

**Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie
und -diabetologie e.V. (DGKED) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie
und Hämatologie e.V. (GPOH)**

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/030 Entwicklungsstufe: S3

**Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen
Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

METHODENREPORT

Fachgesellschaften/Berufsverbände (DELBI 4)

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie e.V. (DGKED)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE)

Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)

Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) der deutschen
Adipositasgesellschaft e.V. (DAG)

Beteiligung von Interessengruppen (DELBI 4)

Patientenvertreter

Elternvertreter

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED)

(Präsident: Prof. Dr. med. B. P. Hauffa)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH)

(Vorsitz: Prof. Dr. med. A. Eggert)

Projektleitung	Dr. med. C. Denzer
Wissenschaftliche Leitung	Prof. Dr. med. M . Wabitsch
Methodische Beratung	Dr. biol. hum. A. Moß (AWMF-Leitlinienberaterin)
federführender Autor	Dr. med. C. Denzer

Autoren: C. Denzer, G. Brabant, J. Brämswig, W. Dörffel, H.-G. Dörr, B.P. Hauffa, T. Langer, H. Müller, C. Ott-Renzer, T. Rohrer, D. Schnabel, P. Vorwerk, M. Wabitsch

Redaktionsgruppen

- Wachstum: H. Müller, H.-G. Dörr, D. Schnabel, C. Ott-Renzer, C. Denzer
- Knochen: D. Schnabel, T. Langer, C. Ott-Renzer, C. Denzer
- Schilddrüse und Nebenschilddrüse: G. Brabant, H.-G. Dörr, W. Dörffel, P. Vorwerk
- Nebenniere: H.-G. Dörr
- Gonaden: C. Denzer, T. Rohrer, J. Brämswig, B. P. Hauffa
- Adipositas: C. Denzer, M. Wabitsch
- Hypothalamus und Hypophyse: C. Denzer, C. Ott-Renzer, M. Wabitsch

Leitliniensekretariat Dr. rer. nat. C. Ott-Renzer
 Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm
 Eythstr. 24
 89075 Ulm
 Tel.: 0731 - 500 - 57 24 0
 Email: cornelia.ott-renzer@uniklinik-ulm.de

Methodik

Die methodischen Anforderungen ergeben sich aus dem Deutschen Leitlinien-Bewertungsinstrument (DELBI).

Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie wurde von der Deutschen Kinderkrebsstiftung (DKKS) großzügig unterstützt (DKKS-Förderkennzeichen A2009/17).



Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu therapeutischen verfahren, immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet.

Bei dieser Leitlinie handelt es sich – ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie – explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns und Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung Sanktionen nach sich zieht.

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

Das Werk untersteht dem Urheberrecht. Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH) bzw. der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie- und -diabetologie e.V. (DGKED) unzulässig. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der Autoren reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, weitere Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einführung/Hintergrund (DELBI 1).....	7
2.	Zielsetzung und Adressaten/Zielgruppe der Leitlinie.....	8
2.1	Geltungsbereich (DELBI 3).....	8
2.2	Anwenderzielgruppe/Adressaten (DELBI 3, 6)	8
2.3	Freitextformulierung der Key Questions (DELBI 2).....	9
2.4	Orientierung am PICO-Schema	9
3.	Vorarbeiten/Vorbereitung.....	11
3.1	Erhebung und Vergleich des Status quo onko-endokrinologischer, behandlungsspezifischer Nachsorgeempfehlungen	11
3.1.1	Ausgewertete Nachsorgeempfehlungen (DELBI 30-34)	11
3.1.2	Überblick über nationale, therapieorientierte Nachsorgeprotokolle	13
3.1.3	Therapieempfehlungen der evidenzbasierten Nachsorgeleitlinien der Children ´s Oncology Group (USA) (DELBI 30-34).....	14
3.1.4	Tabellarische Übersicht einzelner Risikofaktoren - Manual.....	15
3. 2	Vergleich aktueller, nationaler und US-amerikanischer Long Term Follow-up-Empfehlungen der Children ´s Oncology Group nach Spätfolge und Therapiemodalität (DELBI 30-34).....	16
4.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe (DELBI 4+5).....	17
5	Patientenbeteiligung (DELBI 5)	18
6	Struktureller und zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung.....	19
7.	Literaturrecherche.....	22
7.1	Systematische, elektronische Recherche (DELBI 8).....	22
7.2	Handrecherche (DELBI 8).....	22
7.3	Auswahlkriterien und Werturteile für die Benennung der wissenschaftlichen Belege (DELBI 8) – Literaturrecherche	23
7.3.1	Suchbegriffe	23
7.3.2	Strategie.....	23
7.3.3	Ausschlussverfahren	24
7.3.4	Bewertung und Evaluation (DELBI 9)	26

8.	Erstellungsprozess	27
8.1	Kernempfehlungen	27
8.2	Fliesstext	27
9.	Konsensusverfahren (DELBI 10)	28
9.1	Formaler Prozess	28
9.2	Durchführung	28
9.2.1	Erstes Projektgruppentreffen	28
9.2.2	DELPHI-Verfahren	29
9.2.2.1	Erstes Konsensustreffen (DELPHI I)	29
9.2.2.2	DELPHI-Runden II/III/IV (modifizierte DELPHI-Verfahren)	31
10.	Schlussredaktion	33
11	Externe Begutachtung (DELBI 13)	33
11.1	Pilottestung (DELBI 7)	33
11.2	Verabschiedung durch die Vorstände der Fachgesellschaften.....	34
12.	Implementierungsstrategie.....	34
13.	Evaluation	35
14.	Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie	356
15.	Mögliche Interessenkonflikte (DELBI 23)	36
16.	Gültigkeit und Aktualisierungsverfahren (DELBI 14)	36
17.	Danksagung	36
18.	Anlagen	367

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1:	Struktureller und zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung.....	19
Abb. 2:	Von der Evidenz zur Empfehlung.....	30

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1	PICO-Schema	10
Tab. 2	Ergebnisse der systematischen Leitlinienrecherche	11
Tab. 3	Übersicht über das an der Leitlinienerstellung beteiligte Experten- gremium	17
Tab. 4	Finale Ergebnisse der Literaturrecherche in OVID	22
Tab. 5	Ergebnisse der Handrecherche	22
Tab. 6	Übersicht über das Literatur-Ausschlussverfahren	25
Tab. 7	Einteilung der Evidenzklassen.....	26
Tab. 8	Klassifizierung der Evidenzgraduierung.....	26
Tab. 9	Definition der Konsensstärke im nominalen Gruppenprozess.....	30
Tab. 10	Definition der Konsensstärke im modifizierten DELPHI-Verfahren.....	32
Tab. 11	Übersicht über graduierte Empfehlungen nach Kapiteln	33

1. Einführung/Hintergrund (DELBI 1)

Neue Behandlungsstrategien haben die mittleren Fünfjahres-Überlebensraten von Patienten mit Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter im Verlauf der letzten dreißig Jahre signifikant verbessert. Diese Therapien sind jedoch mit einem deutlichen Risiko für kurz- und langfristige therapiebedingte Morbidität assoziiert. Endokrine Störungen werden im Verlauf der Nachsorge bei 20 bis 50% der Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter dokumentiert. Damit gehören Hormonstörungen zu den häufigsten Spätfolgen nach antineoplastischer Therapie.

Die Manifestation und Ausprägung endokriner Spätfolgen ist mit der jeweiligen Grunderkrankung und ihrer Lokalisation assoziiert und hängt darüberhinaus entscheidend von den jeweils eingesetzten Therapiemodalitäten (Radiatio, Chemotherapie, Chirurgie) ab. Die möglichen Spätfolgen können jeden Bereich des endokrinen Systems betreffen und umfassen bei pädiatrischen Patienten v. a. Störungen der hypothalamo-hypophysären Funktion, Gonadendysfunktion, Störungen der Schilddrüsenfunktion, Adipositas und Osteoporose.

Aktuelle Studien zur Langzeitnachsorge von Krebsüberlebenden zeigen für die kumulativen Inzidenzen von Hormonstörungen über einen Zeitraum von dreißig Jahren keine Plateaubildung. Es ist somit davon auszugehen, dass endokrinologische Folgen die Gesundheit und langfristige Lebensqualität nicht nur während besonders sensibler Phasen von Wachstum und Entwicklung schwer beeinträchtigen (z.B. die Körperhöhe, Pubertätsentwicklung), sondern diese im Verlauf des gesamten Lebens entscheidend einschränken können. Es besteht somit ein Bedarf für evidenzbasierte, praxisorientierte Empfehlungen für die kurz-, mittel- und langfristige onkologisch-endokrinologische Nachsorge.

2. Zielsetzung und Adressaten/Zielgruppe der Leitlinie

Es soll eine S3-Leitlinie erstellt werden, um eine Grundlage für einheitliche Nachsorgeuntersuchungen zur Früherkennung bzw. Vermeidung endokrinologischer Folgeerkrankungen nach definierten Therapiemodalitäten im Rahmen der Krebsbehandlung bei Kindern und Jugendlichen zu schaffen.

Die Leitlinie soll die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen pädiatrischen Onkologen und pädiatrischen Endokrinologen für eine erfolgreiche endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter vermitteln.

Das Bewusstsein der Erfordernis einer lebenslangen endokrinologischen Nachsorge nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter soll bei den betreuenden Ärzten und Patienten geschärft werden.

2.1 Geltungsbereich (DELBI 3)

Versorgungsbereich Kinder- und Jugendmedizin, Patientenzielgruppe Kinder und Jugendliche mit endokrinologischen Spätfolgen nach onkologischen Erkrankungen:

- Kinder bis 2 Jahre
- Vorschulkinder zwischen 3-5 Jahren
- Kinder zwischen 6-12 Jahren
- Jugendliche zwischen 13-21 Jahren („junge Erwachsene“)

2.2 Anwenderzielgruppe/Adressaten (DELBI 3, 6)

- Ärzte, Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin, Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit der Zusatzweiterbildung Pädiatrische Endokrinologie oder Schwerpunktkompetenz Kinder-Hämatologie und -Onkologie, Fachärzte für Innere

Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit Schwerpunkt-kompetenz Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

- Patienten- und Elternverbände
- Kinder und Jugendliche mit endokrinologischen Spätfolgen nach onkologischer Erkrankung sowie deren Interessenvertretungen

2.3 Freitextformulierung der Key Questions (DELBI 2)

- Zielsetzung ist es, Leitlinien für einheitliche Nachsorg-untersuchungen zur Früherkennung bzw. Vermeidung endokrinologischer Folge-erkrankungen nach definierten Therapiemodalitäten im Rahmen der Krebs-behandlung bei Kindern und Jugendlichen zu schaffen.
- Die Leitlinie soll die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen pädiatrischen Onkologen und pädiatrischen Endokrinologen für eine erfolgreiche endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter vermitteln.
- Das Bewusstsein für die Erfordernis einer lebenslangen endokrinologischen Nachsorge nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter soll bei den be-treuenden Ärzten und Patienten geschärft werden.

