i.e., not data-dependent) cut points are used.</i>				
<i>The prognostic factor measure and method are adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).</i>				
<i>Adequate proportion of the study sample has complete data for prognostic factors.</i>				
<i>The method and setting of measurement are the same for all study participants.</i>				
<i>Appropriate methods are used if imputation is used for missing prognostic factor data.</i>				
<b>4. Outcome measurement</b>				
<i>The outcome of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.</i>				
<i>A clear definition of the outcome of interest is provided, including duration of follow-up and level and extent of the outcome construct.</i>				
<i>The outcome measure and method used are adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and confirmation of outcome with valid and reliable test).</i>				
<i>The method and setting of measurement are the same for all study participants.</i>				
<b>5. Confounding measurement and account</b>				
<i>Important potential confounders are appropriately accounted for, limiting potential bias with respect to the prognostic factor of interest.</i>				
<i>All important confounders, including treatments (key variables in conceptual model), are measured.</i>				
<i>Clear definitions of the important confounders measured are provided (e.g., including dose, level, and duration of exposure).</i>				
<i>Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).</i>				
<i>The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants.</i>				
<i>Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data.</i>				
<i>Important potential confounders are accounted for in the study design (e.g., matching for key variables, stratification, or initial assembly of comparable groups).</i>				
<i>Important potential confounders are accounted for in the analysis (i.e., appropriate adjustment).</i>				
<b>6. Analysis</b>				
<i>The statistical analysis is appropriate for the design of the study, limiting potential for presentation of invalid results.</i>				
<i>There is sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analysis.</i>				
<i>The strategy for model building (i.e., inclusion of variables) is appropriate and is based on a conceptual framework or model.</i>				
<i>The selected model is adequate for the design of the study.</i>				
<i>There is no selective reporting of results.</i>				

### 13.2.5. Strobe Checkliste (Beobachtungsstudien)

(Quelle: 14)

	Item No	Recommendation	Was addressed Yes(Y)/No(N) Comments
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	
		(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	
		(c) Explain how missing data were addressed	
		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	
		(e) Describe any sensitivity analyses	
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	
		(c) Consider use of a flow diagram	
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	

Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.

## 14. Literatur

1. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network SaNZGGW. *Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand*. 2008.
2. NICE. Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Manual. *National Institute for Health and Clinical Excellence* 2006.
3. Negrier S, Saiag P, Guillot B *et al.* [Guidelines for clinical practice: Standards, Options and Recommendations 2005 for the management of adult patients exhibiting an M0 cutaneous melanoma, full report. National Federation of Cancer Campaign Centers. French Dermatology Society. Update of the 1995 Consensus Conference and the 1998 Standards, Options, and Recommendations]. *Ann.Dermatol.Venereol.* 2005; **132**: 1053–10585.
4. Verma S, Petrella T, Hamm C *et al.* Biochemotherapy for the Treatment of Metastatic Malignant Melanoma: A Clinical Practice Guideline . *Cancer Care Ontario* 2007; **Evidence-Based Series No.:** 8–3, Section 1, April 2007.
5. Petrella T, Quirt I, Verma S *et al.* Single-Agent Interleukin-2 in the Treatment of Metastatic Melanoma: A Clinical Practice Guideline . *Cancer Care Ontario* 2006; **Evidence-Based Series No.:** 8–5, Section 1, March 2006.
6. Quirt I, Verma S, Petrella T *et al.* Temozolomide for the Treatment of Metastatic Melanoma: A Clinical Practice Guideline . *Cancer Care Ontario* 2006; **Evidence-Based Series No.:** 8–4, Section 1, March 2006.
7. Petrella T, Verma S, Spithoff K *et al.* Systemic Adjuvant Therapy for Patients at High Risk for Recurrent Melanoma: Updated Guideline Recommendations 2009. *Cancer Care Ontario* 2009; **Evidence-Based Series No.:** 8–1, Version 3.2009.
8. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2009 Levels of Evidence. <http://www.cebm.net> 2009.
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)– Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html> 2012.
10. Moher D, Cook DJ, Eastwood S *et al.* Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet.* 1999; **354**: 1896–900.
11. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB *et al.* The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC.Med.Res.Methodol.* 2003; **3:25**: 25.
12. Jadad AR, Moore RA, Carroll D *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin.Trials.* 1996; **17**: 1–12.
13. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann.Intern.Med.* 2006; **144**: 427–37.
14. von Elm E, Altman DG, Egger M *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007; **370**: 1453–7.