

Leitlinienreport¹ für die S2k-Leitlinie „Merkelzellkarziom (MCC)“

Autoren des Leitlinienreports:

J. C. Becker,

Translationale Hautkrebsforschung, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)

Dermatologie und Westdeutsches Tumorzentrum Universitätsmedizin Essen; Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

c/o Universität Duisburg Essen, Universitätsstr. 1, 45141 Essen,

Tel.: 0201-1836727, FAX 0201-1836945, j.becker@dkfz.de

1. Geltungsbereich und Zweck

o Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Das Merkelzellkarzinom ist ein äußerst bösartiger Tumor des Menschen. Aufgrund der relativen Seltenheit (ca. 2000 Primärfälle pro Jahr) ist die Erstellung einer Leitlinie zur Harmonisierung und Optimierung der Behandlung dieser Erkrankung sinnvoll. Aufgrund des Vorliegens neuer wissenschaftlicher und klinischer Erkenntnisse sowie der Verfügbarkeit neuer therapeutischer Substanzen ist eine Aktualisierung dringend erforderlich.

o Zielorientierung der Leitlinie

Leitlinien zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachbehandlung sollen dazu beitragen, den Wissensstand der behandelnden Ärztinnen und Ärzte* zu aktualisieren und damit die Ergebnisqualität bei der Versorgung von Patienten mit dieser Erkrankung zu verbessern. Einerseits soll damit der Anteil nicht sachgerecht exzidiertes und lokoregional nachbehandelter Merkelzellkarzinome und damit die Rate lokoregionärer und systemischer Rezidive, aber auch die Übertherapie gesenkt werden, andererseits soll sichergestellt werden, dass Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung die derzeit optimale systemische Therapie angeboten wird.

o Patientenzielgruppe

Patienten mit Merkelzellkarzinom jeden Alters und beiderlei Geschlecht.

o Versorgungsbereich

Ambulanter und stationärer Sektor.

o Anwenderzielgruppe/Adressaten

Alle Ärzte der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen und zur Information für alle weiteren Ärzte, die Patienten mit Merkelzellkarzinom der Haut behandeln sowie betroffene Patienten und Selbsthilfegruppen.

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

o Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen

Die folgenden Berufsgruppen wurden über den Leitlinienprozess informiert und um aktive Mitarbeit gebeten:

- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
 - Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) (federführend)
 - Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH)
 - Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP) e. V.

¹ Im Folgenden Text wird aus Gründen der Lesbarkeit jeweils die männliche Form verwendet. Hierunter zu verstehen sind jedoch jeweils Personen jeglichen Geschlechts (d/f/m).

- Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), vertreten durch die Arbeitsgemeinschaften
 - Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) (federführend)
 - Arbeitsgemeinschaft Erbliche Tumorerkrankungen (AET)
 - Arbeitsgemeinschaft Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie (AHMO)
 - Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)
 - Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM)
 - Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)
 - Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)
 - Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO)
- Bundesverband Deutscher Dermatologen (BVDD)
- Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie/Arbeitsgemeinschaft chirurgische Onkologie (CAO)
- Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC)
- Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V. (DGMKG)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)
- Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- DGf Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)

o Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten
Hautkrebsnetzwerk e.V.

3. Methodologische Exaktheit
Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege
(Evidenzbasierung)

Um die aktuelle Evidenzgrundlage abbilden zu können, erfolgte zu Beginn des Updateprozesses eine umfassende Recherche in den PubMed und PubAtlas Datenbanken unter den Begriffen „Merkel cell carcinoma“, „MCC“, „Merkelzellkarzinom“, „MZK“, „Cutaneous neuroendocrine carcinoma“, „Primary neuroendocrine carcinoma of the skin“, „Trabecular carcinoma of the skin“, „Merkel cell polyomavirus“ und „MCPyV“. Die Treffer wurden im Titel und Abstract gescreent und die Volltexte auf Relevanz geprüft. Die identifizierten Artikel wurden in elektronischer Form zusammengetragen und dienten den Kapitelautoren als Grundlage. Auf Basis dieser Literaturrecherche haben die Leitlinienautoren die Hintergrundtexte verfasst und die aktuelle Literatur entsprechend zitiert. Eine formale methodische Bewertung von Studien erfolgte nicht.

Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung
o Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Vorbereitung:

Grundlage des Leitlinientextes bildete die vorhandene S2k-Leitlinie. Notwendige Überarbeitungen sowie neue Fragestellung wurden im Rahmen der 1. Leitlinienkonferenz am 28.05.2020 festgelegt und diese Aufgaben insgesamt 4 Arbeitsgruppe delegiert, die unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Literaturrecherche und weiteren Publikationen die Leitlinie zu überarbeiten und zu aktualisieren. Aus dem Text wurden Statements und

Empfehlungen (im Sinne von eindeutigen Handlungsanweisungen) generiert. Anschließend wurde der so überarbeitete Text zirkuliert und an Vertreter aller beteiligten Fachgruppen verschickt. Die eingebrachten Änderungsvorschläge wurden nachvollziehbar in den Text eingebracht.

