

**Aus der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Komm. Direktor: Dr. K.-W. Schulte**

**Kosteneffizienz einer reduzierten Nachsorge bei malignem  
Melanom**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf**

**vorgelegt von**

**Andrea Wallerand**

**2007**

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**gez: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg  
Dekan**

**Referent: Prof. Dr. Ulrich R. Hengge  
Korreferent: Prof. Dr. Max Geraedts**

**Veröffentlichung:****Kosteneffizienz einer reduzierten Nachsorge bei malignem Melanom****Cost-effectiveness of reduced follow-up in malignant melanoma**

Ulrich R. Hengge<sup>1</sup>, Andrea Wallerand<sup>1</sup>, Andreas Stutzki<sup>2</sup>, Norbert Kockel<sup>3</sup>

(1) Klinik für Dermatologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland

(2) Abteilung für Informationstechnologie und Datenverarbeitung, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland

(3) Abteilung Medizincontrolling, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland

J DDG 2007; 10: 898-907.

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

### 1. Einleitung

1.1	Malignes Melanom	7
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie	7
1.1.2	Klinik und Histologie	8
1.1.3	Stadieneinteilung	9
1.1.4.	Prognose	10
1.2	Therapie	12
1.2.1	Operative Therapie	12
1.2.2	Adjuvante Therapie	13
1.2.3	Chemo- und Strahlentherapie	13
1.2.4	Immuntherapie und Immunochemotherapie	13
1.3	Nachsorge	14

### 2. Ziel der vorliegenden Arbeit 15

### 3. Material und Methoden

3.1	Patientenselektion	16
3.2	Struktur der Nachsorge	16
3.3	Kosten- und Erlösrechnung	16

### 4. Ergebnisse

4.1	Patientenkollektiv	18
4.2	Verlauf der Melanomerkrankung	18
4.3	Kostenanalyse	21
4.3.1	Kosten für die Entdeckung einzelner Metastasen in Abhängigkeit von der Untersuchungstechnik	23
4.4	Kosten für eine Nachsorge über 5 Jahre und Einsparpotential	24
4.5	Erlöse	27

<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	
5.1	Verlauf der Melanomerkrankung	29
5.1.1	Überlebensraten in Abhängigkeit von der Frühdetektion von Metastasen	30
5.2	Nachsorge der Melanomerkrankung	30
5.3	Kosten-Nutzen-Analyse	32
5.4	Empfehlung zur patientenzentrierten, ökonomischen Nachsorge des Melanoms	35
5.5	Gesundheitspolitische Dimension	35
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>38</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>39</b>
	<b>Tabellarischer Lebenslauf</b>	<b>43</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ALM	Akrolentiginöses Melanom
AP	Alkalische Phosphatase
CT	Computertomographie
FAMMM	familial atypical multiple mole melanoma syndrome
GMG	Gesundheitsmodernisierungsgesetz
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo maligna Melanom
MRT	Magnetresonanztomographie
NM	noduläres Melanom
NQALY	nicht Qualität-adjustierten Lebensjahre
PET	Positronenemissionstomographie
QALY	Qualität-adjustierten Lebensjahre
SSM	superficial spreading melanoma (oberflächlich spreitendes Melanom)
TNM-Klassifikation	einheitliche Klassifikation von Malignomen Tumor-Nodus-Metastase
UCM	unclassified melanoma
UICC	Union internationale contre le cancer

## **1. Einleitung**

### **1.1 Malignes Melanom**

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der vom melanozytären Zellsystem ausgeht und sich überwiegend an der Haut manifestiert. Selten kommt es auch am Auge (Uvea und Retina), an den Hirnhäuten und an Schleimhäuten vor. Das Melanom ist zumeist stark pigmentiert und neigt früh zur Metastasierung. Es besitzt deshalb eine ungünstige Prognose. Das maligne Melanom verursacht etwa 90% der Mortalität an Hautkrebs (Hengge und Dummer 2006; Roller, 2003).

#### **1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie**

Die Melanominzidenz nimmt weltweit zu, insbesondere bei stark sonnenexponierten hellhäutigen Bevölkerungsgruppen (Marks und Kopf, 1995). Die aktuelle Inzidenz liegt in Deutschland bei 20 Erkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr und hat sich in den letzten Jahrzehnten etwa alle 10-12 Jahre verdoppelt (Rigel, 1996). Im Einzugsgebiet der Universitätsklinik Düsseldorf ließ sich nach eigenen aktuellen Studien eine jährliche Zunahme von 4.8% nachweisen (Roller, 2003). Die Rate des Inzidenzanstiegs des Melanoms ist die höchste für alle Krebsarten beim Mann und nach dem Bronchialkarzinom die zweithöchste für Frauen (Rigel, 1996). Die Todesrate aufgrund des Melanoms steigt jährlich um etwa 2% an. Die Inzidenz eines Zweitmelanoms beträgt etwa 12% (Rigel, 1996; Doubrovsky und Menzies, 2003). Individuen mit einer hohen Zahl von Muttermalen und Melanomvorläufern (sog. dysplastische Naevi) sind besonders gefährdet. Polygene Erbfaktoren können zur familiären Häufung führen (sog. FAMMM: familial atypical multiple mole melanoma syndrome) (Garbe et al., 1994). Neben diesen konstitutionellen Faktoren spielt unter den exogenen Einflussgrößen die UV-Belastung eine zentrale Rolle (Koh, 1991). Epidemiologische Untersuchungen ergaben, dass die Überlebenschancen in den letzten Jahrzehnten in Europa und USA verbessert wurden, was nicht zuletzt auf die frühere Diagnosestellung, das heißt insbesondere bei geringeren Tumordicken, zurückgeführt wird (UICC, 1987; Koh, 1991; Garbe et al., 1994). Diese Entwicklung dürfte das Ergebnis jahrelanger öffentlicher Aufklärungskampagnen sein. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 81% bei Frauen höher als bei Männern mit 59% (Koh, 1991).

Das „Zentralregister Malignes Melanom“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft kam in einer Statistik der Jahre 1983-1993 zu Ergebnissen, die Trends weltweiter Untersuchungen bestätigen: Der Anteil an weiblichen Melanompatienten liegt mit 57% etwas höher als der

männlicher Patienten mit 43%, jedoch zeigte sich im Verlauf der Erhebung bei den Männern eine ansteigende Tendenz. Das mittlere Alter lag bei 50 (1983) bzw. 53 Jahren (1993), wobei 58.1% der männlichen und 51.6% der weiblichen Patienten zwischen 30 und 60 Jahre alt waren (Garbe et al., 1994).

### 1.1.2 Klinik und Histologie

Klinisch und histologisch lassen sich verschiedene Melanomtypen voneinander unterscheiden (Tabelle 1; Hengge und Dummer 2006). Klinische Sonderformen sind z.B. amelanotische Melanome, Schleimhaut- oder andere extrakutane Melanome, die etwa 5% aller Melanome ausmachen (Koh, 1991). Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) beginnt mit einer intraepidermalen horizontalen Ausbreitungsphase zunächst als Fleck, entwickelt sich dann invasiv flach erhaben, häufig mit farblicher Vielfalt, hellen Regressionszonen und sekundär knotigen Anteilen. Das Lentigo maligna-Melanom entsteht oft erst nach vielen Jahren aus einer Lentigo maligna (in-situ Melanom) nahezu ausschließlich im Gesichtsbereich älterer Patienten. Das akral-lentiginöse (akrolentiginöse) Melanom findet sich vorwiegend palmoplantar, aber auch sub- oder periungual. Das noduläre Melanom imponiert hingegen als primär knotiger, exophytischer, überwiegend schwarzbrauner, häufig erosiv-blutiger Tumor. Bei ca. 5% der Patienten mit metastasierendem Melanom lässt sich kein Primärtumor nachweisen, wobei die Hypothesen zur Genese von einem früh metastasierenden Tumor über eine Regression des Primärtumors bis zur primären Entstehung in Lymphknoten bzw. viszeralen Organen reichen.

**Tabelle 1. Klinisch-histologische Subtypen kutaner maligner Melanome. Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983 - 1995 (n = 30.015) (Garbe et al., 1994)**

Typ	Abkürzung	Prozentualer Anteil	Medianes Alter
Superfiziell spreitendes Melanom	SSM	57.4%	51 Jahre
Noduläres Melanom	NM	21.4%	56 Jahre
Lentigo maligna-Melanom	LMM	8.8%	68 Jahre
Akral-lentiginöses Melanom	ALM	4.0%	63 Jahre
Nicht klassifizierbares Melanom	UCM	3.5%	54 Jahre
Sonstige		4.9%	54 Jahre



### 1.1.3 Stadieneinteilung

Die Melanom-Klassifikation richtet sich nach den wichtigsten prognostischen Parametern. Insbesondere sind Tumordicke und Metastasierungsgrad Grundlage der TNM-Klassifikation (Tabelle 2). Hierbei steht „T“ für den Primärtumor, während „N“ den Lymphknotenstatus bzw. „M“ die Fernmetastasen charakterisieren. Diese Klassifikation basiert auf wichtigen, neuen Daten zur Überlebensrate und zu den prognostischen Parametern, die anhand eines großen Kollektivs von über 30000 Melanompatienten erhalten wurden (Balch et al., 2001).

Als wesentlichster Parameter für die Einteilung dient die maximale vertikale Eindringtiefe, die nach seinem Erstbeschreiber Breslow in Millimetern gemessen und als sog. Breslow-Index angegeben wird. Ergänzend wird auch der prognostisch weniger relevante sog. Clark-Level angegeben, der sich nach den anatomischen Schichten der Haut richtet und daher eine größere interindividuelle Untersucher-Variabilität zeigt.

**Tabelle 2. TNM-Klassifikation des Melanoms**

<b>pT</b>	<b>Primärtumor*</b>
<b>pTX</b>	<b>Primärtumor kann nicht beurteilt werden</b>
<b>pT0</b>	<b>Kein Primärtumor</b>
<b>pTis</b>	<b>Melanoma in situ (Clark-Level I)</b>
<b>pT1</b>	<b>Tumordicke <math>\leq 0.75</math> mm und Clark-Level II</b>
<b>pT2</b>	<b>Tumordicke 0.76 – 1.5 mm und/oder Clark-Level III</b>
<b>pT3a</b>	<b>Tumordicke 1.51 – 3.0 mm und/oder Clark-Level IV</b>
<b>pT3b</b>	<b>Tumordicke 3.01 – 4.0 mm und/oder Clark-Level IV</b>
<b>pT4a</b>	<b>Tumordicke <math>&gt; 4.0</math> mm und/oder Clark-Level V</b>
<b>pT4b</b>	<b>Satelliten innerhalb von 2 cm vom Primärtumor</b>

\*Bei Diskrepanzen zwischen Tumordicke und Clark-Level richtet sich die pT-Kategorie nach dem jeweils ungünstigsten Befund.

Als nächster Parameter wird in der TNM-Klassifikation der Befall der regionären Lymphknoten beurteilt, die als Abstromgebiet der entsprechenden Melanom-tragenden Hautstelle fungieren.