2.4 Orientierung am PICO-Schema

Population: Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene (0-21 Jahre)

Intervention: Chemotherapie, Radiatio, Operation, andere (z.B. MIBG)

Comparison: Exponierte vs. Nicht-Exponierte

Outcome: Wachstum, Schilddrüsenfunktion, Gonadenfunktion (Fertilität, Sexualität), Adipositas (MetS), Nebennierenrindenfunktion, Knochenstoffwechsel, Funktion des hypothalamo-hypophysären Systems

Tab. 1: PICO – Schema

PICO - Schema	(Neben-) Schilddrüsen-funktion	Gonadenfunktion	Übergewicht/ Adipositas	Nebennierenrinden-funktion	Knochenstoffwechsel
P - Population, Patient	Neugeborenes bis 1 Monat	Neugeborenes bis 1 Monat	Neugeborenes bis 1 Monat	Neugeborenes bis 1 Monat	Neugeborenes bis 1 Monat
(WER?)	Säugling 1-23 Monate	Säugling 1-23 Monate	Säugling 1-23 Monate	Säugling 1-23 Monate	Säugling 1-23 Monate
	Vorschulkind 2-5 Jahre	Vorschulkind 2-5 Jahre	Vorschulkind 2-5 Jahre	Vorschulkind 2-5 Jahre	Vorschulkind 2-5 Jahre
	Kind 6-12 Jahre	Kind 6-12 Jahre	Kind 6-12 Jahre	Kind 6-12 Jahre	Kind 6-12 Jahre
	Jugendlicher 13-18 Jahre	Jugendlicher 13-18 Jahre	Jugendlicher 13-18 Jahre	Jugendlicher 13-18 Jahre	Jugendlicher 13-18 Jahre
	Erwachsener 19-21 Jahre	Erwachsener 19-21 Jahre	Erwachsener 19-21 Jahre	Erwachsener 19-21 Jahre	Erwachsener 19-21 Jahre
I - Intervention	Chemotherapie	Chemotherapie	Chemotherapie	Chemotherapie	Chemotherapie
(WOMIT?)	Bestrahlung	Bestrahlung	Bestrahlung	Bestrahlung	Bestrahlung
	Operation	Operation	Operation	Operation	Operation
	Andere	Andere	Andere	Andere	Andere
C - Comparison	Exponierte vs. nicht Exponierte	Exponierte vs. nicht Exponierte	Exponierte vs. nicht Exponierte	Exponierte vs. nicht Exponierte	Exponierte vs. nicht Exponierte
O - Outcome, Zielgröße	Zentrale Hypothyreose	Gonadale Dysfunktion (Hoden, Ovarien)	Übergewicht	Zentrale Nebenniereninsuffizienz	Osteopenie
(WAS?)	Schilddrüsenverkalkung	Frühzeitige Pubertät	Adipositas		Osteoporose
	Schilddrüsenkarzinom	Hyperprolaktinämie	Metabolisches Syndrom		Osteonekrose
	Hypothyreose	Gonadotropinmangel	Diabetes mellitus Typ II		Skoliose
	Hyperthyreose	Vaskuläre Gebärmutterinsuffizienz			Kyphose
		Vaginalfibrose/stenose			
		Sexuelle Dysfunktion			
		Oophoropexie-bedingte Komplikationen			
		Vorzeitige Menopause			
		Hypogonadismus			
		Infertilität			

3. Vorarbeiten/Vorbereitung

3.1 Erhebung und Vergleich des Status quo onko-endokriner, behandlungsspezifischer Nachsorgeempfehlungen

3.1.1 Ausgewertete Nachsorgeempfehlungen (DELBI 30-34)

Es erfolgte eine systematische Leitlinienrecherche im Juni 2011 in fachübergreifenden und fachspezifischen Datenbanken. Berücksichtigt wurden ausschließlich evidenzbasierte Leitlinien mit Evidenzrecherche und Literaturverknüpfung (Tabelle 2).

Tab. 2: Ergebnisse des systematischen Leitlinienrecherche (Juni 2011)

Datenbank	Trefferanzahl	Anzahl relevanter Treffer	Anzahl Dublettenkontrolle
<i>fachübergreifende Datenbanken</i>			
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), D	1	1	0
Bundesärztekammer (BÄK), D	0	0	0
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), D	1	1	1
Guidelines Advisory Committee (GAC), CDN	0	0	0
Guidelines International Network (G-I-N), INT	2	2	1
National Guideline Clearinghouse (NGC), USA	6	2	1
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK	1	1	1
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), UK	1	1	0
World Health Organization (WHO), INT	0	0	0
<i>fachspezifische Datenbanken</i>			
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), USA	0	0	0
American Society of Clinical Oncology (ASCO), USA	1	1	1
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE), D	0	0	0
Australasian Paediatric Endocrine Group (APEG), INT	0	0	0

British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes (BSPD), UK	0	0	0
Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG), UK	1	1	0
Children's Oncology Group (COG), USA	1	1	1
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE), D	0	0	0
Deutsche Krebsgesellschaft e.V.(DKG), D	0	0	0
Endocrine Society, USA	0	0	0
European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), INT	0	0	0
European Society of Endocrinology (ESE), INT	0	0	0
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie u. Hämatologie e.V. (GPOH), D	1	1	1
International Society of Paediatric Oncology (SIOP), INT	0	0	0
Lawson-Wilkins Society for Pediatric Endocrinology (LWPS), USA	0	0	0
Leitlinienprogramm Onkologie, D	0	0	0
Summe	16	12	7

Folgende nationale und internationale Leitlinien wurden als relevant für die Entwicklung endokrinologischer Nachsorgeleitlinien identifiziert:

- Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen - AWMF- Leitlinien-Register Nr. 25/003, S1 (2007)
- Long term follow up care of survivors of childhood cancer – Scottish Intercollegiate Guidelines Network, No. 76 (2005)
- Therapy based long term follow up - UKCCSG Late Effects Group (2nd Ed., 2005)
- Children's Oncology Group – Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, Version 3.0 (2008)

Ergänzend wurde folgend Leitlinie identifiziert, die ausschließlich den Teilbereich Fertilitätsprotektion und Fertilität vor bzw. nach gonadotoxischer Therapie behandelt:

- American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients (2006)

3.1.2 Überblick über nationale, therapieorientierte Nachsorgeprotokolle

Zu Projektbeginn wurden zunächst alle Studienzentralen der unter dem Dach der GPOH durchgeführten Beobachtungs- und Therapieoptimierungsstudien mit der Bitte um Zusendung der jeweils aktuellsten protokollspezifischen Nachsorgeempfehlungen angeschrieben. Zudem wurden geplante Änderungen oder Überarbeitungen der Nachsorgeempfehlungen abgefragt.

Von den 42 erfassten Studienzentralen verzeichnete das Ulmer Projektbüro 34 Rückantworten, acht blieben ohne Rückmeldung. Zwei Studienprotokolle waren zum Zeitpunkt der Erhebung nicht mehr aktiv bzw. waren in ein Patientenregister übergegangen.

Die anschließende systematische Auswertung der existierenden Nachsorgeempfehlungen wurde basierend auf der jeweils aktuellsten Version des Therapieprotokolles bzw. der Nachsorgeempfehlungen durchgeführt.

Die Selektion und Aufgliederung der Inhalte erfolgte getrennt nach folgenden endokrinologischen Nachsorgebereichen: Auxologie/Perzentilen, Tannerstadium, Labordiagnostik endokrinologischer Parameter, Sonografie der Schilddrüse, Knochenalterbestimmung und Knochendichtemessung, sowie Spermogramm.

Die tabellarische Aufführung orientierte sich an dieser Untergliederung, während aus der linken, grau unterlegten *Spalte* die Zugehörigkeit zu einem Therapieprotokoll, aus der oberen, ebenfalls grau unterlegten *Zeile* die jeweils erfasste Kategorie/Empfehlung ablesbar wird (siehe Anlage B.1).

Aus Gründen der Formatierung und besseren Lesbarkeit wurde die Tabelle in drei Untertabellen³ aufgetrennt. Die Nennung der zeitlichen Abfolge der Durchführung und Anwendung einzelner diagnostischer Maßnahmen geschah entsprechend der Protokollempfehlungen unter Angabe der genauen Untersuchungsabstände (Monate, Jahre nach Therapieende). Fehlende Angaben oder Informationen wurden innerhalb der Tabelle mit „*keine Angabe: k. A.*“ gekennzeichnet. Besondere Hinweise bzgl. der Empfehlung wurden entweder farblich, durch Unterstrich oder fett gedruckte Schrift sichtbar gemacht (z. B. ... *nur nach Schädelbestrahlung*). Bis dahin ungeklärte oder unkonkrete Angaben wurden mit einem Fragezeichen hinter dem Satz gekennzeichnet.

Ergebnis der ersten Auswertung ist die 25 Seiten umfassende Übersichtstabelle der aktuellen Empfehlungen zur endokrinologischen Nachsorge auf nationaler Ebene (siehe Anlage B.1).

3.1.3 Therapieempfehlungen der evidenzbasierten Nachsorgeleitlinien der Children´s Oncology Group (USA) (DELBI 30-34)

Ausgangspunkt der Betrachtung der US-amerikanischen Empfehlungen waren die COG-LTFU Guidelines in der Version v.3.0. Die erste Eingrenzung endokrinologischer Spätfolgen nach Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter erfolgte anhand des COG-Index-Verzeichnisses.

Es schloss sich eine detaillierte Auswertung und Darstellung der in den Guidelines sogenannten „*Sections*“ zugeordneten Grunderkrankungen bzw. Erkrankungsgruppen an.

Die systematische Auswertung der Nachsorgeempfehlungen erfolgte dann durch Unterteilung nach therapeutischer Exposition, „*section*“ mit zugehöriger Spätfolge, sowie empfohlenen Nachsorgemodalitäten (Anamnese, körperliche Untersuchung und Labor).

Wo notwendig wurde eine Aufteilung in männliches (m = male) und weibliches (f = female) Geschlecht vorgenommen. Ohne weitere Erwähnung kann von einem gemeinsamen Geltungsbereich für beide Geschlechter ausgegangen werden.

Die Bereiche „*Risikofaktoren*“ und „*Hochrisikofaktoren*“, wie sie wesentlicher Bestandteil der COG-LTFU Guidelines sind, wurden aufgrund ihrer hohen Relevanz für die Nachsorge an dieser Stelle ausgekoppelt und zu einem eigenen Manual aufgearbeitet (siehe Anlage B.3).

Im Anschluss wurden die verbliebenen Inhalte der US-Guidelines nach Therapiemodalitäten getrennt in eine tabellarische Form überführt. Die Auftrennung erfolgte zunächst in die drei Teilbereiche *Chemotherapie*, *Radiatio* und *Operation* und im Weiteren als „*Anderer*“ bezeichnete Therapiemodalitäten und wurde grau unterlegt. Daraus resultierte eine genaue Untergliederung, z. B. nach Agens, Ort der Bestrahlung, Operation oder möglicher, weiterer Therapien.

Entsprechend der unter 3.1.2 erstellten Tabelle wurden besondere Hinweise entweder farblich, durch Unterstrich oder fetten Buchstaben gekennzeichnet, die Markierung fehlender Angaben erfolgte durch den Ausdruck „*keine Angabe - k. A.*“ (siehe Anlage B.2).

3.1.4 Tabellarische Übersicht einzelner Risikofaktoren – Manual

Wie unter 3.1.3 beschrieben, war das Risikofaktoren-Manual sowohl Zwischenergebnis als auch Resultat der Auswertungen der Empfehlungen der Children´s Oncology Group. Die in den COG Guidelines unter *Risiko- und Hochrisiko* aufgeführten Faktoren für die Entwicklung endokrinologischer Spätfolgen nach einer antineoplastischen Therapie im Kindes- und Jugendalter wurden gesondert ausgewertet und aufgelistet.

Eine Untergliederung wurde aus Formatierungsgründen nötig. Die mit „**A**“ gekennzeichnete Übersicht nennt das Geschlecht, das Alter, sowie kumulative Dosierungen eines Agens oder einer Bestrahlung als Risiko, während unter „**B**“ eine ungünstige Familienanamnese oder die Kombination von Zytostatika, Radiatio oder chirurgischen Maßnahmen mit der jeweiligen Therapiemodalität als begünstigend auf die Entwicklung einer Spätfolge aufgeführt wird.

In „C“ werden ein ungünstiges Gesundheitsverhalten, nachteilige anthropometrische Parameter oder Erkrankungen dargestellt.

Die formale Darstellung orientierte sich an den zuvor aus den COG-Guidelines extrahierten Übersichtstabellen (siehe Anlage B.2). Weiter wurden die einzelnen Agenzien und Lokalisationen angewandter Therapien durch graue Unterlegung und Muster deutlich und strukturiert nachvollziehbar voneinander getrennt, um den Umgang mit der Tabelle zu erleichtern und der Zielsetzung ihrer Verwendung als Manual gerecht zu werden. Darüber hinaus wurden, wo nötig, die Geschlechter unterschieden.

Das Manual beinhaltet eine systematische Darstellung der modifizierenden Risikofaktoren für das Auftreten therapiebedingter endokrinologischer Spätfolgen und dienten als Nachschlagwerk im Prozeß der Leitlinienentwicklung (siehe Anlage B.3).

3. 2 Vergleich aktueller, nationaler und US-amerikanischer Long Term Follow-up-Empfehlungen der Children´s Oncology Group nach Spätfolge und Therapiemodalität (DELBI 30-34)

Grundlage der abschliessenden Aufstellungen waren die zuvor durchgeführten Auswertungen und Tabellen aus 1.-3. Auch hier wurde die anfangs festgelegte Strukturierung der Tabelle beibehalten.

Der Vergleich nationaler und internationaler Empfehlungen erfolgte nach Krankheitsentitäten und Therapiemodalitäten als systematische Gegenüberstellung der aktuellsten verfügbaren *therapiebezogenen* endokrinologischen Nachsorgeempfehlungen von 36 in Deutschland gebräuchlichen Studienprotokollen mit den entsprechenden *therapiebezogenen* Empfehlungen der COG-LTFU Guideline v.3.0. Zur Kenntlichmachung der Trennung wurden die Nachsorgeempfehlungen der COG-Guidelines grün, die den nationalen Protokollen entnommenen Empfehlungen gelb unterlegt. Diese Form der direkten Gegenüberstellung innerhalb der Tabelle diente der Identifikation und der daraus abgeleiteten Beschreibung des bestehenden Harmonisierungsbedarfes der verschiedenen Nachsorgeempfehlungen.