Die Statements, Empfehlungen und Fragestellungen sowie die Hintergrundtexte wurden während der Konsensuskonferenz, die am 3.3.2022 virtuell stattfand, diskutiert, interdisziplinär abgestimmt und unter Nutzung formaler Konsensusfindungsmethoden verabschiedet.

Durchführung:

Die Verabschiedung und Graduierung von Empfehlungen in sprachlicher Form (soll / sollte / kann) erfolgte im Rahmen der Konsensuskonferenz unter Verwendung eines formalen Konsensusverfahren (nominaler Gruppenprozess). Es erfolgte eine Einführung zum Stand der Leitlinienbearbeitung durch den Leitlinienkoordinator und die Teilnehmer wurden in die Technik der strukturierten Konsensusfindung durch den Moderator eingewiesen.

Folgender Ablauf wurde befolgt (gemäß AWMF-Regelwerk)

- stille Generierung von Änderungsvorschlägen
- Registrierung der Ideen im Einzel- Umlaufverfahren
- Reihendiskussion
- Vorabstimmung
- Debattieren und Diskutieren
- endgültige Abstimmung

Bei der Konsensuskonferenz wurde bei fast allen Abstimmungen ein starker Konsens (100%) der Stimmberechtigten erreicht. In 2 Fällen wurde ein Konsens erzielt (>75%). Auf ausreichende Repräsentativität der Leitliniengruppe wurde geachtet.

Die Konsensstärke erfolgte in Abweichung vom AWMF-Regelwerk:

↑↑ Starker Konsens > 90 %

↑ Konsens > 75 – 90 %,

↔ Mehrheitliche Zustimmung > 50 – 75 % der Stimmberechtigten

Benannte Teilnehmer:

Die folgenden Fachgesellschaften haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Leitlinienkonferenzen bekundet und Vertreter für die Teilnahme benannt:

Mandatsträger:

ADO:	Becker, J. C. Prof. Dr. Dr. (Leitlinienkoordinator); Grabbe, S. Prof. Dr.; Terheyden, P. PD Dr.; Gambichler, T. Prof. Dr.
AET:	Mauch, C. Prof. Dr. (keine Mitarbeit auf Grund mangelnder Ressourcen)
AHMO:	Veith, J. PD Dr. (keine Mitarbeit auf Grund mangelnder Ressourcen)
APM:	Loquai, C. Dr. (keine Mitarbeit auf Grund mangelnder Ressourcen)
CAO:	Vogt, P. Dr. Prof.
DDG:	Schneider-Burrus, S. Dr.
DEGRO:	Höller, U. PD Dr.
DGHO:	Mackensen, A. Prof. Dr. (keine Mitarbeit auf Grund mangelnder Ressourcen)
DGHNO:	Dietz, A. Prof. Dr. (keine Mitarbeit auf Grund mangelnder Ressourcen)
DGMKG:	Müller-Richter, U. Prof. Dr. Dr.
DGP:	Bierhoff, E. Prof. Dr. (keine Mitarbeit auf Grund mangelnder Ressourcen)
DGPRÄC:	Krause-Bergmann, A. Dr.
DRG:	Klumpp, B. Prof. Dr.
GMDS:	Stang, A. Prof. (keine Mitarbeit auf Grund mangelnder Ressourcen)
PSO:	Werner, A. Dr. (keine Mitarbeit auf Grund mangelnder Ressourcen)

Von der DEGAM und PRIO gab es entweder keine Rückmeldung oder es konnten aufgrund mangelnder Ressourcen bzw. Termenschwierigkeiten keine Vertreter benannt werden.

Bei der 1. Leitlinienkonferenz (als Videokonferenz) waren anwesend:

Organisation der 1. Leitlinienkonferenz:

ADO Becker, J. C. Prof. Dr. Dr.

Moderation der 1. Leitlinienkonferenz:

ADO Grabbe, S. Prof. Dr.