**Tabelle 2 Forts. TNM-Klassifikation des Melanoms**

<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
<b>NX</b>	<b>Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden</b>
<b>N0</b>	<b>Keine regionären Lymphknotenmetastasen</b>
<b>N1</b>	<b>Metastase(n) 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung in irgendeinem regionären Lymphknoten</b>
<b>N2</b>	<b>Metastase(n) mehr als 3 cm in größter Ausdehnung in irgendeinem regionären Lymphknoten und/oder In-transit-Metastasen*</b>
<b>N2a</b>	<b>Metastase(n) mehr als 3 cm in größter Ausdehnung</b>
<b>N2b</b>	<b>In-transit-Metastase(n)</b>
<b>N2c</b>	<b>Metastase(n) mehr als 3 cm in größter Ausdehnung und In-transit-Metastase(n)</b>

\*In-transit-Metastasen sind Metastasen der Haut oder Subkutis, die mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt, aber nicht jenseits der regionären Lymphknoten liegen.

Letztlich wird die Fernmetastasierung in der TNM-Klassifikation berücksichtigt. Hierbei wird zwischen kutanen/subkutanen und viszerale Metastasen unterscheiden, die sich auch in der prognostischen Relevanz unterscheiden (Balch et al., 2001). Kutane Metastasen haben hier eine bessere Prognose als z.B. pulmonale oder ossäre Metastasen.

***Tabelle 2 Forts. TNM-Klassifikation des Melanoms***

<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
<b>MX</b>	<b>Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden</b>
<b>M0</b>	<b>Keine Fernmetastasen</b>
<b>M1a</b>	<b>Befall von Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären LK*</b>
<b>M1b</b>	<b>Viszerale Metastasen</b>

\*LK= Lymphknoten

#### **1.1.4. Prognose**

Basierend auf der TNM-Klassifikation wurde von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft eine Prognose-orientierte Stadieneinteilung empfohlen (Stadien I-IV), denen entsprechende mittlere Überlebenszeiten zugeordnet werden können (Tabelle 3).

**Tabelle 3. Stadieneinteilung nach den Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Orfanos et al., 1994)**

Klinisches Stadium	Tumor	Lymphknoten	Fernmetastasen	10-Jahres-Überlebensrate
Stadium IA	pT1 ( $\leq 0.75$ mm)*	N0	M0	97%
Stadium IB	pT2 (0.76 – 1.5 mm)*	N0	M0	90%
Stadium IIA	pT3 (1.51 – 4.0 mm)*	N0	M0	67%
Stadium IIB	pT4 ( $> 4.0$ mm)*	N0	M0	43%
Stadium IIIA	pTa, pTb**	N0	M0	28%
Stadium IIIB	jedes pT	N1, N2	M0	19%
Stadium IV	jedes pT	jedes N	M1	3%

\*Die pT-Klassen werden nach der vertikalen Tumordicke nach Breslow festgelegt, nur bei fehlender Tumordickenangabe wird der Invasionslevel nach Clark in Anlehnung an die TNM-Klassifikation herangezogen.

\*\*Satelliten-Metastasen werden als pTa und In-transit-Metastasen als pTb bezeichnet.

Die Rezidivrate und die mittlere Überlebensrate für Patienten mit Melanom hängt vom Erkrankungsstadium ab (Tabelle 3). Die 10-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv beträgt ca. 75-80%. Etwa 90% aller Patienten werden im Stadium I diagnostiziert, während 10% bereits erkennbare Metastasen haben (Garbe et al., 1994; Orfanos et al., 1994; Poo-Hwu et al., 1999; Roller, 2003). Etwa 10-30% der Patienten mit Stadium I und II und über 60% der Patienten im Stadium III werden im Krankheitsverlauf Metastasen entwickeln (Garbe et al., 1994). Deutlich wird hierbei unter anderem das starke Gefälle in der Prognose zwischen primärem und metastasiertem Melanom sowie regionaler Metastasierung und Fernmetastasierung.

Die wichtigsten prognostischen Faktoren beim primären malignen Melanom sind nach neueren Studien (Garbe et al., 1995; Poo-Hwu et al., 1999; Balch et al., 2001; Übersichten finden sich bei Hengge und Dummer 2006):

- die vertikale Tumordicke nach Breslow im histologischen Präparat
- der klinisch-histologische Typ (ungünstig: primär noduläre Melanome und akrolentiginöse Melanome)

- **das Geschlecht (signifikant schlechtere Prognose für Männer)**
- **die Tumorlokalisation (ungünstige Prognose für oberen Stamm, Oberarme, Hals und behaarten Kopf)**
- **das Vorhandensein einer Ulzeration**

Das maligne Melanom kann sowohl primär lymphogen als auch primär hämatogen metastasieren. Etwa 2/3 aller Erstmetastasierungen sind zunächst auf das regionäre Lymphabflußgebiet beschränkt. Man unterscheidet i) die Satelliten-Metastasen (bis 2 cm um den Primärtumor), ii) In-transit-Metastasen (in der Haut bis zur ersten LK-Station) bzw. iii) die regionären Lymphknotenmetastasen.

## 1.2. Therapie

### 1.2.1 Operative Therapie

Bei klinischer oder bioptisch gesicherter Diagnose eines malignen Melanoms ist die Therapie von Tumoren ohne klinisch erkennbare Metastasen primär operativ. Die Wahl des Sicherheitsabstandes der Exzision wird an das Metastasierungsrisiko angepasst (Tabelle 4). Allerdings ist ein zu kleiner Abstand möglicherweise mit dem Risiko gehäufte Lokalrezidive verbunden. Eine solche Abweichung von den empfohlenen Sicherheitsabständen kann unter Umständen in prekären Lokalisationen (z.B. Ohrhelix oder Genitale) notwendig sein.

**Tabelle 4: Exzision des Primärtumors (Orfanos et al., 1994)\***

<b>Tumordicke</b>	<b>Sicherheitsabstand (in situ gemessen)</b>
<b>Melanoma in situ</b>	<b>0.5 cm</b>
<b>Breslow <math>\leq 1</math> mm</b>	<b>1 cm</b>
<b>Breslow <math>&gt; 1 - \leq 4</math> mm</b>	<b>2 cm</b>
<b>Breslow <math>&gt; 4</math> mm</b>	<b>3 cm</b>

\*Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. Ulzeration, Regression) wird die Wahl des nächst höheren Sicherheitsabstandes empfohlen.

Bis heute gibt es jedoch kein Standardverfahren der adjuvanten, operativen, strahlen-, chemotherapeutischen oder immunologischen Behandlung, mit dem die Überlebensrate signifikant verbessert werden kann. Im folgenden wird eine kurze Übersicht über gängige

Therapieverfahren beim metastasierten Melanom gegeben. Außerdem wird die adjuvante Immuntherapie bei sog. Hochrisiko-Melanomen kurz vorgestellt.

### **1.2.2 Adjuvante Therapie**

Bei Melanomen mit hohem Metastasierungsrisiko (Tumordicke 1.5 mm und mehr) wird in verschiedenen Studien der Nutzen adjuvanter Maßnahmen geprüft (elektive Lymphadenektomie, lymphabflußszintigraphisch kontrollierte Kontinuitätsdissektionen, hypertherme Extremitätenperfusion mit Zytostatika, Chemoimmunotherapie u.a.). Ebenfalls wird der Stellenwert einer adjuvanten Therapie mit dem Immunmodulator Interferon- $\alpha$  seit mehreren Jahren kontrovers diskutiert (Grob et al., 1998; Cameron et al., 2001).

### **1.2.3 Chemo- und Strahlentherapie**

Die Radiatio kommt im Stadium des Primärtumors bei inoperablen Patienten mit Lentigo maligna-Melanomen in Betracht. Sie wird palliativ als Therapie der Wahl bei zerebralen Filiae und Skelettbefall sowie bei inoperablen Lymphknotenmetastasen bzw. makroskopischen Tumorresten nach Operation empfohlen (Sack, 1996).

Beim Vorliegen von Fernmetastasen werden Patienten überwiegend unter palliativen Gesichtspunkten therapiert. Therapeutische Bemühungen sind daher im Hinblick auf die Erhaltung der Lebensqualität kritisch zu würdigen. Generell sprechen Metastasen der Haut, der Weichteile, Lymphknoten und Lunge ("limited disease") besser auf eine Chemotherapie an als viszerale-, Skelett- oder Hirnmetastasen ("extensive disease") (Kaufmann et al., 1995).

### **1.2.4 Immuntherapie und Immunochemotherapie**

Die bisherigen Ergebnisse mit verschiedenen passiv unspezifischen sowie aktiv spezifischen und unspezifischen "immunmodulierenden" Verfahren können ihre routinemäßige Verabreichung (z.B. IL-2, Interferon- $\alpha$ ) derzeit noch nicht rechtfertigen. Der mögliche Nutzen ihrer adjuvanten Gabe wird ebenso wie die adoptive palliative Immuntherapie mit IL-2 und Lymphokin-aktivierten Killerzellen bzw. tumorinfiltrierenden Lymphozyten weiterhin überprüft.

## **1.3 Nachsorge**

Aufgrund der schlechten Prognose der fortgeschrittenen Melanomerkrankung, kommt der Nachsorge als Maßnahme der Früherkennung von Rezidiven und Zweitmelanomen große

Bedeutung zu. Allgemeingültige Leit- bzw. Richtlinien zum Follow-Up der Melanompatienten sind nicht etabliert. Der Umfang und die Frequenz der Nachsorgeuntersuchungen orientieren sich analog dem therapeutischen Vorgehen an den initialen Tumorparametern bzw. dem Tumorstadium. Die Nachsorge ist in den ersten 5 postoperativen Jahren intensiv zu gestalten, da hier 90% der Metastasen auftreten. Spätmetastasen sind jedoch nicht ungewöhnlich (Levy et al., 1991), so dass generell eine Nachsorge über 10 Jahre empfohlen wird. Dies trägt auch dem erhöhten Risiko des Auftretens von Zweitmelanomen Rechnung.

In Anlehnung an die Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft von 1994 wird in Düsseldorf das in Tabelle 5 dargestellte erweiterte Nachsorgeschema praktiziert (Orfanos et al., 1994). Harte Daten, die die Notwendigkeit dieser engmaschigen Nachsorge anhand besserer Überlebensraten beweisen, liegen allerdings nicht vor. Richtlinien zur Nachbeobachtung in der Schweiz, in den Niederlanden (Eggermont, 1996) und in den USA (Poo-Hwu et al., 1999) sehen weniger intensive Schemata vor.