Das als Resultat aller Vorarbeiten erarbeitete, strukturierte Manual umfasst 36 eigenständige Tabellen, sortiert nach ausgewerteten Studienprotokollen (siehe Anlage B.4).

4. Zusammensetzung der Leitliniengruppe (DELBI 4+5)

Die beteiligten Fachgesellschaften wurden mit der Bitte um Benennung offizieller Mandatsträger für den formalen Prozess angeschrieben. Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), schloß sich dem Prozeß der Leitlinienentwicklung nach Abschluß des dritten DELPHI-Verfahrens an und benannte rückwirkend den Vertreter der AG Kinder- und Jugendgynäkologie e.V., Herrn Professor H.-G. Dörr (Erlangen), als Mandatsträger.

Tab. 3: Übersicht über das an der Leitlinienerstellung beteiligte Expertengremium

Name (Fachgesellschaft)	Expertise	Ort
G. Brabant (DGE)*	Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie	Lübeck
J. Brämwig (DGKED)	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Münster
C. Denzer (AGA)*	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Ulm
W. Dörffel (GPOH)	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	Berlin
H.-G. Dörr (AG Kinder- und Jugendgynäkologie; DGGG)*	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Erlangen
B. Hauffa (DGKED)	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Essen
C. Randall	Patientenvertreterin	Mainz
D. Reizle	Elternvertreterin	Ulm
T. Rohrer (DGKED)	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Homburg/Saar
D. Schnabel (DGKED)	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Berlin
T. Langer (GPOH)*	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	Erlangen

H. Müller (GPOH)	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Oldenburg
C. Vorwerk (GPOH)	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Magdeburg
M. Wabitsch (DGKED)*	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Ulm

* stimmberechtigte Vertreter der Fachgesellschaften

5 Patientenbeteiligung (DELBI 5)

Als Elternvertreterin wurde Frau D. Reizle, Vorstandsmitglied des Förderkreises für tumor- und leukämiekrankte Kinder Ulm e.V. benannt.

Die Benennung eines Patientenvertreters wurde mit der Deutschen Kinderkrebsstiftung abgestimmt. Als Patientenvertreterin wurde Frau C. Randall, Junge-Leute-Seminar der Deutschen Kinderkrebsstiftung, benannt.

Eltern- und Patientenvertreter waren jeweils mit einfachem Stimmrecht stimmberechtigt.

6 Struktureller und zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung

Abb. 1: Struktureller und zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung



Vorbereitung des formalen Konsensusprozesses

Formale Bereinigung der eingereichten Kernaussagen durch das Redaktionsbüro und die Autorengruppen inklusive mehrmaligem Gegenlesen, Vorbereitung der Abstimmungsformalitäten, Manuskripterstellung



Konsensustreffen

Moderierter nominaler Gruppenprozess der Entscheidungsfindung zu Formulierung, Feststellung der Evidenzstärken und Empfehlungsgrade nach AWMF-Regelwerk, Diskussion der Empfehlungsgrade unter Berücksichtigung klinischer Relevanz und Umsetzbarkeit sowie aktueller wissenschaftlicher Datenlage, ethischen Aspekten und Patienteninteressen, „modifiziertes Manuskript“, Qualitätsindikatoren: Vorträge, Diskussion, Patientenvertretung, Abstimmung



Vorbereitung erstes DELPHI-Verfahren

Aufarbeitung der Abstimmungsergebnisse des Gruppenprozesses, Nachsichtung und Prüfen der Originalliteratur, Abschluss einzelner Kapitelempfehlungen



Erster DELPHI-Prozess

Formale Abstimmung und Möglichkeit zur Kommentierung der Empfehlungen, Sammlung aller Änderungswünsche, Zusammenfassung ähnlicher Kommentare, Abstimmung über Diskussionspunkte/Priorisierung, Diskussion aller Kommentare mit daraus resultierender Überarbeitung des Entwurfes, anschliessend erneute Diskussion des Entwurfes, Versand der Abstimmungsergebnisse an die Projektgruppe mit der Bitte um abschließendes Feedback



Vorbereitung zweites DELPHI-Verfahren

Erneute Aufarbeitung und Integration der Änderungswünsche des zweiten Gruppenprozesses, Fliesstextüberarbeitung, Nachsichtung und Prüfen der Originalliteratur, Abschluss der Kapitelempfehlungen sowie des Leitlinientextes



Zweiter DELPHI-Prozess

Erneute, formale Abstimmung der überarbeiteten Nachsorgeempfehlungen, Möglichkeit zur Kommentierung des Leitlinientextes nach Kapitelsortierung, Votum über uneindeutige oder Ergebnisse mit Dissens der Empfehlungsgrade nach eingehender Prüfung der Literatur-evidenzen, Sammlung aller Änderungswünsche, Versand der Abstimmungsergebnisse an die Projektgruppe mit der Bitte um abschließendes Feedback, Abschluss des Leitlinientextes



Vorbereitung drittes DELPHI-Verfahren

Erneute Prüfung der Empfehlungen mit Dissens bzw. neu eingereichter Verbesserungsvorschläge aus dem Expertengremium



Dritter DELPHI-Prozess

Abschliessende, formale Abstimmung über verbliebene Empfehlungen mit bisher uneindeutigem Abstimmungsergebnis, Versand der Ergebnisse an die Projektgruppe, Abschluss des DELPHI-Prozesses für die Empfehlungen

Schlussredaktion der Expertenversion

Sprachliche und formelle Überarbeitung des Leitlinientextes und der Kapitelempfehlungen, Integration der Angaben über methodische und stilistische Aspekte der Leitlinienerstellung, Deckblattgestaltung



Externe Begutachtung und Disseminierung

Rundschreiben an die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften mit dem Hinweis auf die neuentwickelte Leitlinie, Einstellen der Leitlinie auf den Homepages der Fachgesellschaften zur externen Begutachtung



Endredaktion

Abschliessende Einarbeitung eingegangener Kommentare und Änderungsvorschläge nach Bewertung derer Relevanz im Expertengremium in das finale Dokument



Formale Verabschiedung

Anschreiben der Fachgesellschaften mit der Bitte um Stellungnahme und Zustimmung zur Leitlinie, formale Verabschiedung durch deren Vorstände, abschließendes Projektgruppentreffen zur Publikationsplanung, Inkrafttreten der Leitlinie und Abschlussbericht

7. Literaturrecherche

7.1 Systematische, elektronische Recherche (DELBI 8)

Folgende Datenbanken wurden in die Literaturrecherche einbezogen:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Medline/Pubmed
- Embase
- Biosis Previews
- SciSearch

Tab. 4: Finale Ergebnisse der Literaturrecherche in OVID (Stand: 06/10/2011)

Gruppe Zeitraum	G ¹	R ²	T ³	C ⁴	B ⁵	A ⁶	W ⁷	H ⁸	Hits/Gesamt- ausbeute
1970-(≤)2003	91	273	37	1	16	28	42	4	492/1.642
2004-(≤)2007	59	110	12	0	14	19	13	2	229/762
2008-heute [‡]	87	166	20	11	19	33	11	1	348/1.210
Gesamt (1970-heute[‡])	237	549	69	12	49	80	66	7	1.069/3.614

[‡] Rechercheende: 06/10/2011

¹ Gonaden, Fertilität, Schwangerschaft

² Reviews, Metaanalysen

³ (Neben-) Schilddrüse, Nebennieren

⁴ Transition

⁵ Knochenstoffwechsel

⁶ Adipositas, MetS

⁷ Wachstum

⁸ Hypothalamo-hypophysäres System

7.2 Handrecherche (DELBI 8)

Zeitraum: 1970-30/11/2011

Tab. 5: Ergebnisse der Handrecherche (Stand 30/11/2011)

Gruppe	Handrecherche
Schilddrüse	18
Adipositas	50
Gonaden	106
Knochenstoffwechsel	41
Reviews	16
Hypothalamus	1
Wachstum	89
Gesamt	321

Zusätzlich wurden aus Handrecherchen und persönlicher Korrespondenz ergänzende Vorschläge seitens des Expertengremiums berücksichtigt.

7.3 Auswahlkriterien und Werturteile für die Benennung der wissenschaftlichen Belege (DELBI 8) – Literaturrecherche

7.3.1 Suchbegriffe

- Die Erarbeitung der in der Literaturrecherche verwendeten Suchbegriffe erfolgte in Anlehnung an die systematische Literaturrecherche für die SIGN Guideline No. 76, sowie der für die Erstellung der US-amerikanischen Leitlinie der Children's Oncology Group (Version 3.0. 2008) verwendeten Suchbegriffe
- Weitere relevante Suchbegriffe wurden aus der AWMF-Leitlinie Nr. 025/003 (S1) extrahiert.
- Die (Vor-)Auswahl der Suchbegriffe wurde von der Projektleitung unter Beratung einer DIMDI-Expertin der Universität Ulm getroffen.
- Eine endgültige Abstimmung über die Verwendung der vorgeschlagenen Suchbegriffe erfolgte innerhalb des ersten Konsensusmeetings im Expertengremium.

7.3.2 Strategie

- Suche nach bestehenden Leitlinien (DELBI-Domäne: Kriterien 30-34), eigene Recherche (DELBI-Domäne 3: Kriterium 8)
- OVID-Recherche = elektronische Recherche anhand von MeSH terms, Freitextsuche und Wortverknüpfungen (s. Anlage A); Methode: Hohe Relevanz vor Vollständigkeit
- Handrecherche = entsprechend der im ÄZQ-Manual zur Evidenzrecherche (2003) empfohlenen Recherchestrategien umfangreiche ergänzende Handrecherche , d.h. zusätzliche Auswertung der Literaturangaben existierender Leitlinien deutschsprachiger (www.leitlinien.de) sowie internationaler, fachübergreifender Leitlinien-Anbieter (Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN) (DELBI, Domäne 8: 30-33), Methode: Ausschluss durch Handauslese in zwei Durchgängen (1. Durchgang Vorauswahl nach Thematik, 2. Durchgang nach Relevanzgrad)
- Handrecherche: Zusammen mit der bisher durchgeführten elektronischen Recherche wurden die Vorgaben einer systematischen Auswahl erfüllt.

- OVID + Handrecherche: Darlegung der Begründung für den Ausschluss von Literaturstellen in tabellarischer Form durch die einzelnen Autorengruppenmitglieder. Versand der zusammengetragenen Ausschlusslisten. Konsensus über endgültigen Ausschluss extrahierter Literaturstellen (Email-Konsens). Finale Trefferliste als Grundlage der Volltext-Anforderung.

7.3.3 Ausschlussverfahren

Die Abstractauswahl für die Leitlinienentwicklung erfolgte nach dem Sign50-Verfahren (Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN50-A Guideline Developers Handbook; Revised Edition, Nov 2011: 1-104). Den Autorenteamen der einzelnen Leitlinienkapitel wurden jeweils die gesamte Titelliste sowie alle Abstracts der ausgewählten Artikel zugesandt. Die Ergebnisse der Literaturrecherche wurden den Experten einmal in vollständiger Form und darüber hinaus nach gestaffelten Suchzeiträumen (1970-heute, 2004-heute, 2008-heute) zur Verfügung gestellt. Somit wurde zum einen ein Abgleich des Rechercheergebnisses mit den in den existierenden Leitlinien verwendeten Referenzen ermöglicht und zum anderen der Stand der Literatur nach Rechercheende der letzten publizierten internationalen Leitlinie (SIGN No. 76) abgebildet.

Nach einem Titelscreening der Ergebnisse der endgültigen Literaturrecherche, wurde den Projektgruppenmitgliedern die Liste aller ausgewählten Abstracts sowie zur Überprüfung der Relevanz und Vollständigkeit der ausgewählten Abstracts das Gesamtergebnis der Recherche zugesandt.

Im Anschluß erfolgte eine Sortierung der ausgewählten Abstracts in Themenbereiche der Leitlinie, wie in den Key Questions nach PICO-Schema definiert.

Die ausgewählten Abstracts wurden vollständig an die jeweiligen Autorenteamen versandt. Im ersten Arbeitsgang bestätigten die Autoren die Relevanz der selektierten Abstracts für das jeweilige Themengebiet bzw. schlossen diese mit kurzer Begründung aus. Eine diesen Vorgang erleichternde Tabellenvorlage wurde den Autorenteamen zur Verfügung gestellt.

