

Aus der Klinik für Dermatologie und Phlebologie  
Vivantes Klinikum im Friedrichshain  
akademisches Lehrkrankenhaus der medizinischen Fakultät der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

**Care of melanoma patients during the first wave of the COVID-19 pandemic in Berlin: the Mela-COVID survey**

**Versorgung von Melanom-Patienten während der ersten Welle der COVID-19-Pandemie in Berlin: die Mela-COVID Patientenbefragung**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Miriam Morgenstern, geb. Teuscher  
aus Berlin

Datum der Promotion: 23.03.2024

# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Zusammenfassung.....	8
Abstract.....	10
1. Einleitung.....	12
1.1 Das maligne Melanom.....	12
1.1.1 Epidemiologie.....	12
1.1.2 Früherkennung.....	12
1.1.3 Klinisches Bild.....	13
1.1.4 Stadieneinteilung.....	14
1.1.5 Tumormarker.....	18
1.1.6 Therapierelevante Mutationen.....	18
1.2 Therapie des malignen Melanoms.....	19
1.2.1 Operative Therapie.....	19
1.2.2 Medikamentöse Therapie.....	19
1.2.3 Radiotherapie.....	23
1.2.4 Klinische Studien.....	24
1.2.5. Prognose.....	24
1.2.6 Nachsorge.....	25
1.3 Die COVID-19-Pandemie und ihr Einfluss auf Patienten mit Krebserkrankungen.....	26
1.3.1 Die COVID-19-Pandemie: Epidemiologie.....	26
1.3.2 COVID-19: Krankheitsbild.....	28
1.3.3 COVID-19-Schutzmaßnahmen, Testungen und Impfungen.....	29
1.3.4 Einfluss der COVID-19-Pandemie auf Patienten mit Tumorerkrankungen.....	30
1.4 Ziel der Studie.....	31
2. Methodik.....	32
2.1 Studienpopulation.....	32
2.2 Fragebögen.....	32

2.3 Statistik.....	35
3. Ergebnisse .....	37
3.1 Soziodemographische Charakteristika .....	37
3.2 Charakteristika der Melanom-Erkrankungen .....	37
3.3 Komorbiditäten .....	39
3.4 Beeinträchtigungen durch die COVID-19-Pandemie .....	41
3.5 Therapieänderungen infolge der COVID-19-Pandemie.....	42
3.6 Verpasste Arzttermine .....	42
3.7 Wunsch nach Telemedizin .....	47
4. Diskussion.....	48
4.1. Versorgung von MM-Patienten während der COVID-Pandemie in Deutschland und weltweit .....	48
4.1.1 Empfehlungen zur MM-Diagnostik, Therapie und Nachsorge unter Pandemie-Bedingungen.....	49
4.2 Einfluss der MM-Therapie auf COVID-19-Erkrankungen .....	50
4.3 Pandemie-bedingte Therapieänderungen in der Studienkohorte .....	52
4.4 Pandemie-bedingt verpasste Arzttermine: Einflussfaktoren und Ursachen .....	53
4.5 Schutzmaßnahmen zur Prävention nosokomialer SARS-CoV-2-Infektionen .....	55
4.6 Telemedizinische Versorgung .....	56
4.7 Limitationen der Studie.....	56
4.8 Aktuelle Entwicklungen und Ausblick .....	57
4.9 Fazit .....	59
5. Literaturverzeichnis.....	60
6. Anhang .....	73
6.1 Anhang 1: Ethikvotum vom 04.05.2020.....	73
6.2 Anhang 2: Patienteninformation .....	75
6.3 Anhang 3: Einwilligungserklärung .....	80
6.4 Anhang 4: Patientenfragebogen.....	82
6.5 Anhang 5: ärztlicher Dokumentationsbogen.....	93
Eidesstattliche Versicherung .....	100
Anteilerklärung an der ausgewählten Publikation .....	102

Auszug aus der Journal Summary List .....	104
Druckexemplar der ausgewählten Publikation.....	106
Lebenslauf .....	115
Publikationsliste.....	117
Danksagung .....	118

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> ABCDE-Regel zur Beurteilung von pigmentierten Hautveränderungen. ....	13
<b>Tabelle 2:</b> T-Klassifikation des MM. ....	15
<b>Tabelle 3:</b> N-Klassifikation. ....	16
<b>Tabelle 4:</b> M-Klassifikation. ....	17
<b>Tabelle 5:</b> Stadieneinteilung des MM nach AJCC 2017 .....	18
<b>Tabelle 6:</b> Nachsorgeschema für MM gemäß S3-Leitlinien .....	25
<b>Tabelle 7:</b> Aktuelle Therapie und Therapieerfahrung der Kohorte .....	38