**Tabelle 5: Tumornachsorgeprogramm bei Melanompatienten in Düsseldorf**

<b>Risiko- gruppe</b>	<b>Klinische Untersuchung und LK-Status</b>	<b>LK-Sono- graphie</b>	<b>Thorax- Röntgen</b>	<b>Abdomen- Sonographie</b>	<b>Labor</b>
<b>Melanoma in-situ</b>	<b>1 x/Jahr</b>	---	---	---	---
<b>Melanom (Stad. I)</b>	<b>bis zum 5. Jahr 4 x/Jahr; dann 2 x/Jahr</b>	<b>1 x/Jahr</b>	<b>1 x/Jahr</b>	<b>1 x/Jahr</b>	<b>4 x/Jahr</b>
<b>Melanom (Stad. II)</b>	<b>bis zum 5. Jahr 4 x/Jahr; dann 2 x/Jahr</b>	<b>2 x/Jahr</b>	<b>2 x/Jahr</b>	<b>2 x/Jahr</b>	<b>4 x/Jahr</b>
<b>Melanom (Stad. III)</b>	<b>bis zum 5. Jahr 4 x/Jahr; dann 2 x/Jahr</b>	<b>4 x/Jahr</b>	<b>Bis 5. Jahr 2 x/Jahr, dann 1 x/Jahr</b>	<b>Bis 5. Jahr 2 x/Jahr, dann 1 x/Jahr</b>	<b>4 x/Jahr</b>
<b>Melanom (Stad. IV)</b>	<b>patientenspezifisch</b>	<b>patienten- spezifisch</b>	<b>patienten- spezifisch</b>	<b>patienten- spezifisch</b>	<b>patienten- spezifisch</b>

\*LDH = Laktatdehydrogenase

## 2. Zielsetzung der Arbeit

Angesichts der ökonomischen Begrenzungen der Gesundheitssysteme in Deutschland und anderen westlichen Ländern sollten nur kosteneffiziente Maßnahmen mit belegter Effizienz eingesetzt werden. Ausmaß und Häufigkeit von Nachsorgeuntersuchungen werden bei Melanompatienten häufig durch Parameter des Primärtumors wie Tiefe, Invasion und Ulzeration bestimmt. Generell besteht Konsens darüber, dass die Nachsorge innerhalb der ersten fünf Jahre intensiver sein sollte, da sich 90 % der Metastasen innerhalb dieses Zeitraums zeigen, bislang einigte man sich jedoch nicht auf allgemein gültige Nachsorge-Leitlinien. Im Vereinigten Königreich, Australien, Spanien und den USA wurden beispielsweise weniger intensive und kostspielige Nachsorge-Leitlinien erstellt, die das Ergebnis nicht ungünstig beeinflussen (Khansur et al., 1989; National Health and Medical Research Council Australia: Clinical practice guidelines – the management of cutaneous melanoma, 1999; Sober et al., 2001; Roberts et a., 2002; National Comprehensive Cancer network (NCCN): Melanoma- guias de tratamiento para los pacientes, 2005).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Kosteneffizienz der Nachsorge des malignen Melanoms anhand der bis dato praktizierten und einer reduzierten Nachsorge verglichen. Hierzu wurden die Daten von Patienten mit malignem Melanom im Einzugsbereich der Universitätshautklinik Düsseldorf im Zeitraum von 2000-2004 analysiert. Die über Jahre etablierte Nachsorgepraktik wird unter Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten analysiert und einem reduzierten Nachsorgepaket basierend auf den gegenwärtiger Empfehlungen des AJCC/UICC 2002 und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft gegenübergestellt (Deutsche Krebsgesellschaft 2005; Poo-Hwu et al., 1999), das auf den neuesten Daten zur Sensitivitätsanalyse der Nachsorgeuntersuchungen beruht. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Gedanken, eine adäquate medizinische und kosteneffiziente Nachsorge der betroffenen Patienten zu entwickeln.

Letztlich werden Empfehlungen zur Struktur der Nachsorge ausgesprochen, die auf den gewonnenen Ergebnissen basieren und eine patientenzentrierte, medizinisch sinnvolle Nachsorge gewährleisten sollen.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenselektion**

Alle relevanten Patientendaten wurden über ICD10 und DIACOS für den Zeitraum 2000-2004 identifiziert. Grundlage der Untersuchung waren Daten von Patienten, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2004 die Diagnose eines malignen Melanoms gestellt wurde und deren Behandlung an der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erfolgte.

Die Datenbank wurde unter Anwendung des Programms Microsoft Access eingerichtet, statistische Berechnungen wurden in den Programmen PDM (Siemens), Excel und SPSS-Windows durchgeführt.

#### **3.2 Struktur der Nachsorge**

Ein strukturiertes Nachsorge-Schema ist vor allem deshalb wichtig, um die mögliche Behandlung zu überprüfen und neue Läsionen oder Rezidive früh zu entdecken, die einer Therapie zugänglich sind. Die ambulante Nachsorge erfolgt in den ersten 5 Jahren regelmäßig alle 3 Monate. Gemäß den Deutschen Leitlinien beinhaltet die Nachsorgeuntersuchung eine körperliche Untersuchung, Ultraschall des Abdomens, Thorax-Röntgenbild und Ultraschall der Lymphknoten sowie Bluttests (Orfanos et al., 1994). Zusätzlich wurde der seit einigen Jahren verfügbare Melanommarker S100B in die Routine aufgenommen (Tabelle 5).

#### **3.3 Kosten- und Erlösrechnung**

Die Kosten für die einzelnen Untersuchungen wurden nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) 2004 in Anlehnung an betriebswirtschaftliche Standards berechnet (Tabelle 6)<sup>1</sup>.

Die Abrechnungssoftware des Hauses (Patientendatenmanagement, Siemens) erlaubte die Kalkulation der Erlösseite gemäß der speziell geltenden Institutsermächtigung für die Onkologie. Häufig existieren jedoch für die Universitätsklinika besondere pauschalierte Abrechnungsmodalitäten, die in jährlichen Vergütungsverhandlungen mit den Krankenkassen ausgehandelt werden.

---

<sup>1</sup> Hawner A. Kostenrechnung. In: R. Burk, W. Hellmann: Krankenhausmanagement für Ärztinnen und Ärzte. III.4.2, S 1-51, Ecomed, 2001, ISBN 3-609-20138-3.



**Table 6: Relevant Revenues for Follow-up of Melanoma according to GOÄ 2004 and MC**

<b>Körperliche Untersuchung und Beratung</b>	<b>GOÄ-1</b>	<b>19.82 €</b>
<b>Lymphknotenultraschall</b>	<b>GOÄ-410, 420</b>	<b>25.83 €</b>
<b>Ultraschall Abdomen</b>	<b>GOÄ-410, 42</b>	<b>25.63 €</b>
<b>Thorax-Röntgenbild</b>	<b>GOÄ-5137</b>	<b>26.23 €</b>
<b>Routine-Blutuntersuchung inkl. Protein S100B-Bestimmung</b>	<b>GOÄ-250, 3350, 3541H, 3680, 3711, 3901H3</b>	<b>41.39 €</b>
<b>CT-Scan Schädel</b>	<b>GOÄ-5370</b>	<b>116.58 €</b>
<b>CT Hals</b>	<b>GOÄ-5371</b>	<b>134.06 €</b>
<b>CT Thorax</b>	<b>GOÄ-5371</b>	<b>134.06 €</b>
<b>CT Abdomen</b>	<b>GOÄ-5372</b>	<b>155.55 €</b>
<b>CT Becken</b>	<b>GOÄ-5372</b>	<b>155.55 €</b>
<b>CT von 2 oder mehr Regionen</b>	<b>GOÄ-5369</b>	<b>174.86 €</b>
<b>Kernspinuntersuchung viszeraler Organe</b>	<b>GOÄ-5270</b>	<b>256.46 €</b>
<b>PET-Scan Ganzkörper</b>	<b>GOÄ-5430, 5489</b>	<b>437.15 €</b>
<b>Knochenszintigraphie</b>	<b>GOÄ-5425</b>	<b>131.12 €</b>

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

In unserem Patientenkollektiv wurden 526 Patienten in der Melanomnachsorge über 5 Jahre untersucht. Die Patienten befanden sich im Stadium I: 400 (76.0%); Stadium II: 68 (12.9%); Stadium III: 58 (11.0%) (Tabelle 7). Hierunter waren 44.1% Männer und 55.9% Frauen. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 56.1 Jahre (Min-Max: 16-94).

*Tabelle 7: Verteilung des Düsseldorfer Patientenkollektivs*

<b>Stadium</b>	<b>Patienten N (%)</b>
<b>I ≤ 1 mm</b>	<b>240 (45.6)</b>
<b>I &gt; 1 mm</b>	<b>160 (30.4)</b>
<b>IIA</b>	<b>48 (9.1)</b>
<b>IIB</b>	<b>20 (3.8)</b>
<b>III</b>	<b>58 (11.0)</b>
<b>Gesamt</b>	<b>526</b>

### 4.2 Verlauf der Melanomerkrankung

Gegenwärtig existiert kein Konsens über allgemeingültige Leit- bzw. Richtlinien zum Follow-Up der Melanompatienten. Insbesondere sind die adäquate Frequenz der klinischen Untersuchungen, die hierbei zu verwendenden diagnostischen Prozeduren und die Dauer der Nachsorge für die Melanomstadien I-III nicht allgemein definiert. Im Stadium I wurden in Abhängigkeit vom Risiko verschiedene Nachsorgestrategien vorgeschlagen (McCarthy et al., 1988; Martini et al., 1994; Romero et al., 1994; Weiss et al., 1995). Daneben existieren diagnostische Prozeduren oder Bluttests, die Rezidive erkennen helfen sollen (Weiss et al.,

1995). Zusammengefasst haben diese Empfehlungen gezeigt, dass diagnostische Tests von begrenztem Wert für das Follow-Up von Patienten mit metastasiertem Melanom der Stadien II und III sind (McCarthy et al., 1988; Martini et al., 1994; Romero et al., 1994; Weiss et al., 1995).

Im Rahmen der Düsseldorfer Nachsorge (Tabelle 5) wurden 75.7% der Nachsorgetermine von den Patienten wahrgenommen. Dies entspricht der durchschnittlichen Patientencompliance, die an anderen Zentren zu verzeichnen ist. Während des Beobachtungszeitraumes 2000-2004 wurden durch die strukturierte Nachsorge in unserem Kollektiv 17 Rezidive im Stadium I (4.3%), 15 Rezidive im Stadium II (22.1%) bzw. 25 (42.5%) Rezidive im Stadium III detektiert (Tabelle 8). 81% der Rezidive wurden durch den Arzt, 19% durch die Patienten festgestellt. Darüber hinaus wurden bei 15 Patienten (2.9%) Zweitmelanome diagnostiziert.

*Tabelle 8: Anzahl der Rezidive im Beobachtungszeitraum*

<b>Stadium</b>	<b>Anzahl</b>	<b>1. Rezidiv</b>	
	<b>N (%)</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
<b>I*</b>	<b>400 (76.1)</b>	<b>17</b>	<b>4.3</b>
<b>II**</b>	<b>68 (12.9)</b>	<b>15</b>	<b>22.1</b>
<b>III</b>	<b>58 (11.0)</b>	<b>25</b>	<b>42.5</b>
<b>Zweitmelanom</b>	<b>15</b>		<b>2.9</b>
<b>Gesamt</b>	<b>526</b>	<b>57</b>	<b>10.8</b>

\* 240 Patienten hatten einen Primärtumor von  $\leq 1$  mm und 160 Patienten von  $> 1$  mm

\*\* 48 Patienten waren im Stadium IIA und 20 im Stadium IIB

Gemäß dem Nachsorgeschema wurden zur Detektion dieser Rezidive die in Tabelle 9 dargestellten Untersuchungsmethoden angewandt. Insgesamt wurden 6127 körperliche Untersuchungen, 7312 apparative Untersuchungen sowie 7659 Blutuntersuchungen durchgeführt (Tabelle 9). Generell lässt sich feststellen, dass 30 (52.6%) Rezidive durch körperliche Untersuchungen durch den Arzt festgestellt wurden, während 10 (17.5%) durch Lymphknotenultraschall, 5 (8.8%) durch Thorax-Röntgen, 3 (5.3%) durch Abdomensonographie, 2 (3.5%) durch Laboruntersuchungen (LDH; AP; Leberwerte, Blutbild sowie S100 $\beta$ ) und 7 (12.3%) Rezidive durch andere Techniken (v.a. CT und MRT) diagnostiziert wurden (Tabelle 9).

Mit Blick auf die angewandte Methode lässt sich die Rate der positiven Detektion von Metastasen ermitteln (Tabelle 9). Hieraus wird ersichtlich, dass die körperliche Untersuchung am erfolgreichsten in der Erkennung von Metastasen war. Von den apparativen Untersuchungen war die Lymphknoten-sonographie die effizienteste Methode, mit Hilfe derer 17.5% der Metastasen entdeckt wurden. Zusätzlich lässt sich die Anzahl detektierter Metastasen auf die Gesamtzahl der entsprechend durchgeführten Untersuchungen beziehen. Hierbei wird deutlich, dass im Stadium I des Melanoms 0.28% aller klinischen Untersuchungen eine Metastase entdeckten (Tabelle 9).