Tab. 6: Übersicht über das Literatur-Ausschlussverfahren

Arbeitsbereich	Elektronische Recherche (OVID)			Handauslese		Ausschluss-gesamt
	Zeitraum	Recherche-Ergebnis	nach Ausschluss	Recherche-Ergebnis	nach Ausschluss	N/%
Reviews	1970-2003	273	91			
	2004-2007	110	50			
	2008-heute	166	56			
	Gesamt	549	197			
(Neben-)Schilddrüse, Nebennieren	1970-2003	37	20			
	2004-2007	12	6			
	2008-heute	20	10			
	Gesamt	69	36			
Adipositas, MetS	1970-2003	28	11			
	2004-2007	19	11			
	2008-heute	33	21			
	Gesamt	80	43			
Gonaden, Pubertät, Fertilität	1970-2003	91	86			
	2004-2007	59	58			
	2008-heute	87	77			
	Gesamt	237	221			
Wachstum	1970-2003	42	33			
	2004-2007	16	15			
	2008-heute	11	4			
	Gesamt	69	52			
Knochen	1970-2003	19	17			
	2004-2007	14	12			
	2008-heute	19	15			
	Gesamt	52	44			
Gesamt		1.056	593	320	259	524/38

7.3.4 Bewertung und Evaluation (DELBI 9)

Nach Bestätigung der Abstractauswahl durch das Expertengremium erfolgte eine strukturierte Graduierung der Evidenz der ausgewählten Arbeiten anhand der Volltexte entsprechend der SIGN-50 Kriterien. Die Ergebnisse der Evidenzanalyse wurden im nächsten Arbeitsschritt wiederum den Autorenteams zur Verfügung gestellt.

Dazu wurde wie folgt vorgegangen:

- Explizite Darlegung der Auswahlkriterien für die Evidenz, insbesondere der Ausschlussgründe (DELBI 9) (z.B. methodische Mängel; zu geringe Fallzahl; kein pädiatrisches Patientenkollektiv; keine oder mangelhafte Untersuchung endokrinologischer Spätfolgen)
- Bewertung der Evidenz und Feststellung der Evidenzstärke (Level of evidence)
- Erstellung von Evidenztabellen

Tab. 7: Einteilung der Evidenzklassen

EK nach den Kriterien der BÄK, KBV, AWMF, ÄZQ (NVL-Report 2004) [modifiziert nach SIGN 1999]	
Evidenzklasse EK	
Ia	Metaanalysen, randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie
IIa	mindestens eine gut angelegte, kontrollierte, nicht-randomisierte Studie
IIb	mindestens eine gut angelegte, nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte Studie
III	retrospektive, deskriptive, nicht-experimentelle Studie
IV	Reviews, Leitlinien, Expertenmeinungen, Statements

Tab. 8: Klassifizierung der Evidenzgraduierung

A	starke Empfehlung „soll, soll nicht“ (EK Ia, Ib) (Vorliegen mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie innerhalb von Studien mit insgesamt guter Qualität und Konsistenz zu der spezifischen Empfehlung)
B	Empfehlung „sollte, sollte nicht“ (EK IIa, IIb, III) (Vorliegen gut geführter klinischer Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien zu der Empfehlung)
0	Empfehlung offen „kann, kann nicht“ (EK IV) (Vorliegen von Berichten aus Experten-Ausschüssen oder Experten-Meinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten. Fehlende Verfügbarkeit von direkt heranziehbaren klinischen Studien guter Qualität)

Sonderfall „Expertenkonsens“ (KKP)

Statements/Empfehlungen, die auf der Grundlage eines Expertenkonsens der Leitlinien-Gruppe beschlossen wurden, sind als solche ausgewiesen und mit der Graduierung „Klinischer Konsensuspunkt“ („KKP“; Evidenzklasse IV) gekennzeichnet.

8. Erstellungsprozess

8.1 Kernempfehlungen

Basierend auf der Durchsicht aktueller, gesicherter und bewerteter Literaturstellen bzw. der vorab erarbeiteten und nach Kapiteln sortierten Evidenztabelle(n) (siehe Anhang D) wurden von den einzelnen Redaktionsgruppen zunächst Rohentwürfe der Kernempfehlungen entwickelt. Diese dienten als Diskussionsgrundlage im Rahmen der weiteren Arbeitsgruppentreffen.

Die Empfehlungen umfassten jeweils eine Textpassage unter Angabe der zitierten Literatur und deren Evidenzklasse(n) (*EK Ia-IV*). Zudem wurde ein erster Vorschlag der Evidenzgraduierung (*EG: A, B, D*) angegeben, der zunächst auf den angeführten Evidenzklassen beruhte.

8.2 Fliesstext

Nach dem formalen Abschluss der Evidenzgraduierung der Originalliteratur reichten die Autorengruppen erste Entwurfsfassungen des Hintergrundtextes als Diskussionsgrundlage ein.

Die jeweils für die Kapitel hauptverantwortlichen Autoren überarbeiteten in mehreren Umläufen den Fliesstext auf Basis der Quell- und Referenz-Leitlinien und den Ergebnissen der elektronischen und manuellen Literaturrecherche.

Eine erste Fassung des späteren Hintergrundtextes der gesamten Leitlinie wurde im Anschluss an das zweite DELPHI-Verfahren zur Ansicht und Kommentierung an alle Arbeitsgruppen versandt.

Die abschliessende Abstimmung über Textinhalte- und Formulierungen wurde im Rahmen des dritten DELPHI-Verfahrens durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde den Experten eine erneute Möglichkeit zur Textkommentierung in schriftlicher Form eingeräumt. Der Hintergrundtext der Leitlinie konnte mit der dritten DELPHI-Runde abgeschlossen und verabschiedet werden.

9. Konsensusverfahren (DELBI 10)

9.1 Formaler Prozess

- Formale Konsensustechnik entsprechend AWMF-Regelwerk: Konsensuskonferenz mit nominalem Gruppenprozess
- Formulierung der Kernempfehlungen und Vergabe vorläufiger Evidenz- bzw. Empfehlungsgrade (DELBI 12)
- Konsentierung der Inhalte und Empfehlungen in den Sitzungen des Expertenkreises

9.2 Durchführung

9.2.1 Erstes Projektgruppentreffen

Anhand des Vergleiches therapiespezifischer Nachsorgeempfehlungen der GPOH-Therapieprotokolle mit den Leitlinien der Children's Oncology Group wurde der bestehende Harmonisierungsbedarf zwischen nationalen und internationalen Nachsorgeempfehlungen beschrieben. Die Zielsetzung der Leitlinie und die Strategie und Durchführung der Literaturrecherche wurden diskutiert. Innerhalb des Expertengremiums wurden themenspezifische Arbeitsgruppen formiert und AG-Sprecher zur Vereinfachung der Kommunikation benannt. Abschliessend wurden Vorschläge zur formellen und stilistischen Gestaltung der Leitlinie erörtert.

9.2.2 DELPHI-Verfahren

Jeder Fachgesellschaft stand im Abstimmungsprozeß jeweils eine Stimme zur Verfügung, Mitglieder des Expertengremiums ohne Mandat erhielten eine separate Stimme.

9.2.2.1 Erstes Konsensustreffen

Die Teilnehmer des ersten Konsensustreffens wurden in einem Vortrag von der das Projekt betreuenden AWMF-Leitlinienberaterin Fr. Dr. Moß in die Technik der strukturierten Konsensusfindung nach den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin auf der Basis internationaler Qualitätskriterien nach SIGN, ÄZQ und AWMF eingewiesen. Die in den innerhalb des ersten Projektgruppentreffens gebildeten Arbeitsgruppen (Wachstum, Knochen, Schilddrüse, Gonaden, Adipositas) erarbeiteten Empfehlungen und Statements wurden nach den Regeln des nominalen Gruppenprozesses von neun teilnehmenden Mitgliedern des Expertengremiums diskutiert, gegebenenfalls modifiziert, dokumentiert und vorabgestimmt (s. Tabelle 8). Es wurde kapitelweise vorgegangen, jede Kernaussage bzw. jede Empfehlung wurde einzeln durch die Moderatorin des Gruppenprozesses Fr. Dr. Moß aufgerufen.

Folgender Ablauf wurde befolgt (gemäß AWMF-Regelwerk)

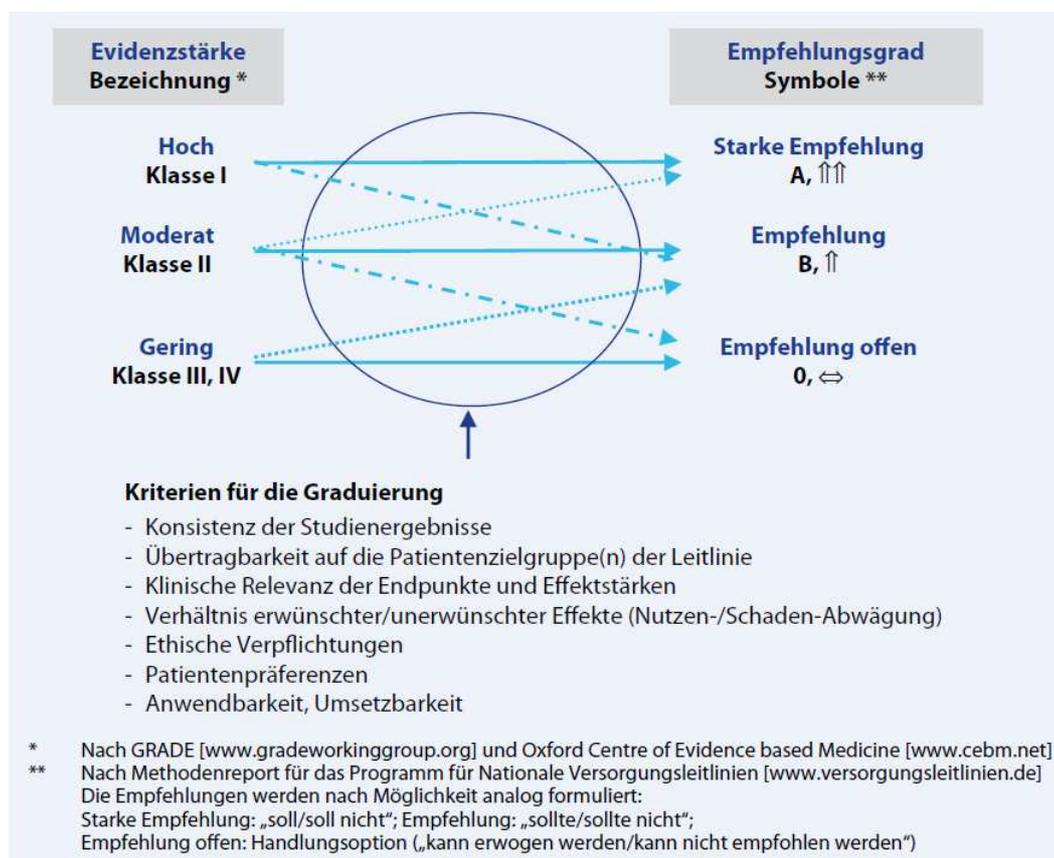
- stille Generierung von Änderungsvorschlägen
- Registrierung der Ideen im Einzel-Umlaufverfahren
- Gelegenheit zu Rückfragen und Klärung der Evidenzgrundlage durch das Plenum
- Reihendiskussion und Debatte
- endgültige (Vor-) Abstimmung über die Empfehlungen und ihre Graduierung

Tab. 9: Definition der Konsensstärke im nominalen Gruppenprozess

Darstellung der Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten (9/9)
Konsens	> 75–95% der Stimmberechtigten (7-8/9)
mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten (5-6/9)
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten (<4/9)

Die Einstufung der Empfehlungsgrade erfolgte nach der Evidenzstärke der ausgewählten Literatur. Hoch- bzw. Abstufungen waren möglich, falls ein Kriterium gegen die vorläufige Graduierung sprach (Abb. 2).

Abb. 2: Von der Evidenz zur Empfehlung (Kopp I, Lelgemann M, Ollenschläeger G; EbM und Leitlinien. In: Kunz R. et al. (Hrsg.): Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. 2. Auflage 2007, Deutscher Ärzteverlag, Köln)



Konnte im Rahmen der Abstimmung in den Arbeitsgruppen oder dem Expertengremium kein Konsens erreicht werden, wurde im Plenum der Dissens entsprechend dargestellt und dokumentiert. Die vorabgestimmten Empfehlungen wurden schließlich als Vorschläge in das Plenum eingebracht und sollen im Weiteren innerhalb zweier anschließender DELPHI-Runden verabschiedet werden.

9.2.2.2 DELPHI-Runden I/II/III (modifizierte DELPHI-Verfahren)

Die weitere Abstimmung erfolgte in drei DELPHI-Runden. Adressaten waren das Expertengremium sowie die Eltern- und Patientenvertreter (insgesamt 14 stimmberechtigte Mitglieder, s.a. Tabelle 9).