Jan Ter-Nedden, Fachexperte
Albrecht Krause-Bergmann, DGPRÄC
Ulrike Höller, DEGRO
Bernhard Klumpp, DRG
Stephan Lang, Fachexperte
Sylke Schneider-Burrus, DDG
Jürgen C. Becker, Leitlinienkoordinator
Claudia Pföhler, Fachexpertin
Kai Thoms, Fachexperte
Markus Follmann, DKG
Dirk Vordermark, Fachexperte
Peter Vogt, CAO
Thomas Eigentler, Fachexperte
Viola DeTemple, Fachexpertin
Christian Posch, Fachexperte
Peter Schlattmann, Fachexperte
Marie Rösler, Fachexpertin
Selma Ugurel, Fachexpertin
Ambros Beer, Fachexperte

Zusammensetzung der Arbeitsgruppen und Erstellung der Hintergrundtexte:

Allgemeines:	Becker, J.C., Beer, A.J., DeTemple, V., Flaig, M., Klumpp, B., Schlattmann P, Ter-Nedden, J.
Diagnostik:	Becker, J.C., Beer, A.J., DeTemple, V., Flaig, M., Klumpp, B., Schlattmann P, Ter-Nedden, J.
Stadieneinteilung:	Becker, J.C., Beer, A.J., DeTemple, V., Flaig, M., Klumpp, B., Schlattmann P, Ter-Nedden, J.
Operative Therapie:	Höller, U., Gambichler, T., Krause-Bergmann, A., Lang, S., Schneider-Burrus, S., Vogt, P., Vordermark, D.
Strahlentherapie:	Höller, U., Gambichler, T., Lang, S., Schneider-Burrus, S., Vogt, P., Vordermark, D.
Systemische Therapie:	Eigentler, T., Posch C., Terheyden, P., Thoms, K., Ugurel, S.
Psychoonkologie:	Pföhler, C., Rösler, M

Nachsorge: Becker, J.C., Beer, A.J., DeTemple, V., Flaig, M., Klumpp, B., Schlattmann P, Ter-Nedden, J.

Bei der Konsensuskonferenz (als Videokonferenz) waren anwesend:

D. Vordermark, Fachexperte
A. zur Hausen, Fachexperte
Th. Volz, Fachexperte
St. Grabbe, ADO
A. Beer, Fachexperte
J.C. Becker, Leitlinienkoordinator
S. Ugurel, Fachexpertin
P. Terheyden, ADO
B. Klumpp, DRG
Ch. Posch, Fachexperte
U. Höller, DEGRO
Müller-Richter, DGMKG
J. Ter-Nedden, Fachexperte
P. Schlattmann, Fachexperte
C. Pföhler, Fachexpertin
K.-M. Thoms, Fachexperte
St. Lang, Fachexperte
M. Flaig, Fachexperte
Th. Eigentler, Fachexperte
B. Frerich, Fachexperte
Th. Gambichler, ADO
P. M. Vogt, CAO
V. K. DeTemple, Fachexpertin

Im Anschluss an die Konsensuskonferenz wurden auf Basis von eingehenden Kommentaren weitere Modifikationen der Hintergrundtexte vorgenommen, sofern sie rein redaktioneller Natur waren und inhaltlich keine Auswirkung hatten. Die Leitlinie wurde von allen Autoren und Mandatsträgern der Fachgesellschaften zur Veröffentlichung freigegeben.

o Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen-relevanten Outcomes

Gesundheitsökonomische Aspekte wurden diskutiert und bei den Empfehlungen berücksichtigt. Es kann auf das entsprechende Kapitel der S3 Leitlinie Prävention von Hautkrebs (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hautkrebs-praevention/>) verwiesen werden. Grundsätzlich wurden die Empfehlungen unter Abwiegen von Nutzen versus Nebenwirkungen / Risiken formuliert. Außerdem wurde der Einfluss der in der Leitlinie gemachten Empfehlungen auf das ästhetische Ergebnis, die Lebensqualität sowie Rezidivraten diskutiert und in den entsprechenden Kapiteln im Hintergrundtext behandelt.

o Formulierung der Empfehlungen

Da nur bedingt systematische Recherche, Selektion, Bewertung und Synthese der Evidenzgrundlage erfolgten, wurden keine Evidenzlevel vergeben. Die Empfehlungen wurden wie folgt entsprechend des AWMF-Regelwerks in sprachlicher Form graduiert:

Beschreibung	Ausdrucksweise	Pfeile
Starke Empfehlung	soll	↑↑
Empfehlung	sollte	↑
Empfehlung offen	kann	↔

Die Konsensstärke wurde in dieser Leitlinie nach folgender prozentualen Zustimmung festgelegt:

- Starker Konsens > 90 % der Stimmberechtigten
- Konsens > 75 – 90 % der Stimmberechtigten
- Mehrheitliche Zustimmung > 50 – 75 % der Stimmberechtigten

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

o Externe Begutachtung

Eine externe Begutachtung erfolgte im Rahmen der Publikation der Leitlinie im Fachjournal JDDG entsprechend dem dort üblichen peer-Review-Verfahren.

o Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die Leitlinie wurde von der Federführenden Fachgesellschaft – ADO, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie- verabschiedet.