*Tabelle 9: Metastasendetektion in Abhängigkeit vom Untersuchungsverfahren*

*Angegeben ist neben der Gesamtzahl der durchgeführten Untersuchungen die Rate positiver Befunde (N; bzw. %)*

<b>Stadium</b>	<b>Patienten N (%)</b>	<b>Metastasen N (%)</b>	<b>Klinische Untersuchung</b>	<b>Lymphknoten- sonographie</b>
<b>I</b>	<b>400 (76.1%)</b>	<b>17 (4.3)</b>	<b>4339 12; (0.28%)</b>	<b>1412 4; (0.28%)</b>
<b>II</b>	<b>68 (12.9%)</b>	<b>15 (22.1)</b>	<b>959 7; (0.73%)</b>	<b>749 4; (0.53%)</b>
<b>III</b>	<b>58 (11.0%)</b>	<b>25 (43.1)</b>	<b>829 11; (1.33%)</b>	<b>704 2; (0.28%)</b>
<b>Gesamt</b>	<b>526</b>	<b>57</b>	<b>6127</b>	<b>2865</b>

<b>Stadium</b>	<b>Thorax- Röntgen</b>	<b>Abdomen- sonographie</b>	<b>Labor</b>	<b>Sonstige* (CT, MRT, Szintigraphie)</b>
<b>I</b>	<b>1414 1; 0.07</b>	<b>1333 0</b>	<b>5302 0</b>	<b>4 0</b>
<b>II</b>	<b>438 1; 0.23</b>	<b>414 1; 0.24</b>	<b>1312 1; (0.08%)</b>	<b>46 1; 2.2</b>
<b>III</b>	<b>363 3; 0.83</b>	<b>342 2; 0.58</b>	<b>1045 1; 0.1</b>	<b>93 6; 6.6</b>
<b>Gesamt</b>	<b>2215</b>	<b>2089</b>	<b>7659</b>	<b>143</b>

\*Diese Untersuchungen wurden nur durchgeführt, um verdächtige bzw. unklare Befunde abzuklären.

Im Stadium II der Melanomerkrankung betrug diese Detektionsrate 0.73%, während im Stadium III in 1.33% aller Untersuchungen eine Metastase diagnostiziert wurde. Für die entsprechend aufgeführten apparativen Methoden war diese Detektionsrate im allgemeinen geringer (Tabelle 9). Die Detektion mittels der sonstigen bildgebenden Verfahren (CT, MRT und Knochenszintigraphie) wurde nicht regulär im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen, sondern nur bei klinischem Verdacht oder zur Abklärung unklarer Befunde durchgeführt. Deshalb lässt sich die Effizienz dieser Methode im Rahmen der Nachsorge nicht beurteilen.

Nach der körperlichen Untersuchung und der Lymphknotenultraschalluntersuchung war das Thorax-Röntgenbild das effizienteste Verfahren, um viszerale Metastasen festzustellen, während der LDH-Wert und die S100B-Bestimmung keine verlässlichen diagnostischen Informationen lieferten (Tabelle 9). Eine Reduktion der apparativen Untersuchungen und der Blutanalysen im Stadium I und II erscheint aufgrund dieser Daten medizinisch gerechtfertigt, während das Vorgehen im Stadium III geeignet erscheint.

#### **4.3 Kostenanalyse**

Basierend auf den in der neueren Literatur publizierten Ergebnissen und Empfehlungen zur Nachsorge und Detektion von Rezidiven (Weiss et al., 1995, Balch et al. 2001, Garbe et al. 2003), die an großen Patientenkollektiven erhoben wurden, werden im folgenden Betrachtungen zur ökonomischen Kosten-/Nutzen-/Erlösanalyse des Düsseldorfer Kollektivs angestellt.

In den Jahren 2000 bis 2004 wurden 6127 körperliche Untersuchungen und 7312 technische Untersuchungen sowie 7659 Blutanalysen durchgeführt (Tabelle 9). Die Kosten für die Nachsorgeuntersuchungen für die verschiedenen Melanomstadien wurden nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) kalkuliert. Die Gesamtkosten der Melanomversorgung für den 5-Jahreszeitraum an der Universitäts-Hautklinik Düsseldorf der Stadien I-III beliefen sich auf 725.095 € (Tabelle 10). Hiervon entfielen auf die klinische Untersuchung 121.437 € (16.7%), auf die apparativen Untersuchungen 286.656 € (39.5%) sowie auf die Laborleistungen 317.002 € (43.7%). Diese Untersuchung zeigt, dass die effizienteste Methode, nämlich die klinische Untersuchung, die geringsten Kosten verursachte. Andererseits waren die Laborleistungen durch Blutuntersuchungen extrem teuer und wenig effektiv (höchste Kosten-/Nutzen-Ratio).

### Stadium I

Untersuchung	Gesamtkosten pro Methode € (%)	Untersuchungen N	Metastasen N	Gesamtkosten pro Metastase (Max-Min) €
Klinische Untersuchung	121.437 (16.7%)	4339	12	7167 (11.877-3444)
Lymphknoten-sonographie	74.003 (10.2%)	1412	4	9118 (31.223-4553)
Thorax-Röntgen	58.099 (8.0%)	1414	1	37.089
Abdomen-sonographie	53541 (7.4%)	1333	0	
Labor	317.002 (43.7%)	5302	0	
Sonstige*	101.013 (13.9%)	4	0	
<b>Gesamt</b>	<b>725.095</b>	<b>13.804</b>	<b>17</b>	

### Stadium II

Untersuchung	Gesamtkosten pro Methode € (%)	Untersuchungen N	Metastasen N	Gesamtkosten pro Metastase (Max-Min) €
Klinische Untersuchung	121.437 (16.7%)	959	7	2715 (12.774-838)
Lymphknoten-sonographie	74.003 (10.2%)	749	4	4837 (21.437-1017)
Thorax-Röntgen	58.099 (8.0%)	438	1	11.489
Abdomen-sonographie	53541 (7.4%)	414	1	10.611
Labor	317.002 (43.7%)	1312	1	54.303
Sonstige*	101.013 (13.9%)	46	1	32.007
<b>Gesamt</b>	<b>725.095</b>	<b>3918</b>	<b>15</b>	

### Stadium III

Untersuchung	Gesamtkosten pro Methode € (%)	Untersuchungen N	Metastasen N	Gesamtkosten pro Metastase (Max-Min) €
Klinische Untersuchung	121.437 (16.7%)	829	8	2053 (4337-167)
Lymphknoten-sonographie	74.003 (10.2%)	704	5	3637 (11.855-705)
Thorax-Röntgen	58.099 (8.0%)	363	3	3174 (14.711-889)
Abdomen-sonographie	53541 (7.4%)	342	2	8765 (11.566-5964)
Labor	317.002 (43.7%)	1045	1	43.252
Sonstige*	101.013 (13.9%)	93	6	11.501 (53.223-5322)
<b>Gesamt</b>	<b>725.095</b>	<b>3376</b>	<b>25</b>	

\*Diese Untersuchungen (z.B. CT- oder PET-Scan) wurden nur durchgeführt, um verdächtige bzw. unklare Befunde abzuklären.

*Tabelle 10: Kostenkalkulation pro detektierter Metastase in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode. Ebenfalls dargestellt sind die relativen Kosten der einzelnen Untersuchungsverfahren an den Gesamtkosten sowie die mittleren, maximalen und minimalen Aufwendungen pro detektierter Metastase.*

#### **4.3.1 Kosten für die Entdeckung einzelner Metastasen in Abhängigkeit von der Untersuchungstechnik**

Die Gesamtkosten für jede Untersuchungsmethode sind den Kosten pro detektierter Metastase gegenübergestellt (Tabelle 10). Hieraus lässt sich ablesen, dass pro detektierter Metastase hohe Kosten verursacht wurden. Für Stadium I-Patienten betragen die Kosten für die klinische Untersuchung pro detektierter Metastase 7167 € bzw. für die Lymphknotenultraschalluntersuchung 9118 €. Für Patienten im Stadium II betragen die Kosten für körperliche (2715 €) und lymphknotenultraschalluntersuchung (4837 €) deutlich weniger (Tabelle 10). Im Stadium III waren die pro Metastase entstandenen Kosten mit 2053 € bzw. 3637 € noch niedriger (Tabelle 10). Die Röntgen-Thoraxuntersuchung wurde als sehr kostenintensiv charakterisiert. Hier wurden im Stadium I 37.089 € eingesetzt, um eine Metastase zu detektieren. Deutlich mehr Kosten entstanden durch die Laboruntersuchungen, die im Stadium I keine einzige Metastase diagnostizieren halfen, jedoch 219.447 € Kosten verursachten. Im Stadium II war die Laboranalyse mit 54.303 € bzw. im Stadium III mit 43.252 € nicht kosteneffektiv. Die Standard-Blutuntersuchungen verursachten jedoch die höchsten Kosten (317.002 €; 43.7% der Gesamtkosten) für die Metastasenentdeckung. Ebenso konnte im Stadium I durch die Abdomen-Ultraschalluntersuchung keine einzige Metastase detektiert werden.

Zur Detektion einer Metastase mittels klinischer Untersuchung wurden 0.72% der Gesamtkosten eingesetzt. Im Vergleich hierzu wurden für die Metastasendetektion mittels Lymphknotenultraschalluntersuchung 0.91% des Gesamtvolumens aufgebracht, während die Röntgen-Thoraxuntersuchung 1.9% an Kosten verursachte. Jede durch Blutanalyse im Stadium II und III detektierte Metastase verursachte 21.9% der Gesamtkosten.

Diese Untersuchungen zeigen überzeugend, dass die körperliche Untersuchung und die Lymphknotenultraschalluntersuchung kosteneffektive Methoden in allen Stadien der Melanomnachsorge darstellen. Thorax-Röntgen bzw. Abdomen-Ultraschalluntersuchung sind demnach nur im Stadium III nutzbringend und kosteneffektiv einzusetzen, wo 0.83% bzw. 0.58% der Untersuchungen Metastasen entdeckten, während sie im Stadium I und II nur jeweils in etwa 0.2% der

Untersuchungen Metastasen identifizierten. Ähnlich wenig effektiv war die Bestimmung der genannten Blutparameter im Stadium I (0%) und II (0.08%). Hieraus lässt sich folgern, dass im Stadium I und II die Nachsorge vorwiegend auf der klinischen Untersuchung und der kostengünstigen, effektiven Lymphknoten-sonographie basieren und weniger technologielastig sein sollte. Im Stadium III scheint das praktizierte Nachsorgeschema mit zusätzlichen apparativen Untersuchungen (z.B. CT) vertretbar.

#### 4.4 Kosten für eine Nachsorge über 5 Jahre und Einsparpotential

Um eine Kostenanalyse für ein 5-Jahres-Nachsorgeprogramm durchzuführen, wurden die Kosten pro Patient und Jahr für die verschiedenen Stadien gemäß des gegenwärtigen Nachsorgeschemas berechnet (Tabelle 11). Hieraus wird ersichtlich, dass im Stadium I pro Jahr 322 €, im Stadium II 400 € und im Stadium III 451 € pro Patient an Kosten verursacht wurden.