Bei der DELPHI-Technik handelt es sich um eine mehrstufige Befragungsmethode (per email oder postalisch):

- Zunächst wird in einem standardisierten Formular um die Abstimmung über Empfehlungsformulierung- und Graduierung gebeten. Die Beiträge werden dabei mittels strukturierter Fragebögen eingeholt, wobei kapitelweise um Zustimmung oder Ablehnung der Empfehlungsformulierung und um Begründung der Entscheidung unter Angabe entsprechender Literaturstellen gebeten wird. Änderungswünsche müssen konkret formuliert werden.
- Nach Eingang der entsprechenden Rückmeldungen und Kommentierungen wird das Ergebnis des DELPHI-Verfahrens an die Leitliniengruppe kommuniziert. Durch den entstehenden Rückkopplungsprozess bzw. die Information der Teilnehmer über die Gruppenantwort wird versucht, den Experten die Möglichkeit einer Überprüfung bzw. eines Vergleichs ihrer Aussagen zu ermöglichen.

In der zweiten Runde wurde über die Kern-Empfehlungen nach Integration der Änderungswünsche aus dem ersten Konsensusverfahren geurteilt. Des Weiteren wurden Textstellen in die Abstimmung aufgenommen, die ursprünglich als Kern-Empfehlungen angedacht, als Ergebnis des Konsensusprozesses aber in den Fliesstext übernommen worden waren. Die Formulare wurden per Email versandt, die Antworten gingen sowohl postalisch, als auch per Email bzw. Fax im Projektbüro ein.

In einer dritten Runde wurden diejenigen Empfehlungen, für die entweder in der zweiten Runde kein eindeutiges Abstimmungsergebnis erzielt wurde bzw. für die signifikante Änderungsvorschläge aus dem Expertengremium vorlagen unter Angabe des jeweiligen Abstimmungsergebnisses sowie der stichpunktartigen Begründung für die Neuabstimmung (z.B. Dissens, Neuvorschlag der Arbeitsgruppe usw.) erneut zur Abstimmung gebracht.

Im Rahmen der dritten DELPHI-Runde wurden zudem die Fliesstexte der Leitlinienkapitel mit Platzhaltern, an denen in der endgültigen Leitlinienversion die zugehörigen Empfehlungen eingefügt werden sollten, versandt. Die Kapiteltexte bedurften keiner formalen Abstimmung, konnten jedoch erneut durch das Expertengremium kommentiert und korrigiert werden.

Die Abstimmungsverläufe wurden mit allen inhaltlichen Beiträgen, Abstimmungsergebnissen und Bewertung der Konsensstärke, einschliesslich der Bereiche, in denen kein Konsensus erzielt (Dissens) wurde und Darstellung der Gründe für Minderheitsmeinungen dokumentiert und protokolliert.

Tab. 10: Definition der Konsensstärke im modifizierten DELPHI-Verfahren

Darstellung der Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten (14/14)
Konsens	> 75–95% der Stimmberechtigten (11-13/14)
mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten (7-10/14)
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten (<7/14)

10. Schlussredaktion

Die Schlussredaktion umfasste die komplette sprachliche und stilistische Überarbeitung sowohl des Leitlinientextes als auch der Empfehlungen.

Die endgültige Version der Leitlinie enthält 60 graduierte Empfehlungen, 12 klinische Konsensuspunkte (Expertenkonsens) und 20 Querverweise auf relevante Leitlinien.

Tab. 11: Übersicht über graduierte Empfehlungen nach Kapiteln

Kapitel-Nummer	Kapitel	Anzahl graduierter Empfehlungen	Verweis auf andere LL	Klinische Konsensuspunkte* (KKP)
1	Hintergrund	-	-	-
2	Wachstum	5	1	2
3	Knochen	6	4	7
4	Schilddrüse	7	4	1
5	Nebenschilddrüse	1	1	-
6	Nebenniere	3	-	1
7	Gonaden	18	2	-
8	Adipositas	7	5	-
9	Synopsis	13	3	1

* entsprechen aus Sicht des Expertengremiums der ‚good clinical practice‘ (GCP); die jeweilige Empfehlung basiert jedoch nicht auf einer systematischen Literaturrecherche- bzw. Graduierung

11 Externe Begutachtung (DELBI 13)

11.1 Pilottestung (DELBI 7)

Vor der Veröffentlichung der endgültigen Version wurde die Leitlinie von Juni 2013 bis Ende Juli 2013 auf den Homepages der beteiligten Fachgesellschaften eingestellt und so der externen Begutachtung unterzogen (siehe dazu Anlage D.1). Vorab wurden die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften schriftlich über den Stand der neuentwickelten Leitlinie informiert.

Der Beginn dieses externen Begutachtungsverfahrens wurde über die Emailverteiler der beteiligten Fachgesellschaften ihren jeweiligen Mitgliedern bekanntgegeben (s. 11.2). Die Gruppe der Gutachter bestand demnach vorrangig aus Experten des medizinischen Bereichs. Mitglieder der Gutachtergruppe waren nicht der Autorengruppe der Leitlinie angehörig. Formale Veränderungen des Leitlinientextes während der Einstellung des Dokumentes auf den entsprechenden Homepages waren ausgeschlossen.

Beiträge der interessierten Fachöffentlichkeit, von Vertretern verschiedener Interessengruppen oder auch individuelle Beiträge wurden durch das Projektbüro gesammelt und an das Expertengremium zur Stellungnahme weitergeleitet.

Einwände *inhaltlicher Art* wurden zunächst im Projektbüro aufgenommen, innerhalb der Expertengruppe kommuniziert und auf Signifikanz überprüft. Sollte sich eine besondere Relevanz bestätigt haben, konnte die Empfehlung erneut „geöffnet“ und zur Abstimmung (DELPHI-Verfahren) in das Gremium gebracht werden.

Alle eingegangenen Kommentare und Änderungsvorschläge wurden mit den Mitgliedern der Autorengruppe und den Mitgliedern der Steuergruppe diskutiert und protokolliert. Nähere Informationen zu den kommentierenden Personen/Institutionen und den Inhalten der Kommentare können in der Anlage D.2 eingesehen werden.

11.2 Verabschiedung durch die Vorstände der Fachgesellschaften

Die Fachgesellschaften wurden mit der Bitte um Stellungnahme und Zustimmung zur Leitlinie angeschrieben (formale Verabschiedung durch deren Vorstände). Die formale Zustimmung aller beteiligten Fachgesellschaften liegt der Projektleitung vor.

12. Implementierungsstrategie

Zur Planung der Implementierungs- und Disseminierungsstrategie fand ein weiteres Treffen des Expertengremiums statt. Die Publikation der Langfassung der S3-Leitlinie erfolgt in gedruckter und elektronischer Form.

Eine Publikation der deutschsprachigen Fassung erfolgt über den Elsevier- Verlag sowie das AWMF-Portal www.leitlinien.net.

Des Weiteren sind mehrere Veröffentlichungen in Form von Übersichtsarbeiten und themenspezifische Artikeln nach Leitlinienkapiteln in deutscher und englischer Sprache geplant.

Die Verbreitung einer Kurzversion mit den Empfehlungen der ärztlichen Leitlinie ist ebenfalls vorgesehen. Die Kurzversion soll zudem der verbesserten Arzt-Patienten-Kommunikation dienen.

13. Evaluation

Die Evaluation der neuen Leitlinie hinsichtlich Ihres Einflusses auf Strukturen, Prozesse und Ergebnisse der Versorgung, Erreichen der Versorgungsziele, Ressourcenverbrauch und Kosteneffektivität wird angestrebt. Wichtigster Bestandteil dieser Evaluation sind leitlinienbezogene Qualitätsindikatoren.

Ziele und Qualitätsindikatoren:

- einheitliche Nachsorgeuntersuchungen zur Früherkennung bzw. Vermeidung endokrinologischer Folgeerkrankungen nach definierten Therapiemodalitäten im Rahmen der Krebsbehandlung bei Kindern und Jugendlichen
- Einrichtung interdisziplinärer onko-endokrinologischer Nachsorgeambulanzen
- Vermittlung der Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen pädiatrischen Onkologen und pädiatrischen Endokrinologen für eine erfolgreiche endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter
- Schärfung des Bewusstseins bei betreuenden Ärzten und Patienten für die Erfordernis einer lebenslangen endokrinologischen Nachsorge nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter

14. Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie (DELBI 22)

Die Erstellung der S3-Leitlinie „Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit.

Alle Mitglieder des Expertengremiums haben etwaige Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der Erstellung der S3-Leitlinie gegenüber den Herausgebern schriftlich offen gelegt (Formular: Blanko, siehe Anhang C.1).

An dem im Rahmen der S3-Leitlinienentwicklung durchgeführten nominalen Gruppenprozesses waren ausschließlich die oben genannten Vertreter der Fachgesellschaften sowie die Leitlinien-Experten abstimmungsberechtigt.

15. Mögliche Interessenkonflikte (DELBI 23)

Die Mitglieder des Leitlinien-Expertengremiums haben mögliche Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der Erstellung der S3-Leitlinie gegenüber den Herausgebern schriftlich offen gelegt (Formular: Übersichtstabelle, siehe Anhang C.2).

Keiner der Teilnehmer der Expertengruppe sah für sich einen Interessenkonflikt, der die Leitlinieninhalte systematisch hätte beeinflussen können und/oder der die für die Tätigkeit als Experte erforderliche Neutralität zu untergraben in der Lage gewesen wäre.

16. Gültigkeit und Aktualisierungsverfahren (DELBI 14)

Diese Leitlinie wurde im März 2014 verabschiedet. Sie ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. bis spätestens März 2019 gültig. Eine Aktualisierung ist alle drei bis fünf Jahre durch das Expertengremium der Leitlinienkommission vorgesehen.

Ergeben sich im Gültigkeitszeitraum neue Erkenntnisse, die die Therapieempfehlungen dieser Leitlinie maßgeblich verändern, werden kurzfristig entsprechende Informationen durch die Leitlinienkommission erstellt.

17. Danksagung

Wir bedanken uns bei der Deutschen Kinderkrebstiftung (DKKS), für ihre großzügige Unterstützung bei der Erstellung der vorliegenden Leitlinie zur endokrinologischen Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (DKKS-Förderkennzeichen A2009/17)

18. Anlagen

- A Suchstrategie
- B Vorarbeiten – Tabellen, Manuale
- C Formular mögliche Interessenkonflikte
- D Ergebnisse der externen Begutachtung
- E Evidenztabellen nach Kapiteln

- Anlage A: Literatursuche – Recherchestrategie (1970-30.09.2011)

Stand: 06.10.2011 13.06 Uhr – Elektronische Recherche in OVID

#	Searches	Results	Search Type
---	----------	---------	-------------

„Automatische Suche“ (Basic Search)

1	endocrinological late effects of childhood cancer therapy {Including Limited Related Terms}	24923	Basic
2	limit 1 to five stars	13	Advanced
3	limit 1 to four stars	2972	Advanced
4	endocrinological late effects of cancer therapy in childhood {Including Limited Related Terms}	24923	Basic
5	endocrine late effects of cancer therapy in childhood {Including Limited Related Terms}	19518	Basic
6	limit 5 to five stars	66	Advanced
7	limit 5 to four stars	450	Advanced
8	endocrine late effects of carcinoma therapy in childhood {Including Limited Related Terms}	6569	Basic
9	limit 8 to five stars	7	Advanced
10	limit 8 to four stars	526	Advanced
11	2 or 3 or 6 or 7 or 9	3090	Advanced

Suche mit MeSH-Schlagwörtern

12	exp Neoplasms/dh, dt, nu, rt, su, th, tr [Diet Therapy, Drug Therapy, Nursing, Radiotherapy, Surgery, Therapy, Transplantation]	938707	Advanced
13	exp Antineoplastic Agents/ae [Adverse Effects]	261695	Advanced
14	exp Endocrine System Diseases/ci, co, ep, et, ge, im [Chemically Induced, Complications, Epidemiology, Etiology, Genetics, Immunology]	272808	Advanced
15	adolescent/ or young adult/ or exp child/ or exp infant/	8259870	Advanced
16	12 and 13 and 14 and 15	293	Advanced

Freitextsuche

Konzept „cancer“

17	exp Neoplasms/	4991988	Advanced
18	cancer.mp. [mp=ps, rs, ti, ot, ab, nm, hw, ui, tx, kw, ct, sh, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, sq, st, tm, tn, dm, mf, dv]	3242444	Advanced
19	neoplasm?.mp. ...	4377738	Advanced
20	tumor?.mp.	3531782	Advanced
21	carcinom?.mp.	1541825	Advanced
22	adenom?.mp.	166340	Advanced
23	sar#om?.mp.	237682	Advanced
24	leuk?emi?.mp.	762992	Advanced
25	cns.mp.	230940	Advanced
26	ewing?.mp.	22427	Advanced
27	gonadal germ cell?.mp.	290	Advanced
28	hodgkin?.mp.	187286	Advanced
29	nhl.mp.	31575	Advanced
30	(non hodgkin? adj2 lymphom?).mp.	91724	Advanced
31	(nonhodgkin? adj2 lymphom?).mp.	40807	Advanced
32	neuroblastom?.mp.	92101	Advanced
33	multiple endocrine adenopath*.mp	72	Advanced