Die Verabschiedung durch die Vorstände aller aktiv beteiligten Fachgesellschaften hat ebenfalls stattgefunden. Ein von der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) eingebrachter Änderungswunsch wurde übernommen und unter den beteiligten Fachgesellschaften zirkuliert.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

o Finanzierung der Leitlinie

Finanzierungen existieren nicht.

o Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Zum Erfassen von Interessenkonflikten wurde zu Beginn des Aktualisierungsprozesses das Formblatt zur Darlegung von Interessen der AWMF an alle Mitglieder der Leitliniengruppe versendet. Vor der Konsensuskonferenz wurden die Formblätter vom Koordinator gesichtet und bewertet. Der Leitlinien-Koordinator wurde von Herrn Prof. S. Grabbe bewertet (Fremdbewertung). Im Rahmen der Konsensuskonferenz wurde vor Beginn der Konsentierung vom Moderator ein Vorschlag zum Umgang mit Interessenskonflikten gemäß AWMF-Regelwerk präsentiert, in der Gruppe diskutiert und schließlich konsentiert.

Interessenkonflikte wurden wie folgt bewertet:

- Geringe Relevanz: bei bezahlten Vorträgen -> keine Konsequenz
- Moderate Relevanz: Tätigkeit in Advisory Boards, Gutachten, Drittmittel für Forschungsprojekte, langjährige Schulungstätigkeiten -> Stimmenthaltung
- Hohe Relevanz: Aktienbesitz, Patente, Haupteinkommen durch Unternehmen der Gesundheitswirtschaft -> Ausschluss von Beratungen, hohe Interessenkonflikte lagen jedoch nicht vor

Wegen als moderat eingestuften Interessenskonflikten enthielten sich 5 Teilnehmer bei dem Kapitel Systemtherapie. Ein Ausschluss von Teilnehmern aus den Beratungen der Konsensuskonferenz war nicht erforderlich, da keine hohen Interessenkonflikte vorlagen. Die Interessenkonflikte aller anderen Teilnehmer wurden als gering bzw. nicht vorhanden eingestuft. Als protektive Faktoren bezüglich Verzerrungen aufgrund von Interessen seien die Ausgewogenheit der Gruppenzusammensetzung und Einsatz formaler Konsensusfindungsprozesse erwähnt.

6. Verbreitung und Implementierung

o Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft publiziert. Die Leitlinie wird zudem auf der Homepage der AWMF, der Homepage der ADO als federführende Fachgesellschaft, sowie ggf. auch auf den Homepages anderer, an der Erstellung der Leitlinie beteiligter Fachgesellschaften publiziert werden.

o Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Es ist geplant, die Leitlinie in Kurzform in laienverständlicher Form als Patientenratgeber zu konfigurieren.

o Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen

In der Gruppendiskussion wurden keine Barrieren, zu deren Überwindung eine Strategie hätte zum Einsatz kommen müssen, identifiziert.

o Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

Im Rahmen der Zertifizierung von Hautkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft werden Daten erhoben, welche leitlinienrelevante Inhalte abbilden können. Als relevantes Qualitätsziel kann die Quote an Lokalrezidiven nach Behandlung von Merkelzellkarzinomen dienen. Spezifische Qualitätsindikatoren wurden nicht im Rahmen des Prozesses von dieser Leitlinie abgeleitet.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

o Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status

Die Leitlinie ist gültig vom 01.01.2022 bis 31.12.2025 (3 Jahre).

o Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie wird rechtzeitig vor ihrem Ablauf durch die ADO aktualisiert werden. Nach 18 Monaten sollte überprüft werden, ob aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ein vorzeitiges Update der gesamten Leitlinie oder Teilen dieser erforderlich ist.

Ansprechpartner bzgl. eines Updates ist:

Prof. Dr. Dr. Jürgen C. Becker, ADO (j.becker@dkfz.de)

8. Interessenskonflikterklärungen der Teilnehmer der Konsensuskonferenz:

Siehe Anhang.

Seitens des Moderators wurden Interessenskonflikte zu Beginn der Konferenzen thematisiert.

Erstellungsdatum erste Version der MCC-Leitlinie: 12/1997

Überarbeitung von: 06/2022

Nächste Überprüfung geplant: 12/2023

Nächste Überarbeitung geplant: 12/2024

Versionsnummer:	9.0
Erstveröffentlichung:	12/1997
Überarbeitung von:	06/2022
Nächste Überprüfung geplant:	12/2024

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