Tabelle 11: Kosten pro Patient und Jahr für die Nachsorge in den verschiedenen Tumorstadien

Untersuchung	Stadium I				Stadium IIB/III		
	Kosten pro Untersuchung €	Häufigkeit pro Jahr	Kosten pro Pat. und Jahr €	Häufigkeit pro Jahr	Kosten pro Pat. und Jahr €	Häufigkeit pro Jahr	Kosten pro Pat. und Jahr €
Klinische Untersuchung	19.82	4x	79.28	4x	79.28	4x	79.28
Lymphknoten-sonographie	25.63	1x	25.63	2x	51.26	4x	102.52
Thorax-Röntgen	26.23	1x	26.23	2x	52.46	2x	52.46
Abdomen-sonographie	25.63	1x	25.63	2x	51.26	2x	51.26
Labor	41.39	4x	165.56	4x	165.56	4x	165.56
<b>Kosten pro Jahr</b>			<b>322.33</b>		<b>399.82</b>		<b>451.08</b>
<b>Kosten für 5 Jahre</b>			<b>1611.65</b>		<b>1999.10</b>		<b>2255.40</b>



Das Düsseldorfer Nachsorgeschema lag damit über den Kosten, die in zwei Studien aus Tübingen und Mannheim bereits publiziert wurden (Hofmann et al., 2002; Garbe et al., 2003). Dies liegt daran, dass die kostenintensiven Blutuntersuchungen in Düsseldorf bereits im Stadium I 4 x pro Jahr durchgeführt wurden. Aus ökonomischer (und medizinischer) Sicht ist eine solche Maßnahme im Rahmen der Nachsorge im Stadium I und II (und eventuell auch Stadium III) als nicht kosteneffizient abzulehnen.

Aufgrund der dargestellten Daten zum Verlauf der Melanomerkrankung und zur Detektionswahrscheinlichkeit verschiedener Untersuchungsverfahren, lässt sich eine Kostenanalyse auch für das nach heutigem Stand empfohlene reduzierte Nachsorgeprogramm berechnen (Tabellen 12).

**Tabelle 12 Patientenzentrierte, ökonomische Empfehlung zu Frequenz und Inhalt der Nachsorge des Melanoms**

Melanomstadium*	Klinische Untersuchung (incl. LK-Status )	LK-Sonographie	Bildgebung	Labor
I ≤ 1mm	bis zum 5. Jahr 2 x/Jahr danach 1 x/Jahr	---	---	---
I > 1mm, IIA	bis zum 5. Jahr 4 x/Jahr danach 1 x/Jahr	2 x/Jahr	---	1 x/Jahr
IIB, IIIA, B	bis zum 5. Jahr 4 x/Jahr danach 2 x/Jahr	4 x/Jahr	2 x/Jahr	4 x/Jahr

\*Die Melanomstadien sind gemäß der DDG-Klassifikation (Tabelle 3) definiert.

Eine solche Kostenanalyse nach dem reduzierten Schema ist in Tabelle 13 dargestellt.

*Tabelle 13: Kosten pro Patient und Jahr für die Nachsorge in den verschiedenen Tumorstadien nach dem reduzierten Nachsorgeschema*

Untersuchung	Stadium I		Stadium IIB/III				
	$\leq 1 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mm und IIA}$	$\leq 1 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mm und IIA}$			
	Kosten pro Untersuchung €	Häufigkeit pro Jahr	Kosten pro Pat. und Jahr €	Häufigkeit pro Jahr	Kosten pro Pat. und Jahr €	Häufigkeit pro Jahr	Kosten pro Pat. und Jahr €
Klinische Untersuchung	19.82	2x	39.64	4x	79.28	4x	79.28
Lymphknoten-sonographie	25.63			2x	51.26	4x	102.52
Thorax-Röntgen	26.23			0	0	2x	52.46
Abdomen-sonographie	25.63			0	0	2x	51.26
Labor	41.39			1x	41.39	4x	165.56
<b>Kosten pro Jahr</b>			<b>39.64</b>		<b>171.93</b>		<b>451.08</b>
<b>Kosten für 5 Jahre</b>			<b>198.2</b>		<b>859.65</b>		<b>2255.40</b>

Im Vergleich zu der bis dato gängigen Nachsorgepraxis an der Düsseldorfer Hautklinik lassen sich auf diese Weise Kosteneinsparungen berechnen (Tabelle 14).

Hieraus ergibt sich, dass sich die Kosten für einen Patienten im Stadium I mit einer Tumordicke von  $> 1 \text{ mm}$  bzw. im Stadium IIA anstelle von bislang 399.82 € auf 171.93 € belaufen. Da sich die meisten Patienten bei Diagnosestellung im Stadium I der Melanomerkrankung befinden (in der vorliegenden Untersuchung 76% aller Patienten), ließen sich im Düsseldorfer Kollektiv Ersparnisse von 101.802 € pro Jahr im Rahmen der 5-jährigen Nachsorge erzielen (Tabellen 14). Die Kosten für Patienten im Stadium IIB würden demnach um 51.26 € pro Patient und Jahr steigen, während die Kosten im Stadium III, wo eine intensive Nachsorge geeignet ist, Metastasen früh zu erkennen und damit das Überleben bzw. die Lebensqualität günstig zu beeinflussen, unverändert blieben. Für das oben beschriebene 5-Jahres-Programm lassen sich für Melanome im Stadium I 459.420 € und im Stadium II weitere 46.840 € einsparen. Die Gesamtersparnis für das 5-Jahres-Programm betrage 506.280 €.

*Tabelle 14: Kosten pro Patient und Jahr für die Nachsorge in den verschiedenen Tumorstadien nach reduziertem Nachsorgeschema*

<b>Stadium</b>	<b>Patienten N (%)</b>	<b>Differenz zu früherem Nachsorge- schema pro Pat. (€)</b>	<b>Differenz für alle Düsseldorfer Patienten pro Jahr (€)</b>	<b>Differenz für alle Düsseldorfer Patienten für 5 Jahre (€)</b>
<b>I ≤ 1 mm</b>	<b>240 (45.6)</b>	<b>-282.60</b>	<b>-67.824</b>	<b>-339.120</b>
<b>I &gt; 1 mm</b>	<b>160 (30.4)</b>	<b>-150.40</b>	<b>-24.064</b>	<b>-120.320</b>
<b>IIA</b>	<b>48 (9.1)</b>	<b>-227.89</b>	<b>-10.393</b>	<b>-51.965</b>
<b>IIB</b>	<b>20 (3.8)</b>	<b>+ 51.26</b>	<b>+1025</b>	<b>+5125</b>
<b>Gesamt</b>	<b>468</b>		<b>-101.802</b>	<b>-506.280</b>

Setzt man die in der Literatur publizierten Rezidivraten mit dem entsprechenden Nachsorgeschema in Beziehung (Mooney et al. 1997, Hofmann et al., 2002, Garbe et al. 2003), so zeigen diese Daten, dass durch eine Reduktion der Nachsorge keine Einbußen an medizinischer Qualität der Versorgung zu erwarten sind bzw. dass Rezidive nicht zu spät diagnostiziert würden.

#### **4.5 Erlöse**

Die Erfassung der durch die praktizierte Melanomnachsorge erwirtschafteten Erlöse ist aus mehreren Gründen schwierig. Zum einen bestehen zwischen dem Klinikum und den Kostenträgern Globalverträge, die jährlich ausgehandelt werden. Hierdurch sind die Patienten in ihrer Gesamtheit abgedeckt. Eine individuelle Vergütung jeder Einzelleistung erfolgt nicht. Aufgrund der Abrechnungs-Software (Patientendatenmanagement, Siemens) wurde für die verschiedenen, mit der Diagnose „Melanom“ ambulant abgerechneten Fälle, eine mittlere Vergütung von 765.23 € pro Patient und Jahr ermittelt. Dies entspricht bei 473 abgerechneten

Patienten im Jahr 2004 einem Gesamterlös von 361.954 €. Diese Gesamterlöse beinhalten die Mittel für die apparativen Leistungen und das Personal. Klinikintern werden die Erlöse den einzelnen Leistungserbringern (Radiologie, Strahlentherapie, Chirurgie, Dermatologie) anteilmäßig zugewiesen.

Im Zuge der Umstellung nach dem Gesundheitsmodernisierungsgesetz ist in den letzten 5 Jahren ein deutlicher Trend zur ambulanten Behandlung im Rahmen der Indikation „Melanom“ nachvollziehbar, was sich in der Erlössituation deutlich niederschlägt. Die Patientenzahlen der stationären Versorgung für das Melanom lagen in den Jahren 2000-2004 bei 151, 284, 324, 287 (-11% im Vergleich zum Vorjahr) bzw. 222 (-23% im Vergleich zum Vorjahr) Patienten. Entgegen diesem in den Jahren 2002-2004 rückläufigen Trend, stieg die Zahl der ambulant abgerechneten Fälle deutlich an. So wurden in den Jahren 2002-2004 291, 399 (+ 37% im Vergleich zum Vorjahr) und zuletzt im Jahre 2004 473 (+ 19% im Vergleich zum Vorjahr) Melanompatienten ambulant abgerechnet. Die in den Jahren 2000 und 2001 ambulant erlösten Beträge konnten retrospektiv aus der Datenbankabfrage nicht mehr beziffert werden.

Aus dieser Umverteilung ergibt sich bezüglich der Erlöse folgendes Bild: Der politisch beabsichtigte und im GMG begründete Verschiebungseffekt hat im Düsseldorfer Behandlungs- und Nachsorgekollektiv des malignen Melanoms in den letzten 5 Jahren eine deutliche Tendenz vom stationären in den ambulanten Sektor gezeigt. Parallel dazu sind die Erlöse pro Patient in der stationären Versorgung im Jahr 2001 von 13.495 € auf zuletzt 4.110 € (2004) pro Jahr gesunken. Wesentlich hierfür war vor allem eine Verkürzung der Liegedauer. Demgegenüber steht ein relativ geringer Anstieg der Erlöse aus ambulanter Versorgung auf zuletzt 765.23 € pro Patient und Jahr.

## 5. Diskussion

### 5.1 Verlauf der Melanomerkrankung

In den USA wurde 1987 eine Follow-Up-Untersuchung begonnen, um Daten über den Verlauf der Erkrankung zu gewinnen und um damit die Nachsorge von Melanompatienten der Stadien I-III zu standardisieren (Poo-Hwu et al., 1999). In dieser Studie wurden folgende Fragen geklärt:

1. Die Zeit zwischen initialer Diagnose und dem Auftreten von Rezidiven.
2. Die am besten geeignete Methode zur Entdeckung der Rezidive.
3. Präferentielle Entdeckung der Metastasen durch den Patienten (symptomatisch) oder durch die standardisierte Nachsorgeuntersuchung (asymptomatische Rezidive).

In dieser Studie ereigneten sich die häufigsten Rezidive mit 47% im 1. bzw. 32% im 2. Jahr der Nachsorge. 56% der Metastasen wurden durch die ärztlichen Staging-Untersuchungen (klinisch und apparativ) entdeckt, während 44% durch die Patienten selbst entdeckt wurden.