34	multiple endocrine neoplasia?.mp.	14840	Advanced
35	seminom?.mp.	14809	Advanced
36	germinom?.mp.	6699	Advanced
37	dysgerminom?.mp.	9906	Advanced
38	teratom?.mp.	43701	Advanced
39	dysembryom?.mp.	181	Advanced
40	(langerhans? adj2 cell histiocytosis).mp.	6377	Advanced
41	retinoblastom?.mp.	47703	Advanced
42	gliom?.mp.	100669	Advanced
43	neuroepitheliom?.mp	2801	Advanced
44	ppnet.mpp.	392	Advanced
45	meningioma*.mp.	49065	Advanced
46	neurilemma*.mp.	24900	Advanced
47	glioblastom?.mp.	58425	Advanced
48	astrocytom?.mp.	42494	Advanced
49	ganglioneuroblastom?.mp.	1617	Advanced
50	lymphom?.mp.	448060	Advanced
51	acute lymphoid.mpp.	2327	Advanced
52	acute non lymphoid.mpp	260	Advanced
53	chronic myeloid.mpp.	45573	Advanced
54	myelodysplasia?.mp.	10546	Advanced
55	ependymom?.mp.	4	Advanced
56	ependymom?.mp.	12696	Advanced
57	schwannom?.mp.	17410	Advanced
58	neuroma?.mp.	18600	Advanced
59	choroid plexus papillom?.mp.	1699	Advanced
60	choroid plexus carcinom?.mp.	645	Advanced
61	medullablastom?.mp.	26	Advanced
62	medulloblastom?.mp.	18873	Advanced
63	bone marrow disease*.mp	9346	Advanced
64	myeloproliferative disorder?.mp.	19395	Advanced
65	myeloproliferative disease?.mp.	4755	Advanced
66	preleukemia?.mp.	5206	Advanced
67	gangliocytom?.mp.	617	Advanced
68	ganglioneuroma?.mp.	5502	Advanced
69	neurofibroma?.mp.	11533	Advanced
70	neurilemmoma?.mp.	13780	Advanced
71	neuroma?.mp.	18600	Advanced
72	haemangioblastom?.mp.	531	Advanced
73	hemangioblastom?.mp.	4445	Advanced
74	rhabdomyosarcoma?.mp.	30381	Advanced
75	rhabdosarcoma?.mp.	77	Advanced
76	histiocytom?.mp.	16761	Advanced
77	haemangioendotheliom?.mp	2	Advanced
78	hemangioendotheliom?.mp.	2	Advanced
79	nephroma?.mp.	2994	Advanced
80	craniopharyngioma?.mp.	9865	Advanced
81	hepatoma?.mp.	71774	Advanced
82	hepatoblastom?.mp.	7758	Advanced
83	teratom?.mp.	43701	Advanced
84	adenocarcinom?.mp.	354444	Advanced
85	anticarcinom?.mp.	149	Advanced
86	bronchialcarcinom?.mp.	206	Advanced
87	cervicocarcinom?.mp.	131	Advanced
88	cholangiocarcinom?.mp.	16994	Advanced
89	Choriocarcinom?.mp.	20634	Advanced
90	cystadenocarcinom?.mp.	85	Advanced
91	colangiocarcinom?.mp.	122	Advanced
92	colloidcarcinom?.mp.	69	Advanced
93	comedocarcinom?.mp.	248	Advanced
94	coriocarcinom?.mp.	133	Advanced
95	cystadenocarcinom?.mp.	11646	Advanced
96	embryocarcinom?.mp.	117	Advanced
97	epatocarcinom?.mp.	202	Advanced
98	hepatocarcinom?.mp.	6986	Advanced
99	hepatocellularcarcinom?.mp.	62	Advanced
100	hepatocholangiocarcinom?.mp.	69	Advanced
101	hidradenocarcinom?.mp.	142	Advanced
102	laryngocarcinom?.mp.	108	Advanced
103	mammocarcinom?.mp.	469	Advanced
104	mastocarcinom?.mp.	42	Advanced
105	microcarcinom?.mp.	1555	Advanced
106	naevocarcinom?.mp.	38	Advanced
107	nevocarcinom?.mp.	100	Advanced
108	nephrocarcinom?.mp.	35	Advanced
109	nonadenocarcinom?.mp.	133	Advanced

110	osteocarcinom?.mp.	53	Advanced
111	ovarialcarcinom?.mp.	48	Advanced
112	pancarcinom?.mp.	292	Advanced
113	paracarcinom?.mp.	56	Advanced
114	pan#reascarcinom?.mp.	90	Advanced
115	paracarcinom?.mp.	56	Advanced
116	porocarcinom?.mp.	587	Advanced
117	precarcinom?.mp.	46	Advanced
118	prostatacarcinom?.mp.	121	Advanced
119	psammocarcinom?.mp.	119	Advanced
120	pseudocarcinom?.mp.	34	Advanced
121	rectumcarcinom?.mp.	177	Advanced
122	spiradenocarcinom?.mp.	49	Advanced
123	syringocystadenocarcinom?.mp.	43	Advanced
124	teratocarcinom?.mp.	7374	Advanced
125	adenosar#om?.mp.	1092	Advanced
126	angiosar#om?.mp.	12679	Advanced
127	antisar#om?.mp.	37	Advanced
128	carcinosar#om?.mp.	8901	Advanced
129	chondrosar#om?.mp.	18119	Advanced
130	cystosar#om?.mp.	2468	Advanced
131	cytosar#om?.mp.	56	Advanced
132	dermatofibrosar#om?.mp.	4020	Advanced
133	fibromyxosar#om?.mp.	147	Advanced
134	fibrosar#om?.mp.	35295	Advanced
135	fibroxanthosar#om?.mp.	56	Advanced
136	gematosar#om?.mp.	28	Advanced
137	gliosar#om?.mp.	2807	Advanced
138	glomangiosar#om?.mp.	78	Advanced
139	hemangioendotheliosar#om?.mp.	259	Advanced
140	haemangioendotheliosar#om?.mp.	17	Advanced
141	hemangiosar#om?.mp.	7372	Advanced
142	haemangiosar#om?.mp.	350	Advanced
143	hematosar#om?.mp.	109	Advanced
144	haematosar#om?.mp.	13	Advanced
145	histiocyotosar#om?.mp.	39	Advanced
146	leiomyosar#om?.mp.	23270	Advanced
147	liposar#om?.mp.	12900	Advanced
148	lymphangiosar#om?.mp.	850	Advanced
149	lymphoreticulosar#om?.mp.	70	Advanced
150	lymphosar#om?.mp.	9139	Advanced
151	melanosar#om?.mp.	176	Advanced
152	myelosar#om?.mp.	110	Advanced
153	myofibrosar#om?.mp.	148	Advanced
154	myosar#om?.mp.	711	Advanced
155	myxofibrosar#om?.mp.	562	Advanced
156	myxoliposar#om?.mp.	23	Advanced
157	myxosar#om?.mp.	1609	Advanced
158	neurofibrosar#om?.mp.	1189	Advanced
159	neurosar#om?.mp.	128	Advanced
160	nonrhabdomyosar#om?.mp.	129	Advanced
161	odontosar#om?.mp.	33	Advanced
162	osteochondrosar#om?.mp.	94	Advanced
163	osteosar#om?.mp.	54524	Advanced
164	plexosar#om?.mp.	39	Advanced
165	pseudoangiosar#om?.mp.	47	Advanced
166	pseudosar#om?.mp.	684	Advanced
167	reticulosar#com?.mp.	0	Advanced
168	retothelsar#om?.mp.	99	Advanced
169	rhabdomyosar#om?.mp.	30381	Advanced
170	schwannosar#om?.mp.	34	Advanced
171	synovialosar#om?.mp.	98	Advanced
172	synoviosar#om?.mp.	66	Advanced
173	teratocarcinosar#om?.mp.	123	Advanced
174	angiogliom?.mp.	33	Advanced
175	antigliom?.mp.	439	Advanced
176	astrogliom?.mp.	526	Advanced
177	gangliogliom?.mp.	2366	Advanced
178	gangliom?.mp.	141	Advanced
179	microgliom?.mp.	109	Advanced
180	neuroblastomaxgliom?.mp.	74	Advanced
181	neurogliom?.mp.	419	Advanced
182	oligodendroglom?.mp.	10378	Advanced
183	opti#usgliom?.mp.	7	Advanced
184	paragangliom?.mp.	12080	Advanced
185	pseudogliom?.mp.	424	Advanced

186	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127 or 128 or 129 or 130 or 131 or 132 or 133 or 134 or 135 or 136 or 137 or 138 or 139 or 140 or 141 or 142 or 143 or 144 or 145 or 146 or 147 or 148 or 149 or 150 or 151 or 152 or 153 or 154 or 155 or 156 or 157 or 158 or 159 or 160 or 161 or 162 or 163 or 164 or 165 or 166 or 167 or 168 or 169 or 170 or 171 or 172 or 173 or 174 or 175 or 176 or 177 or 178 or 179 or 180 or 181 or 182 or 183 or 184 or 185	8649875	Advanced
-----	--	---------	----------

Konzept „therapy“

187	therap*.mp.	6988746	Advanced
188	radiotherap*.mp.	483559	Advanced
189	chemotherap*.mp.	1533972	Advanced
190	bioimmunotherap*.mp.	59	Advanced
191	megatherap*.mp.	250	Advanced
192	treatment.mp.	8408691	Advanced
193	irradiation.mp.	424524	Advanced
194	surgery.mp.	2908481	Advanced
195	radiation field.mp	8001	Advanced
196	thyroidectomy.mp.	47143	Advanced
197	orchiectomy.mp.	29051	Advanced
198	oophorectomy.mp.	16496	Advanced
199	187 or 188 or 189 or 190 or 191 or 192 or 193 or 194 or 195 or 196 or 197 or 198	15025465	Advanced

Konzept „medication“

200	exp Antineoplastic Agents/ (busulfan or busulphan or 55-98-1).mp.	1881685	Advanced
201	55-98-1.rn.	26894	Advanced
202	(carmustine or bcnu or bicnu or 154-93-8).mp. cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, sq, st, tm, tn, dm, mf, dv]	23299	Advanced
203	154-93-8.rn.	24076	Advanced
204	(chlorambucil or 305-03-3).mp.	21428	Advanced
205	305-03-3.rn.	22387	Advanced
206	(prednimustine or 29069-24-7).mp.	20136	Advanced
207	29069-24-7.rn.	1070	Advanced
208	(cyclophosphamide or 50-18-0).mp.	947	Advanced
209	50-18-0.rn.	249876	Advanced
210	(ifosfamide or iphosphamide or 3778-73-2).mp.	226211	Advanced
211	3778-73-2.rn.	31609	Advanced
212	(lomustine or ccnu or 13010-47-4).mp.	28157	Advanced
213	13010-47-4.rn.	13051	Advanced
214	(semustine or 13909-09-6).mp.	11427	Advanced
215	13909-09-6.rn.	3125	Advanced
216	(mechlorethamine or 51-75-2).mp.	3323	Advanced
217	51-75-2.rn.	6074	Advanced
218	(melphalan or 148-82-3).mp.	14246	Advanced
219	148-82-3.rn.	42557	Advanced
220	(peptichemio or 9076-25-9).mp.	37182	Advanced
221	9076-25-9.rn.	649	Advanced
222	(procarbazine or 671-16-9).mp.	576	Advanced
223	671-16-9.rn.	19844	Advanced
224	(thiotepa or 52-24-4).mp.	18073	Advanced
225	52-24-4.rn.	14411	Advanced
226	exp Metals, Heavy/ (carboplatin or 41575-94-4).mp.	13351	Advanced
227	41575-94-4.rn.	463787	Advanced
228	(cisplatin or 15663-27-1).mp. [57363	Advanced
229	15663-27-1.rn.	49497	Advanced
230	(dacarbazine or dtic or 4342-03-4).mp.	199908	Advanced
231	4342-03-4.rn.	176999	Advanced
232	(temozolomid or 85622-91-1).mp.	21574	Advanced
233	85622-91-1.rn.	19411	Advanced
234		42	Advanced