Insgesamt wurden retrospektiv 373 Patienten (Stadium I: 193; Stadium II: 117; Stadium III: 63) analysiert und 78 Rezidive entdeckt. Neun Rezidive (5%) traten im Stadium I nach einer mittleren Zeitdauer von 22 Monaten auf. 35 Rezidive (30%) wurden im Stadium II nach einer mittleren Zeit von 13.2 Monaten bzw. 34 Rezidive (54%) im Stadium III nach einer mittleren Beobachtung von 10.6 Monaten entdeckt. 59 (75.6%) der 78 Rezidive wurden durch körperliche Untersuchungen vom Arzt festgestellt, 8 (10.3%) durch Thorax-Röntgen- und 10 (12.8%) Rezidive durch andere Untersuchungen. Nur bei einem Patienten wurde ein Rezidiv aufgrund eines erhöhten LDH-Werts diagnostiziert. Das 5-Jahresüberleben in dieser Studie betrug für Stadium I 95%, Stadium II 72% und Stadium III 52%. Die 5-Jahres-Überlebensrate stieg während der Studie kontinuierlich, was vorwiegend an der früheren Diagnosestellung und somit an einem höheren Prozentsatz dünner Melanome bei Primärmanifestation liegt.

Eine entsprechende Analyse des Deutschen Melanomregisters an 12.728 Patienten hat ergeben, dass die Tumordicke, das Geschlecht, das Alter und die Lokalisation bzw. der histopathologische Subtyp in einer Multivarianzanalyse signifikant die Prognose dünner kutaner Melanome bestimmen (Leiter et al., 2004). Eine Ulzeration hatte keine Auswirkung auf die Prognose (Leiter et al., 2004). Ebenso hat der Invasionslevel nach Clark im Gegensatz zur AJCC-TNM-Klassifikation keine Auswirkungen auf die Prognose (Balch et al., 2001).

Die Düsseldorfer Daten im Untersuchungszeitraum stimmen gut mit den in diesen großen Studien gefundenen Daten überein (Roller, 2003).

### **5.1.1 Überlebensraten in Abhängigkeit von der Frühdetektion von Metastasen**

Da klare Angaben über die Anzahl der gewonnenen Lebensjahre durch die Frühdetektion von Metastasen nicht existieren, können solche Aussagen für das maligne Melanom nur schwer bzw. nicht gemacht werden. Die vorgenommenen Untersuchungen von Garbe et al. zeigten, dass 84% aller Metastasen im Rahmen der regulären Nachsorgeuntersuchungen aufgefallen waren (Garbe et al., 2003). Die meisten Metastasen wurden klinisch diagnostiziert und befanden sich an der Haut. 50% aller Metastasen konnten im Stadium I und II entdeckt werden, so dass eine chirurgische Entfernung möglich war. Der Lymphknotenultraschall half, zusätzlich 17% (Stadium I) bzw. 22% (Stadium II) der Lymphknotenmetastasen zu entdecken. Hierdurch resultierte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75% für die Frühdetektion verglichen mit 30% für die Spätdetektion im Stadium I/II bzw. 60% vs. 15% im Stadium III der Melanomerkrankung. Diese Daten zeigen, dass durch eine Frühdetektion von Metastasen im Rahmen strukturierter Nachsorgeuntersuchungen die Überlebenszeit verlängert werden kann. Eine exakte Quantifizierung vor allem für die Stadien I und II ist jedoch nicht möglich. Darüber hinaus ist es als wenig wahrscheinlich anzusehen, dass die Röntgen-Thorax- und die Abdomen Ultraschalluntersuchung zur Rettung einer substantiellen Anzahl von Patienten beitragen, da nur bis zu 3% der kurablen Metastasen durch diese Tests unter Verursachung hoher Kosten identifiziert werden (Garbe et al., 2003).

In einer Mannheimer Studie fand sich kein Unterschied im Überleben zwischen Patienten im Stadium I und II mit einer symptomatischen Metastase (84%) verglichen mit einer asymptomatischen Metastase (16%) (Hofmann et al., 2002). Ähnliches galt auch für symptomatische bzw. asymptomatische Lymphknotenmetastasen. Auch für asymptomatische Lungenmetastasen wurde in einer anderen Arbeit keine Lebensverkürzung beschrieben (Mooney et al., 1997). Darüber hinaus machte es keinen Unterschied, ob die Metastase durch den Patient oder den Arzt entdeckt wurde (Hofmann et al., 2002). Diese Aussagen besitzen wichtige Bedeutung für die abzuleitenden Empfehlungen zur kosteneffektiven Nachsorge des malignen Melanoms.

### **5.2 Nachsorge der Melanomerkrankung**

Die häufigen Nachuntersuchungen verfolgen den Zweck, Rezidive bzw. Metastasen früh zu erkennen. Daneben sind sie ebenfalls für die Früherkennung atypischer Naevi und von

Zweitmelanomen von herausragender Bedeutung. Auch die psychologische Wirkung einer engmaschigen Nachsorge durch einen Hautspezialisten stellt für die Patienten einen Gewinn an Lebensqualität und Selbstvertrauen dar. Andererseits sind viele Patienten nur durch Hightech davon zu überzeugen, dass keine akute Gefahr besteht. Die ärztliche Erfahrung und die grundlegenden Untersuchungen werden von diesen Patienten häufig als geringwertig eingeschätzt.

Die aktuellen Empfehlungen für die Nachsorge des kutanen Melanoms unterscheiden sich in den verschiedenen Ländern und sind von der Meinung nationaler Experten bzw. deren Erfahrung geprägt. Bis dato wurden technisch aufwendige und damit kostenintensive Methoden der Nachsorge beim malignen Melanom routinemäßig eingesetzt. Entsprechend kontrovers geführte Diskussionen zu deren Sinnhaftigkeit reichen von maximalem technischem und kostenmäßigem Aufwand bis zur bloßen klinischen Untersuchung. Deutsche Leitlinien von 1994 empfehlen die körperliche Untersuchung, Ultraschall des Abdomens, Thorax-Röntgenbild und Ultraschall der Lymphknoten sowie Bluttests (Orfanos et al., 1994). Apparative technische Untersuchungen (Computertomographie, Kernspinnuntersuchung, Knochenszintigraphie und PET-Scans) sind danach speziellen Fragestellungen mit Verdacht auf progressives Tumorleiden vorbehalten.

Einige wenige Studien befassten sich mit der Beziehung zwischen den durchgeführten Untersuchungen und den detektierten Metastasen. Bis zu 11% (in der Düsseldorfer Studie 10.6%) der Metastasen wurden durch Röntgen-Thorax und Abdomen-Sonographie bei Patienten mit Melanomen  $> 1.7$  mm primärer Eindringtiefe detektiert, wobei die verschiedenen Studien ähnliche Ergebnisse lieferten (Weiss et al., 1995; Mooney et al., 1997; Buchholz et al., 1998). Für den diagnostischen Einsatz war der Tumormarker S100B erst ab Stadium IIB (Tumordicke  $> 4$  mm) aussagekräftig (Juergensen et al., 2001). Zur Rezidivfrüherkennung wird dieser zusammen mit LDH nur im klinischen Stadium IIIB und Stadium IV empfohlen.<sup>2</sup> Beide Marker werden von Experten jedoch kontrovers diskutiert. In einer aktuellen Untersuchung zur Routinenachsorge wurde an 224 Patienten gezeigt, dass Thorax-Röntgenaufnahmen und die Serum LDH-Bestimmung zur Metastasenerkennung nicht geeignet waren, da sie eine niedrige Sensitivität und Spezifität besaßen (Wang et al., 2004). Auch Blutanalysen konnten in dieser Studie nur 2 (3.5%) der 57 Metastasen nachweisen.

Zwei weitere Studien im Stadium I und II bestätigen unsere Daten, dass die körperliche Untersuchung und die Lymphknotenultraschalluntersuchung die effizientesten Methoden aller Staging-Untersuchungen darstellen (Buchholz et al., 1998; Hofmann et al., 2002). Auch im Stadium

---

<sup>2</sup>Tumormarker-Leitlinien Juni 2001, 3. Auflage, Klinikum Rechts der Isar

III waren die körperliche Untersuchung und die Lymphknotenultraschalluntersuchung die vorrangigsten Methoden der Metastasenentdeckung. Standardblutuntersuchungen konnten im Stadium I keine Metastase identifizieren. Auch im Stadium II konnten durch Blutuntersuchungen nur in 2.2% und im Stadium III nur in 3.9% Metastasen aufgespürt werden. Die Blutuntersuchung war insgesamt zur Früherkennung ineffektiv und verursachte hohe Kosten.

Weniger intensive Nachsorgepläne werden von der British Society of Dermatology, dem National Health and Medical Research Council Australien, dem National Comprehensive Cancer Network Spanien und der American Academy of Dermatology empfohlen [9-13].

### **5.3 Kosten-Nutzen-Analyse**

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt finden sich nur wenige Studien zur Nachsorge des Melanoms, die eine Beziehung zwischen kosteneffektivem Handeln und der Vermeidung unnötiger Kosten durch die Maximalmedizin herstellen (Basseres et al., 1995; Tsao et al., 1998; Hofmann et al., 2002).

In einer französischen Studie wurden die Follow-Up-Untersuchungen von 528 Patienten mit Stadium I-Melanom analysiert, die über 10 Jahre neben der klinischen Untersuchung 2 x/Jahr je eine Röntgen-Thorax- und Abdomen-Ultraschalluntersuchung erhielten (Basseres et al., 1995). In dieser Studie wurden jeweils 6 Fernmetastasen durch die Röntgen-Thoraxuntersuchung bzw. die Abdomen-Sonographie entdeckt, während CT-Untersuchungen und Bluttests keine einzige Metastase detektieren halfen. Die Kosten, eine Metastase durch klinische Untersuchung im Stadium I zu entdecken, beliefen sich auf 1400 €, bzw. für Thorax-Röntgen 13.600 €, Abdomen-Ultraschall 28.000 € und für CT-Untersuchungen 50.400 € (Basseres et al., 1995). Diese Daten zeigen eine große Diskrepanz zwischen der Kosteneffektivität klinischer Untersuchungen und den radiologischen Tests in der Nachsorge des Stadium I-Melanoms. 96% aller Metastasen, die einer chirurgischen Therapie zugänglich waren, wurden durch einfache klinische Untersuchung festgestellt. CT-Untersuchungen und Bluttests waren nutzlos, während Röntgen-Thorax und Ultraschall des Abdomens eine geringe Kosten-Nutzen-Effektivität aufwiesen (Basseres et al., 1995). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass im Stadium I nur die klinische Untersuchung als kosteneffektiv angesehen werden kann (Basseres et al., 1995).

Zwei weitere Studien kamen zu ähnlichen Schlussfolgerungen (Buchholz et al., 1998; Hofmann et al., 2002). Während sich in diesen Untersuchungen Metastasen in einer Frequenz von 4% (körperliche Untersuchung) bzw. 7% für Röntgen-Thoraxuntersuchungen



diagnostizieren ließen, wurden hierdurch 3600 € bzw. 21.900 € Kosten verursacht (Buchholz et al., 1998; Hofmann et al., 2002). Obwohl die Kosten für die körperliche Untersuchung in der Summe hoch waren, verursachten sie pro detektierter Metastase die geringsten Kosten (Buchholz et al., 1998; Hofmann et al., 2002).

Auch in der Düsseldorfer Untersuchung zeigten sich die klinische Untersuchung und die Lymphknotenultraschalluntersuchung als die effizientesten Methoden in der Detektion von Metastasen des malignen Melanoms. Außerdem sind diese Methoden für den Patienten gänzlich ungefährlich. Die klinische Untersuchung war mit 7167 € am kostengünstigsten, gefolgt von der Lymphknotenultraschalluntersuchung (9118 €) und der Röntgen-Thorax-Untersuchung (37.089 €). Im Stadium II bzw. III wurden die bildgebenden Maßnahmen zunehmend kosteffektiver und medizinisch aussagekräftiger. Die Röntgen-Thorax- und abdomensonographischen Untersuchungen waren in den Stadien I und II ineffizient. Im Stadium III besaßen diese Maßnahmen diagnostische Bedeutung. Die aufwendigen bildgebenden Untersuchungen (Computertomographie, Kernspintuntersuchung, Knochenszintigraphie) zeigten im Stadium II und III zunehmende Bedeutung in der Diagnostik von Melanommetastasen und sind daher unverzichtbar. Das wesentlichste Ergebnis dieser Analyse ist jedoch die Tatsache, dass die Laboruntersuchungen für die Aufdeckung von Metastasen in den Stadien I-III nicht effektiv und deshalb verzichtbar sind bzw. auf ein Mindestmaß (z.B. im Stadium III) reduziert werden müssen. Dies ist um so wichtiger, da entsprechende Evidenz-basierte Daten hierfür vorliegen (Juergensen et al., 2001) bzw. gegenwärtig publiziert werden.<sup>3</sup>

Eine auf diesen neuen Fakten beruhende Kalkulation der reduzierten Nachsorge wurde für das Düsseldorfer Melanom-Kollektiv in der vorliegenden Arbeit angestellt. Hieraus ergab sich, dass die Kosten im Stadium I pro Patient von 399 € auf 172 € im Jahr gesenkt werden könnten, ohne dass dadurch - wie weiter oben ausgeführt - eine schlechtere Versorgungsqualität zu befürchten wäre. Da sich in diesem frühen Stadium I 76% der Patienten des Düsseldorfer Kollektivs befanden, ergäbe sich hierdurch eine Kostenersparnis von 101.802 €/anno.

Im Zusammenhang mit der Tatsache, dass das Überleben nicht von der Art der technischen Nachsorgeuntersuchungen abhängt (Tsao et al., 1998; Hofmann et al., 2002), ist nur wenig Rechtfertigung für solch große Kostenverursacher aufzubringen. Aufgrund der hohen Kosten/Nutzen-Ratio wurde die Häufigkeit der Röntgen-Thoraxuntersuchungen in verschiedenen Empfehlungen einiger amerikanischer Zentren innerhalb der ersten zwei Jahre

---

<sup>3</sup> Hengge, Wallerand, et al., J DDG 2007

auf 2x jährlich reduziert und die Blutanalysen komplett aus dem Routine Follow-Up gestrichen (Poo-Hwu et al., 1999). Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass aus der Reduktion der apparativen Nachsorge kein Verlust der Sensitivität oder Spezifität resultierte, wobei eine stadienspezifische Analyse nicht erfolgte (Tsao et al., 1998). Auch zeigten Studien an anderen Tumorentitäten, z.B. nicht-kleinzelliges Bronchial-Karzinom (GIVIO Investigators, 1994; Virgo et al., 1995; Rosen et al., 1998), kolorektales Karzinom (Kievit, 2002) und Brustkrebs (Smith et al., 1999), dass eine Verringerung der Nachsorgefrequenz bzw. eine Reduktion des apparativen Aufwandes nicht mit einer verschlechterten Prognose einhergingen.

Eine weitere Arbeit zur Detektion asymptomatischer pulmonaler Metastasen bei primärem Melanom durch intensives Röntgen-Thorax-Screenings ist in diesem Zusammenhang interessant (Mooney et al., 1997). Durch die regelmäßige Röntgen-Thoraxuntersuchung wurden 5-6% aller untersuchten Metastasen detektiert. Die Autoren nahmen an, dass nur Patienten mit Lungemetastasen nach chirurgischer Therapie, nicht jedoch nach Chemotherapie, einen Vorteil vom Screeningprogramm hatten. Dieser Überlebensvorteil wurde aufgrund retrospektiver, unkontrollierter Studien mit bis zu 15 Monaten angenommen. Bei Patienten ohne regelmäßiges Screening wurde die Metastase erst dann diagnostiziert, wenn diese symptomatisch wurde (fortschreitende metastatische Erkrankung mit einem mittleren Überleben von 7 Monaten) (Mooney et al., 1997). In dieser Studie wurden die Nettokosten als Summe der Kosten für Thorax-Röntgenaufnahmen, regulärem Follow-Up und den Kosten durch chirurgische Behandlung der Lungenmetastasen auf der Basis von 1996 kalkuliert. Der Nettobenefit wurde als möglicher Gewinn an Qualität-adjustierten Lebensjahren (QALY) bzw. nicht Qualität-adjustierten Lebensjahren (NQALY) infolge der chirurgischen Behandlung angegeben. Für einen repräsentativen Beispielfall wurden die Screeningkosten pro QALY mit 165.000 \$ bzw. 150.000 \$ pro NQALY berechnet. Der Vergleich zwischen Patienten mit detektierten, asymptomatischen Lungenmetastasen (Thorax-Röntgenbild), die einer chirurgischen Behandlung unterzogen wurden, mit nicht chirurgisch behandelten Patienten zeigte in dieser Studie jedoch keinen statistischen Überlebensvorteil. Die chirurgisch behandelten Patienten hatten ein mittleres Überleben von 20 Monaten, verglichen mit 12 Monaten für nicht-chirurgisch behandelte Patienten.

In ähnlicher Weise zeigte kürzlich eine Metaanalyse, dass kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen asymptomatischen vs. symptomatischen Melanompatienten im Stadium IV besteht (McKenna et al, 2004).

#### **5.4 Empfehlung zur patientenzentrierten, ökonomischen Nachsorge des Melanoms**

Aufbauend auf den aktuellen Daten zum Verlauf der Melanomerkrankung, der Bedeutung der Erkennung von Rezidiven/Metastasen und den gesundheitsökonomischen Konditionen kann eine neue Empfehlung für die ökonomische und patientenzentrierte Nachsorge gegeben werden (Tabelle 12). Für alle Patienten bzw. deren Partner sollte eine intensive Schulung zur Selbstuntersuchung durchgeführt werden, da zum einen die Quote der durch Patienten entdeckten Rezidive/Metastasen mit etwa 30% relativ hoch ist und sich Patienten zum anderen auch regelmäßig während der strukturierten Nachsorgeintervalle selbst untersuchen können (Poo-Hwu et al., 1999; Garbe et al., 2003).

In dieser Empfehlung stellen die klinische Untersuchung sowie die Lymphknotenultraschalluntersuchung die Fundamente der Nachsorge des malignen Melanoms der Stadien I-IIA dar. Röntgen-Thorax-Untersuchungen, Abdomen-Sonographie sowie die Blutanalysen wurden aus der Nachsorge im Stadium I gestrichen. Ebenso wurden die Röntgen-Thorax-Untersuchung und die Abdomen-Sonographie im Stadium II auf 1x/Jahr reduziert. Aufgrund dieser Maßnahmen könnten die Kosten für die 5-Jahres Nachsorge im Stadium I von 1611.65 € auf 198.20 € (Stadium IA) bzw. 859.65 € (Stadium IB) gesenkt werden (Tabelle 12). Im Stadium II ergab sich eine Kostensituation von 1999.20 € vorher vs. 859.65 € (Stadium IIA) bzw. 2255.40 € (Stadium IIB) nach der neuen Empfehlung. Im Düsseldorfer Kollektiv ließe sich eine Ersparnis von 101.802 € pro Jahr im Rahmen der 5-jährigen Nachsorge erzielen (Tabelle 13). Die Gesamtersparnis für das 5-Jahres-Programm betrüge 506.280 €. Eine nach diesen Gesichtspunkten neu strukturierte Nachsorge wird in der Düsseldorfer Hautklinik seit Anfang 2005 umgesetzt.

#### **5.5 Gesundheitspolitische Dimension**

Eine vernünftige Auseinandersetzung mit dem Thema verlangt die Etablierung von standardisierten Nachsorgeprotokollen, die verursachte Kosten gegenüber dem medizinischen Nutzen und dem Wohl des Patienten abwägen. Die Bedeutung für Kosten-Nutzen- oder Kosteneffektivitätsanalysen medizinischer Interventionen haben aufgrund der fortgeschrittenen technologischen Möglichkeiten und des gewachsenen Kostendrucks zunehmende Bedeutung erlangt. Die Schwierigkeit einer realistischen Kosten-Nutzen-Abschätzung vieler Nachsorgeschemata wurde zusätzlich durch das Fehlen von Sensitivitäts- und Spezifitätsdaten für die einzelnen klinischen und apparativen Prozeduren kompliziert. Da

nicht für jede ungeklärte medizinische Fragestellung eine randomisierte Studie durchgeführt werden kann, sind klinisch tätige Ärzte gezwungen, Entscheidungen unter Abwägung aller Gesichtspunkte, jedoch mit einem gewissen Maß an Unsicherheit, zu treffen. In diesem Szenario stellen entsprechende Modelle wichtige Entscheidungshilfen dar. Das Modell zur Bedeutung der routinemäßigen Thorax-Röntgenuntersuchung von Mooney hat gezeigt, dass signifikante Einsparungen durch Reduktion der Screeninghäufigkeit zu einer deutlichen Ersparnis führen, ohne notwendigerweise die medizinische Versorgungsqualität und das Outcome der Patienten zu verschlechtern.

Die Empfehlungen einer Expertenkommission zur Durchführung von Kosteneffektivitätsanalysen unter Leitung des US Public Health Service sind für Gesundheitsstrategen wichtig, um eine effiziente Nutzung der Ressourcen zu gewährleisten (Weinstein et al., 1996). Das zitierte Expertenpanel definierte die Nettoausgaben durch die Nettoverbesserung der Gesundheit (gemessen als gesundheitsbezogene Lebensqualität) als Maßzahl. Kosteneffektivitätsanalysen sollen den Entscheidungsträgern die Entscheidung zwischen sich gegenseitig ausschließenden, aber wirkungsvollen Programmen im Zeitalter der Budgetzwänge erleichtern.

Eine diesbezügliche Studie zu den volkswirtschaftlichen Kosten der Behandlung des Melanoms in den USA aus dem Jahr 1997 zeigte, dass jeweils etwa 6% (ungefähr 30 Millionen \$) der jährlichen Ausgaben von 563 Millionen \$ für die Therapie und die Nachsorge des malignen Melanoms im Stadium I und II ausgegeben wurden (Tsao et al., 1998). Die Gesamtkosten des bislang praktizierten Screeningprogramms für alle gegenwärtigen und zukünftigen Patienten mit Melanom würde innerhalb der nächsten 20 Jahre auf der Basis von 1996 447 Millionen \$ verschlingen (Tsao et al., 1998). Eine Ersparnis von etwa 250 Millionen \$ ließe sich in der Nachsorge erzielen, wenn ein weniger intensives Screening mit 1 x jährlichem Thorax-Röntgen und einer 50%-igen Reduktion der Detektion asymptomatischer Lungenmetastasen in den Jahren 1-5 in Kauf genommen würde (Mooney et al., 1997).

Neben diesen Maßnahmen sind Konsensuskonferenzen und Leitlinien zur Vereinheitlichung und Qualitätsverbesserung erfolgreich, wie eine französische Studie zur Nachsorge von Patienten im Stadium I gezeigt hat; außerdem ließen sich durch die Vereinheitlichung die Kosten senken (Bafounta et al., 1999).