235	85622-91-1.rn.	0	Advanced
236	(cytarabine or 147-94-4).mp.	65249	Advanced
237	147-94-4.rn.	66251	Advanced
238	(ancitabine or 31698-14-3).mp.	350	Advanced
239	31698-14-3.rn.	479	Advanced
240	(thioguanine or 154-42-7).mp.	10344	Advanced
241	154-42-7.rn.	12169	Advanced
242	(mercaptapurine or 6-mercaptapurine or thiopurine or 50-44-2).mp.	30765	Advanced
243	50-44-2.rn.	25837	Advanced
244	(azathioprine or 446-86-6).mp.	98651	Advanced
245	446-86-6.rn.	86838	Advanced
246	(methotrexate or 59-05-2).mp.	189518	Advanced
247	59-05-2.rn.	165987	Advanced
248	(dexamethasone or 50-02-2).mp.	206820	Advanced
249	50-02-2.rn.	169124	Advanced
250	(prednisone or 53-03-2).mp.	187708	Advanced
251	53-03-2.rn.	164313	Advanced
252	prednisolone.mp.	149145	Advanced
253	exp Prednisolone/	123643	Advanced
254	fluprednisolone.mp.	404	Advanced
255	methylprednisolone.mp.	94739	Advanced
256	prednimustine.mp.	1070	Advanced
257	(50-24-8 or 53-34-9 or 83-43-2 or 2921-57-5).mp.	17351	Advanced
258	(50-24-8 or 53-34-9 or 83-43-2 or 2921-57-5).rn.	194416	Advanced
259	exp anthracycline/	61243	Advanced
260	anthracycline.mp.	154	Advanced
261	(mitoxantrone or 65271-80-9).mp. [mp=ps, rs, ti, ot, ab, nm, hw, ui, tx, kw, ct, sh, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, sq, st, tm, tn, dm, mf, dv]	28541	Advanced
262	65271-80-9.rn.	25239	Advanced
263	exp podophyllotoxin/	17921	Advanced
264	(podophyllotoxin or epipodophyllotoxin?? or 518-28-5).mp.	8206	Advanced
265	518-28-5.rn.	4798	Advanced
266	(etoposide or vp-16 or vp16 or 33419-42-0).mp.	105819	Advanced
267	33419-42-0.rn.	86965	Advanced
268	(asparaginase or ec 3-5-1-1).mp.	18549	Advanced
269	ec 3-5-1-1.rn.	3685	Advanced
270	exp vinca alkaloids/	36818	Advanced
271	(vincristine or 57-22-7).mp.	123971	Advanced
272	57-22-7.rn.	108557	Advanced
273	200 or 201 or 202 or 203 or 204 or 205 or 206 or 207 or 208 or 209 or 210 or 211 or 212 or 213 or 214 or 215 or 216 or 217 or 218 or 219 or 220 or 221 or 222 or 223 or 224 or 225 or 226 or 227 or 228 or 229 or 230 or 231 or 232 or 233 or 234 or 235 or 236 or 237 or 238 or 239 or 240 or 241 or 242 or 243 or 244 or 245 or 246 or 247 or 248 or 249 or 250 or 251 or 252 or 253 or 254 or 255 or 256 or 257 or 258 or 259 or 260 or 261 or 262 or 263 or 264 or 265 or 266 or 267 or 268 or 269 or 270 or 271 or 272	2778064	Advanced
274	late effect?.mp.	11533	Advanced
275	complication?.mp.	2093141	Advanced
276	sequel???.mp.	129293	Advanced
277	after effect?.mp.	285097	Advanced
278	aftereffect?.mp.	7388	Advanced
279	outcome?.mp.	2950842	Advanced
280	274 or 275 or 276 or 277 or 278 or 279	4911380	Advanced

Konzept „endocrinology“

281	exp endocrine system diseases/	1807817	Advanced
282	growth impairment.mp.	2449	Advanced
283	growth problem?.mp.	604	Advanced
284	growth issue?.mp.	50	Advanced
285	growth trouble?.mp.	15	Advanced
286	growth hormon? deficienc#???.mp.	17568	Advanced
287	(lack adj2 growth hormon?).mp.	136	Advanced
288	overweight.mp.	81446	Advanced
289	obesity.mp.	473418	Advanced
290	adiposit#???.mp.	35115	Advanced
291	(puberty adj3 problem?).mp.	197	Advanced
292	(puberty adj3 trouble?).mp.	5	Advanced
293	(puberty adj3 issue?).mp.	40	Advanced
294	puberty.mp.	75082	Advanced
295	(reproduction adj3 problem?).mp.	500	Advanced
296	(reproduction adj3 trouble?).mp.	28	Advanced

297	(reproduction adj3 issue?).mp.	193	Advanced
298	fertility.mp.	214846	Advanced
299	fecundity.mp.	37722	Advanced
300	progeny.mp	99589	Advanced
301	reproductive disfunction?.mp.	5	Advanced
302	reproductive dysfunction?.mp.	1501	Advanced
303	breast hypoplasia.mp.	452	Advanced
304	thyroid dysfunction?.mp.	8243	Advanced
305	thyroid disfunction?.mp.	92	Advanced
306	ovarian damage.mp.	360	Advanced
307	gonadal disfunction.mp.	5	Advanced
308	gonadal dysfunction.mp.	1048	Advanced
309	dyslipidemi??.mp.	55851	Advanced
310	dyslipoproteinemi??.mp.	3247	Advanced
311	osteopeni?.mp.	27078	Advanced
312	bone disease?.mp.	184561	Advanced
313	osteoporos#?.mp.	175524	Advanced
314	osteonecros#?.mp.	16952	Advanced
315	metabolic syndrom?.mp.	76799	Advanced
316	metabolic disease?.mp.	402036	Advanced
317	metabolic disease?.mp. [402036	Advanced
318	hypothyroidism.mp.	88848	Advanced
319	thyroid gland failure.mp.	20	Advanced
320	hyperthyroidism.mp.	71374	Advanced
321	(grave? adj2 disease).mp.	40523	Advanced
322	(thyroid adj2 disease).mp.	37513	Advanced
323	thyroid nodule.mp.	10991	Advanced
324	underweight.mp.	11747	Advanced
325	insulin resistan*.mp.	164230	Advanced
326	impaired glucose tolerance.mp.	30753	Advanced
327	diabetes mellitus.mp.	897919	Advanced
328	exp diabetes mellitus/	730029	Advanced
329	(typ? adj2 diabetes).mp.	301455	Advanced
330	gestational diabetes.mp.	17248	Advanced
331	diabetes insipidus.mp.	23570	Advanced
332	hypogonadism?.mp.	29120	Advanced
333	adrenal insufficiency.mp.	16257	Advanced
334	adrenal gland failure.mp.	24	Advanced
335	acth deficien*.mp.	1478	Advanced
336	(addison? adj2 disease).mp.	11249	Advanced
337	hypoadrenalism.mp.	843	Advanced
338	adrenocortical insufficiency.mp.	1745	Advanced
339	hyperprolactin?emia.mp.	19306	Advanced
340	inappropriate prolactin secretion*.mp.	2	Advanced
341	growth deceleration.mp.	380	Advanced
342	growth disorder?.mp.	27235	Advanced
343	short stature.mp.	23995	Advanced
344	endocrine complication?.mp.	507	Advanced
345	metabolic complication?.mp.	4704	Advanced
346	breast tissue hypoplasi?.mp.	0	Advanced
347	breast disease?.mp.	29776	Advanced
348	uterine vascular insufficiency.mp.	4	Advanced
349	adverse pregnancy outcome.mp.	2794	Advanced
350	fetal death.mp.	34906	Advanced
351	stillbirth?.mp.	21657	Advanced
352	pregnancy complication?.mp.	200487	Advanced
353	(placent* adj2 insufficien*).mp.	5591	Advanced
354	pregnancy induced hypertension?.mp. [8426	Advanced
355	prenatal injur*.mp.	657	Advanced
356	fetal malposition.mp	98	Advanced
357	low birth weight infant.mp.	2657	Advanced
358	intrauterine growth retardation.mp.	27114	Advanced
359	abortion.mp.	169699	Advanced
360	(loss adj2 embryo).mp.	1722	Advanced
361	miscarriage?.mp.	21745	Advanced
362	uterine cervical incompetence?.mp	1134	Advanced
363	dyspareunia.mp.	8817	Advanced
364	pelvic adhesion?.mp.	1561	Advanced
365	premature labo?r?.mp.	26426	Advanced
366	preterm labo?r?.mp.	16082	Advanced
367	neonatal death?.mp.	11453	Advanced
368	infant mortality.mp.	50788	Advanced
369	neonatal mortality.mp.	10919	Advanced
370	premature menopause.mp.	1391	Advanced
371	inability to conceive.mp.	156	Advanced
372	unable to conceive.mp.	0	Advanced

373	sterility.mp.	43760	Advanced
374	symptomatic ovarian cysts.mp.	24	Advanced
375	corpus luteum cysts.mp.	154	Advanced
376	vaginal stenosis.mp.	497	Advanced
377	vaginal fibrosis.mp.	13	Advanced
378	azoospermi?.mp.	17503	Advanced
379	oligospermi?.mp.	14661	Advanced
380	low sperm? count?.mp.	509	Advanced
381	oligozoosperm?.mp.	14	Advanced
382	(leydig cell? adj2 failure?).mp.	118	Advanced
383	erectile dysfunction.mp.	43099	Advanced
384	anejaculation.mp.	514	Advanced
385	retrograde ejaculation.mp.	2230	Advanced
386	hydrocele.mp.	6178	Advanced
387	somatotropin.mp.	12405	Advanced
388	growth hormon*.mp.	206276	Advanced
389	gametogenesis.mp.	10212	Advanced
390	hypothalamic pituitary failure.mp	59	Advanced
391	hypopituitarism.mp.	16920	Advanced
392	(dwarfism adj1 pituitary).mp.	3742	Advanced
393	hypothalamic failure.mp.	74	Advanced
394	testicular failure.mp.	757	Advanced
395	spermatogenesis.mp.	64700	Advanced
396	leydig cell?.mp.	34450	Advanced
397	pregnancy.mp.	1507775	Advanced
398	breast hypoplasia.mp	452	Advanced
399	breast feeding.mp.	67901	Advanced
400	teratogenesis.mp.	13268	Advanced
401	(abnormalit* adj1 drug induced).mp.	13496	Advanced
402	(abnormalit* adj1 radiation induced).mp.	800	Advanced
403	birth defect?.mp.	22198	Advanced
404	hormone replacement therap*.mp.	38834	Advanced
405	estrogen replacement.mp.	24749	Advanced
406	oestrogen replacement.mp.	1558	Advanced
407	hrt.mp.	23901	Advanced
408	testosterone replacement.mp.	3855	Advanced
409	thyroid gland.mp.	109430	Advanced
410	bone density.mp.	102853	Advanced
411	bone minerali#ation.mp.	17366	Advanced
412	281 or 282 or 283 or 284 or 285 or 286 or 287 or 288 or 289 or 290 or 291 or 292 or 293 or 294 or 295 or 296 or 297 or 298 or 299 or 300 or 301 or 302 or 303 or 304 or 305 or 306 or 307 or 308 or 309 or 310 or 311 or 312 or 313 or 314 or 315 or 316 or 317 or 318 or 319 or 320 or 321 or 322 or 323 or 324 or 325 or 326 or 327 or 328 or 329 or 330 or 331 or 332 or 333 or 334 or 335 or 336 or 337 or 338 or 339 or 340 or 341 or 342 or 343 or 344 or 345 or 346 or 347 or 348 or 349 or 350 or 351 or 352 or 353 or 354 or 355 or 356 or 357 or 358 or 359 or 360 or 361 or 362 or 363 or 364 or 365 or 366 or 367 or 368 or 369 or 370 or 371 or 372 or 373 or 374 or 375 or 376 or 377 or 378 or 379 or 380 or 381 or 382 or 383 or 384 or 385 or 386 or 387 or 388 or 389 or 390 or 391 or 392 or 393 or 394 or 395 or 396 or 397 or 398 or 399 or 400 or 401 or 402 or 403 or 404 or 405 or 406 or 407 or 408 or 409 or 410 or 411	5384269	Advanced

Konzept „childhood“

413	child*.mp.	4149505	Advanced
414	infant?.mp.	1821980	Advanced
415	(newborn or new born).mp.	1183940	Advanced
416	adolescen*.mp.	2982132	Advanced
417	young adult?.mp.	317954	Advanced
418	413 or 414 or 415 or 416 or 417	6949849	Advanced

Ttherapy OR medication

419	199 or 273	16287364	Advanced
-----	------------	----------	----------

cancer AND therapy/medication AND late effects AND endocrinology

420	186 and 419 and 280 and 412	118357	Advanced
-----	-----------------------------	--------	----------

cancer AND therapy/medication AND late effects AND endocrinology AND childhood

421	418 and 420	27597	Advanced
-----	-------------	-------	----------

zusätzlich child* und cancer mit max. 4 Wörtern Abstand, Reihenfolge egal

422	(child* adj4 cancer).mp.	44458	Advanced
423	421 and 422	2466	Advanced

„Automatische Suche“ OR MeSH-Suche OR Freitextsuche

424	11 or 423	5225	Advanced
425	16 or 42	2735	Advanced
426	11 or 16 or 423 Ovid MEDLINE(R) 1948 to Present with Daily Update (1526) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <October 05, 2011> (77) EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to September 2011> (40) EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to September 2011> (1) EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <3rd Quarter 2011> (5) EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <3rd Quarter 2011> (73) EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <4th Quarter 2011> (4) EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2011> (3) EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2011> (3) BIOSIS Previews <1969 to 2011 Week 44> (1212) Embase <1980 to 2011 Week 39> (2534)	5478	Advanced
427	remove duplicates from 426 Ovid MEDLINE(R) 1948 to Present with Daily Update (502) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <October 05, 2011> (58) EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to September 2011> (40) EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to September 2011> (1) EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <3rd Quarter 2011> (5) EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <3rd Quarter 2011> (25) EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2011> (4) EBM Reviews - Health Technology Assessment <3rd Quarter 2011> (3) EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <3rd Quarter 2011> (3) BIOSIS Previews <1969 to 2011 Week 41> (764) Embase <1980 to 2011 Week 39> (2501)	3906	Advanced
428	limit 427 to (english or german) [Limit not valid in CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR,CLEED; records were retained]	3614	Advanced
429	limit 428 to yr="1970 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	3604	Advanced
430	limit 429 to yr="1970 - 2003" [Limit not valid in DARE; records were retained]	1642	Advanced
431	limit 429 to yr="2004 - 2007" [Limit not valid in DARE; records were retained]	762	Advanced
432	limit 429 to yr="2008 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	1210	Advanced

Anlagen B: Vorarbeiten, Manuale (nur als elektron. Dokument verfügbar)

Anlagen C: Formulare möglicher Interessenkonflikte

C.1 **Blanko**

C.2 **Übersichtstabelle**

C.1 **Blanko Interessenkonfliktserklärung**

Leitlinienkoordinator: Dr. Christian Denzer; Dr. Cornelia Ott-Renzer	
Leitlinie: Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter	
Registernr: 025-030	
	Name: <i>(bitte eintragen)</i>
1	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
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
3	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
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
10	Ergeben sich aus allen oben aufgeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenskonflikte?
	Datum, Unterschrift

C.2 Übersichtstabelle Interessenkonfliktserklärung

		Hauffa	Langer	Vorwerk	Müller
1	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	Pfizer, IPSEN, Novo Nordisk, MeckSerono	nein	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Pfizer, IPSEN, Novo Nordisk, MeckSerono, Bayer	nein	nein	nein
3	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	Pfizer	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	DGKJ, AGPD, Präsident DGKED	nein	GPOH, Studienleiter GPOH-MET	nein
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen	Universitäts-Klinikum Erlangen	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg	Klinikum Oldenburg
10	Ergeben sich aus allen oben aufgeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitiniengruppe bedeutsame Interessenskonflikte?	nein	nein	nein	nein

		Schnabel	Dörffel	Brämwig	Randall
1	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	Novo Nordisk, MerckSerono, Sandoz, IPSEN	nein	Wiss. Beirat Firma Lilly	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Novo Nordisk, MerckSerono, Sandoz, IPSEN, Pfizer	Förderung des Projekts „HD-Spätfolgen“ durch die Deutsche Leukämie Forschungshilfe	Novo Nordisk, Pharmacia, IPSEN, Merck-Serono	nein
3	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	Pfizer	nein	Firma Pfizer (Familiäre Kleinwuchsstudie)	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	DGKED, DGKS	GPOH	nein	nein
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Charite Berlin	Im Ruhestand, arbeitet ehrenamtlich	UKM Münster	Studentin
10	Ergeben sich aus allen oben aufgeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitiniengruppe bedeutsame Interessenskonflikte?	nein	nein	nein	nein

		Reizle	Dörr	Brabant	Wabitsch
1	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	nein	Wissenschaftlicher Beirat Pfizer (KIGS)	nein	Nestle, MerckSerono, NovoNordisk, Pfizer, Roche
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	Honorare bei DSD Veranstaltungen diverser Pharmafirmen	nein	Hipp, MerckSerono, Pfizer, IPSEN, Roche
3	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	nein	Drittmittel im Rahmen von AWB-Studien	Pfizer, IPSEN, Novartis, Otsuka	Ferring, NovoNordisk, Sandoz, MerckSerono
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	nein	nein	DGKJ, DAG, DGKED, DGE (Endo), ESPE, DDG, Endocrine Society
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	-	Universitäts-Klinikum Erlangen	University of Manchester, The Christie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	Universitätsklinikum Ulm
10	Ergeben sich aus allen oben aufgeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitiniengruppe bedeutsame Interessenskonflikte?	nein	nein	nein	nein

		Rohrer	Ott-Renzer	Denzer
1	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	MerckSerono, Novo Nordisk, Pfizer	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	MerckSerono, Novo Nordisk, IPSEN, Ferring	nein	MerckSerono, Sanofi-Aventis, IPSEN, Hipp
3	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	Pfizer Pharma (Drittmittel für Forschungsvorhaben)	nein	MerckSerono
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	DGKJ, DGKED, GPOH-MET Studiengruppe, BVKJ	nein	DGKED, ESPE, DGKJ, DAG, AGA, AG Kinder- und Jugendgynäkologie
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Universitätsklinikum des Saarlandes, Universität des Saarlandes	Universitäts-Klinikum Ulm	Universitäts-Klinikum Ulm
10	Ergeben sich aus allen oben aufgeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenskonflikte?	nein	nein	nein

Anlage D: Ergebnisse der externen Begutachtung

D.1 Begutachtungszeiträume

D.2 Übersichtstabelle der Kommentierungen

D.1 Begutachtungszeiträume

Gesellschaft	Begutachtungszeitraum
AGA	8 Wochen
GPOH	4,5 Wochen
DGKED	8 Wochen
DGE	4,5 Wochen
DGGG	5,5 Wochen
DGKJ	Begutachtung durch Vorstand
AG Kinder- und Jugendgynäkologie	5,5 Wochen

D.2 Übersichtstabelle der Textänderungen nach externer Begutachtung

Kapitel/Unterkapitel	Seite	Zeilennummer	Wortlaut
Wachstum/2.4.2	21	2-11	Das Risiko für eine Sekundärneoplasie erscheint nach Daten der CCSS bei Patienten, die mit Wachstumshormon behandelt wurden, insbesondere nach akuten Leukämien erhöht [RR 2,15 (1,5-3,5)]. Die in der CCSS am häufigsten beschriebene Form einer Sekundärneoplasie ist das Meningeom, berichtet wurden jedoch u.a. auch einzelne Fälle von Osteosarkomen, cerebralen Gliomen sowie ein Astrozytom. Nach den vorliegenden Daten sinkt das Risiko für eine Sekundärneoplasie mit zunehmender Beobachtungsdauer, zudem besteht kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Sekundärneoplasie und der applizierten Wachstumshormondosis oder der Dauer der Wachstumshormontherapie [Sklar CA 2002, Ergun-Longmire B 2006;

			jeweils EK Iib].
Wachstum/2.4.2	21	25	... In den meisten Fällen ...
Schilddrüse/4.3	51	2-6	... und reicht von wenigen Jahren bis zu mehreren Jahrzehnten, ohne daß auch nach Beobachtungszeiträumen von mehr als 30 Jahren sicher von einer Plateaubildung für das Risiko des Auftretens einer Neoplasie der Schilddrüse ausgegangen werden kann.
Schilddrüse/4.3	51	22	... histologisch ...
Schilddrüse/4.3	52	2	... zweijährigen ...
Knochen/3.3	34	6-9	Im Folgenden geben Tabelle 1 und Tabelle 2 eine Übersicht über sinnvolle radiologische sowie laborchemische Diagnostik bei V.a. Störungen des Knochenstoffwechsels nach Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter.
Knochen/3.4.1/3.4.2/3.4.3	36/37	36/11; 37/17,28	<u>Neustrukturierung der Überschriften:</u> 3.4.1 Sekundäre Osteoporose 3.4.2 Hypophosphatämische Rachitis 3.4.3 Osteonekrose
Knochen/3.4.1	37	1	... mit Bisphosphonaten ...
Schilddrüse/4.2.4	48	16	<u>Neue Überschrift:</u> 4.2.4 Diagnose und Therapie der zentralen Hypothyreose
Schilddrüse/4.2	44	9-15	<u>Neuer Absatz:</u> Sowohl nach autologen wie auch nach allogenen Stammzelltransplantationen wird ein vermehrtes Auftreten von Hypo- und Hyperthyreosen beobachtet. Möglicherweise sind diese Störungen der Schilddrüsenfunktion mit einer vorhergehenden Strahlentherapie (z.B.

			TBI im Rahmen der Konditionierung) assoziiert, oder aber auch durch andere Mechanismen bedingt wie z.B. der möglichen Übertragung einer Disposition zu Autoimmunreaktionen durch die Transplantation von Stammzellen [Gunasekaran U 2012 EK IV, Daikeler T 2011 EK IIa, Rovó A 2010 EK IIa, Jung MH EK IIb, Sanders JE EK IIb].
Nebenniere/6.3	63	28-29	... Hirntumorthherapie und Schädelbestrahlung ...
Gonaden/7.4.1/7.4.3	79/84	79/24; 84/19	... z.B. Procarbazin ...
Gonaden/7.4.1	77	15-19	Eine mögliche zukünftige Option des Fertilitätserhaltes bei präpubertären Jungen stellt die Kryokonservierung von vor dem Beginn einer gonadotoxischen Therapie entnommenen Hodengewebes dar. Aufgrund des experimentellen Charakters der hierzu derzeit verfügbaren Techniken, erscheint eine Anwendung der Kryokonservierung präpubertären Hodengewebes nur im Rahmen von klinischen Studien gerechtfertigt [Wyns C 2010 EK IV].
Gonaden/7.4.5	87	14-33	<u>Kryopräservatiön ovariellen Gewebes</u> Zur Fertilitätserhaltung wird bei erwachsenen Patientinnen in zunehmendem Maße die laparoskopische Entnahme ovariellen Gewebes mit anschließender Kryopräservatiön vor Beginn potentiell gonadotoxischer Therapien eingesetzt [Guideline of Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine/- Society for Assisted Reproductive Technology 2012 EK IV]. Publierte

			<p>Fallserien zum Einsatz dieser Strategie bei jugendlichen Mädchen und jungen Frauen zeigen, daß die eingesetzten chirurgischen Techniken sicher einsetzbar sind und in der Regel zu keiner Verzögerung des Beginns der antineoplastischen Therapie führen. Die Kryopräservierung ovariellen Gewebes bei Patientinnen im Kindes- und Jugendalter ist derzeit als experimenteller Ansatz zur Fertilitätsprotektion zu bewerten und sollte nur bei Patientinnen mit hohem Risiko für die Entwicklung einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz erwogen werden [Jadoul P 2010 EK IV, Anderson RA 2008 EK III]. Entsprechende Eingriffe bei Patientinnen im Kindes- und Jugendalter sollten nur an Behandlungszentren mit ausgewiesener Expertise und nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden. Neben den publizierten Berichten zu erfolgreichen Schwangerschaften bei erwachsenen Frauen nach Reimplantation von Ovargewebe existieren derzeit keine Daten zu den Erfolgsaussichten für eine spätere Schwangerschaft bei Entnahme und Kryopräservierung von Ovargewebe bei präpubertären Mädchen [Wallace WH 2012 EK IV].</p>
Gonaden/7.4.5	88	1-17	<p><u>GnRH-Analoga</u></p> <p>Studien zum Einsatz von GnRH-Analoga zur Fertilitätsprotektion über eine Suppression der ovariellen Aktivität zeigten bei erwachsenen Frauen uneinheitliche Ergebnisse, Studiendaten</p>

			<p>zum erfolgreichen Einsatz von GnRH-Analoga zur Fertilitätsprotektion bei Patientinnen im Kindes- und Jugendalter fehlen derzeit [von Wolff M 2011 EK IV, Del Mastro L 2011 EK Iib, Gerber B 2011 EK IIa].</p> <p><u>Operative Transposition der Ovarien</u></p> <p>Case reports und kleine Fallserien von erwachsenen Patientinnen, die eine operative Transposition der Ovarien aus dem Bestrahlungsfeld z.B. vor einer geplanten Bestrahlung des kleinen Beckens erhielten, berichten über hohe Erhaltungsraten der ovariellen Funktion bei jedoch sehr heterogenen und z.T. nur kurzfristigen Nachbeobachtungszeiträumen [Lee SJ 2006, Bisharah M 2003, von Wolff M 2011; jeweils EK IV]. Aussagekräftige Studiendaten zum Einsatz der ovariellen Transposition bei Patientinnen im Kindes- und Jugendalter liegen nicht vor.</p>
--	--	--	--

Anlage E: Evidenztabelle nach Kapiteln sortiert (als elektron. Dokument verfügbar)