Die durch das GMG bedingten Veränderungen bedingen seitens der Universitätsklinik eine deutliche Verschmälerung der in der wichtigen Indikation „Melanom“ erwirtschafteten Erlöse

Zu berücksichtigen ist ferner, dass die aus den überlasteten Hochschulambulanzen erwirtschafteten Erlöse für die Bereitstellung und Entlohnung des benötigten Ambulanzpersonals (Ärzte und Schwestern) schon jetzt nicht ausreichen. Dies wurde im Bericht zur Lage der Hochschulambulanzen vom Gesundheitsberater der Gesundheitsministerin, Herrn Professor Lauterbach, festgestellt.<sup>4</sup> Eine Lösung für das jetzt nochmals zunehmende Problem der Unterdeckung ist bislang nicht erfolgt.

Deshalb erscheint die Umsetzung der aufgezeigten Maßnahmen in Zeiten begrenzter Ressourcen nicht nur ökonomisch angezeigt, sondern - wie oben dargelegt - auch medizinisch geboten. Die dargestellten Empfehlungen haben Eingang in die Leitlinien zur Nachsorge des malignen Melanoms der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft gefunden und werden in Kürze publiziert. Durch die bundesweite Umsetzung dieser dann gültigen Leitlinien lässt sich ein Vielfaches der dargestellten Einsparungen für die Versichertengemeinschaft realisieren.

---

<sup>4</sup> Lauterbach, Schwartz, Potthoff et al. Bestandsaufnahme der Rolle von Ambulanzen der Hochschulkliniken in Forschung, Lehre und Versorgung an ausgewählten Standorten. Asgard-Verlag, ISBN 3-537-27000-3

## **6. Zusammenfassung**

**In unterschiedlichen Ländern (z.B. Vereinigten Königreich, Australien, Spanien, USA und Deutschland) bestehen erhebliche Differenzen in Ausmaß und Häufigkeit von Nachsorgeuntersuchungen bei Melanompatienten. Angesichts der ökonomischen Begrenzungen der Gesundheitssysteme in Deutschland und anderen westlichen Ländern sollten nur kosteneffiziente Maßnahmen mit belegter Effizienz eingesetzt werden.**

**Vor diesem Hintergrund verglichen wir die klinischen und ökonomischen Aspekte der Nachsorge bei Melanompatienten in der Düsseldorfer Kohorte von 526 Patienten (Stadium I - III) im Verlauf eines 5-jährigen Nachsorgezeitraums mit einem reduzierten Nachsorgeschema, das auf den gegenwärtigen Empfehlungen des AJCC/UICC 2002 und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft beruht. Als Parameter dienten die Häufigkeit der Entdeckung von Metastasen, die dazu notwendigen effektivsten Nachweisverfahren und die Kosten je entdeckter Metastase**

**Im Rahmen der strukturierten Nachsorge wurden 57 Rezidive in den Stadien I-III entdeckt. Körperliche Untersuchung und Lymphknoten-Ultraschall waren in allen Stadien die einzigen kosteneffizienten Verfahren. Laboruntersuchungen erwiesen sich allgemein als nicht kosteneffizient. Durch die Einführung einer reduzierten und dennoch medizinisch adäquaten Nachsorge mit Reduktion von Thorax-Röntgenaufnahmen sowie abdominellem Ultraschall und Elimination von Blutuntersuchungen in den Frühstadien konnten in einer Universitätsklinik Einsparungen von über 100.000 € jährlich erzielt werden.**

**Die Einführung einer reduzierten Nachsorge bei Melanompatienten scheint deshalb nicht nur medizinisch gerechtfertigt, sondern auch ökonomisch erforderlich zu sein, um eine patientenzentrierte, medizinisch sinnvolle Nachsorge zu gewährleisten.**

## Literaturverzeichnis

- Bafounta ML, Beauchet A, Poisson-Salomon AS, Saiag P. Impact of French consensus conference concerning the follow-up of patients surgically treated for stage I melanoma among French dermatologists and oncologists. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:795-800.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A Jr, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-3648.
- Basseres N, Grob JJ, Richard MA, Thirion X, Zarour H, Noe C, Collet-Vilette AM, Lota I, Bonerandi JJ. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 1995;191:199-203.
- Bastien M, Tessier MH, Legoux B, Litoux P, Bureau B, Dreno B. Usefulness of paraclinical follow-up in stage I melanoma. *Arch Dermatol.* 1997;133:1462-1463.
- Buchholz TA, Walden TL, Prestidge BR. Cost-effectiveness of posttreatment surveillance after radiation therapy for early stage seminoma. *Cancer.* 1998;82:1126-1133.
- Cameron DA et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma – the Scottish study. *Br J Cancer* 2001;84:1146-1149
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft „Malignes Melanom“. AWMF online, February 2005. <http://awmf.org/II/032-024.htm> [accessed January, 23, 2007].
- Dobrovsky A, Menzies SW. Enhanced survival in patients with multiple primary melanoma. *Arch Dermatol* 2003;139:1013-1018.
- Eggermont AMM. Nachbeobachtung von Patienten mit einem Melanom im Stadium I nach Exzision des Primärtumors: einfach und effizient. *Onkologe* 1996;2:476-480.
- Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the central malignant melanoma registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994;102:695-699.

- Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, et al. Primary cutaneous melanoma: Identification of prognostic groups in 5093 patients and estimation of individual prognosis. *Cancer* 1995;75:2484-2491.
- Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, Schlagenhauß B, Meier F, Schittek B, Blaheta HJ, Blum A, Rassner G. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 2003;21:520-529.
- GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1994;271:1587-1592.
- Grob JJ et al. Randomised trial of interferon alpha-2b as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *Lancet* 1998;351:1905-1910
- Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D. Primary staging and follow-up in melanoma patients--monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 2002;87:151-157.
- Juergensen A, Holzapfel U, Hein R, Stolz W, Buettner R, Bosserhoff A. Comparison of two prognostic markers for malignant melanoma: MIA and S100 beta. *Tumour Biol* 2001;22:54-58.
- Kaufmann R, Proebstle T, Sterry W. Malignes Melanom. In: Zeller WJ, zur Hausen H (Hrsg) *Onkologie*. Ecomed, Erlangen, 1995
- Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat. *Eur J Cancer* 2002;38:986-999.
- Koh HK. Cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1991;325: 171-182.
- Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Garbe C. Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the german dermatological society. *J Clin Oncol* 2004;22:3660-3667.
- Levy E, Silverman MK, Vossaert KA, Kopf AW, Bart RS, Golomb FM, Levenstein MJ. Late recurrences of malignant melanoma: a report of five cases, a review of the literature and a study of associated factors. *Melanoma Res* 1991;1:63-67.
- Marks R, Kopf AW. Cancer of the skin in the next century. In *J Dermatol* 1995;34: 445-447 .
- Martini L, Brandani P, Chiarugi C, Reali UM. First recurrence analysis of 840 cutaneous melanomas: a proposal for a follow-up schedule. *Tumori* 1994;80:188-197.



- McCarthy WH, Shaw HM, Thompson JF, Milton GW. Time and frequency of recurrence of cutaneous stage I malignant melanoma with guidelines for follow-up study. *Surg Gynecol Obstet* 1988;166:497-502.
- McKenna DB, Lee RJ, Prescott RJ, Doherty VR. A retrospective observational study of primary cutaneous malignant melanoma patients treated with excision only compared with excision biopsy followed by wider local excision. *Br J Dermatol* 2004;150:523-530.
- Mooney MM, Mettlin C, Michalek AM, Petrelli NJ, Kraybill WG. Life-long screening of patients with intermediate-thickness cutaneous melanoma for asymptomatic pulmonary recurrences: a cost-effectiveness analysis. *Cancer* 1997;80:1052-1064.
- National Comprehensive Cancer network (NCCN): Melanoma- guias de tratamiento para los pacientes. 2005: 1–52.  
[www.nccn.org/patients/patient\\_gls/spanish/pdf/NCCN\\_melanoma.pdf](http://www.nccn.org/patients/patient_gls/spanish/pdf/NCCN_melanoma.pdf)
- National Health and Medical Research Council Australia: Clinical practice guidelines – the management of cutaneous melanoma. 1999: 1–85.  
[www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp68syn.htm](http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp68syn.htm)
- Orfanos CE, Jung HG, Rassner G, Wolff HH, Garbe C. Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des Malignen Melanoms der Haut - Stand 1993/94. *Hautarzt* 1994;45:285-291.
- Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zeltermann D, Hu GL, Brown J, Fischer D, Bologna J, Buzaid AC. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. *Cancer* 1999;86:2252-2258.
- Rigel DS. Malignant melanoma: perspectives on incidence and its effects on awareness, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin* 1996;46:195-198.
- Roberts DL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH, Newton Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore ME, Hall PN, Kirkham N; British Association of Dermatologists; Melanoma Study Group. U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002; 146: 7–17.
- Roller E. Epidemiologische Untersuchungen an 202 Melanomen. (Inauguraldissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades, Universität Düsseldorf), 2003.
- Romero JB, Stefanato CM, Kopf AW, Bart RS. Follow-up recommendations for patients with stage I malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:175-178.
- Rosen M, Chan L, Beart RW Jr, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1116-1126.

- Sack H. Strahlentherapie des malignen Melanoms. *Onkologie* 1996;2: 473-475.
- Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG 3<sup>rd</sup>, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:1080-1082.
- Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, Farmer ER, Grichnik JM, Halpern AC, Ho V, Holloway V, Hood AF, Johnson TM, Lowery BJ. Guidelines/Outcomes Committee. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 579–586.
- Tsao H, Rogers GS, Sober AJ. An estimate of the annual direct cost of treating cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:669-680.
- UICC. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 4. Aufl. (Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B, Wagner G, Hrsg.) Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1987.
- UICC. TNM Classification of malignant tumours. 5th ed. (Sobin LH, Wittekind C, eds.) John Wiley & Sons, New York, 1997.
- Virgo KS, McKirgan LW, Caputo MC, Mahurin DM, Chao LC, Caputo NA, Naunheim KS, Flye MW, Gillespie KN, Johnson FE. Post-treatment management options for patients with lung cancer. *Ann Surg* 1995;222:700-710.
- Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, Redman BG, Sondak VK, Schwartz JL. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:399-405.
- Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996;276:1253-1258.
- Weiss M, Loprinzi CL, Creagan ET, Dalton RJ, Novotny P, O'Fallon JR. Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. *JAMA* 1995;274:1703-1705

## **Tabellarischer Lebenslauf**

### **PERSÖNLICHE DATEN**

Name: Andrea Wallerand, geb. Brand  
 Geburtsort: Düsseldorf  
 Geburtsdatum: 01.04.1968  
 Staatsangehörigkeit: deutsch  
 Familienstand: verheiratet, 1 Tochter

### **SCHULAUSBILDUNG**

1974 – 1978 Gemeinschaftsgrundschule Neustrelitzerstraße, Düsseldorf  
 1978 – 1987 Annette-von-Droste-Hülshoff-Gymnasium, Düsseldorf

### **STUDIUM**

10/1987 – 05/1994 Studium der Humanmedizin, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

### **BERUFLICHER WERDEGANG**

09/1994 – 03/1996 **Ärztin im Praktikum**, Abteilung für Gefäßchirurgie, Prof. Dr. J. Mulch, Städt. Kliniken der Landeshauptstadt–Krankenhaus Gerresheim  
 03/1996 – 05/1999 **Assistenzärztin**, Abteilung für Gefäßchirurgie, Prof. Dr. J. Mulch, Städt. Kliniken der Landeshauptstadt–Krankenhaus Gerresheim  
 10/1999 – 11/2003 **Assistenzärztin**, Dermatologische Klinik, Prof. Dr. S.W. Wassilew, Klinikum Krefeld  
 11/2003 Facharztanerkennung Haut- und Geschlechtskrankheiten  
 09/2004 Niederlassung als Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Düsseldorf