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> COVID-19-Fälle/Tag nach Meldedatum und Todesfälle in Deutschland 2020 und 2021.....	27
<b>Abbildung 2:</b> Besorgnis über die Melanom-Erkrankung in der gesamten Kohorte und in Subgruppen, die Arzttermine verpassten oder nicht.....	39
<b>Abbildung 3:</b> Häufigkeit von Komorbiditäten in der Kohorte.....	40
<b>Abbildung 4:</b> Besorgnis über COVID-19 in der gesamten Kohorte und in Subgruppen, die Arzttermine verpassten oder nicht. ....	41
<b>Abbildung 5:</b> Gründe für Patienten- und Versorger-veranlasste Stornierungen von Arztterminen im Zusammenhang mit dem MM. ....	44
<b>Abbildung 6:</b> Signifikante Einflussfaktoren auf verpasste Arzttermine .....	45
<b>Abbildung 7:</b> Interesse an Telemedizin während der Pandemie.....	47

## Abkürzungsverzeichnis

ADF	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung
ADOReg	Register der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AE	adverse event
BRAF/MEKi	BRAF- und MEK-Inhibitoren
CCRN	COVID and Cancer Research Networks
CMMR	Central Malignant Melanoma Registry
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-antigen
DTIC	Dacarbazin
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimension 5 Level
ERK	Extracellular Signal-regulated Kinase
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
HSV-1	Herpes-Simplex-Virus Typ 1
HTZ	Vivantes Hauttumorzentrum
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitoren
LAD	Lymphadenektomie
LDH	Lactatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
MAPK	Mitogen-Activated Protein-Kinase
MEK	Mitogen-Activated Extracellular Signal Regulated Kinase
MHC	Major Histocompatibility Complex
MM	Malignes Melanom
MSS	melanoma-specific survival
MS	Microsoft
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
OR	odds ratio
OS	overall survival

pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD-1	Programmed-Death-1
PFS	progression-free survival
RFS	recurrence-free survival
RKI	Robert Koch-Institut
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
T-VEC	Talimogen laherparepvec
UKCCMP	UK Coronavirus Cancer Monitoring Project
WHO	World Health Organization

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die COVID-19-Pandemie, die ihren Ursprung Ende 2019 in Wuhan, China hatte, hält auch heute noch die Welt in Atem. Patienten mit malignem Melanom sind durch erhöhte Infektionsgefahr und eingebrochene Versorgungsstrukturen besonders von der Pandemie bedroht. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Melanom-Patienten während der ersten Welle der Pandemie in Berlin zu ermitteln.

**Patienten und Methoden:** In einer postalischen Befragungsstudie wurden alle volljährigen einwilligungsfähigen Patienten mit malignem Melanom, die zwischen dem 01.01.2019 und dem 30.06.2020 im Vivantes Hauttumorzentrum mit Standorten in Berlin-Friedrichshain, Neukölln und Spandau versorgt wurden, zu Beeinträchtigungen während der Pandemie befragt. Der Patientenfragebogen enthielt Fragen zu soziodemographischen, Krankheits- und Therapiemerkmalen, Besorgnis wegen COVID-19 und wegen des Melanoms, Pandemiebedingten Änderungen in der Melanom-Therapie und von Melanom-bezogenen Arztterminen und Gründen dafür. Details zur Melanom-Erkrankung und ihrer Therapie wurden in einem ärztlichen Dokumentationsbogen erfasst. Einflussfaktoren auf Terminstornierungen wurden mit deskriptiven Analysen und multivariaten Regressionsmodellen auf Signifikanz geprüft.

**Ergebnisse:** 324 Patienten nahmen an der Studie teil (Rücklaufquote: 41,3%). Die Mehrheit war männlich (57,4%), und das durchschnittliche Alter betrug 67,9 Jahre. 104 Teilnehmer erhielten im Befragungszeitraum eine Melanom-Therapie. Bei vier davon (3,8%) kam es Pandemiebedingt zu Therapieänderungen, von denen zwei Leitlinien zur onkologischen Versorgung unter Pandemie-Bedingungen entsprachen und eine auf Wunsch der Patientin geschah. 48 Teilnehmer (14,8%) verpassten Arzttermine, hauptsächlich auf eigenen Wunsch (81,3%) aufgrund von Besorgnis über eine SARS-CoV-2-Infektion (68,8%). Am häufigsten bestand Angst vor Ansteckung bei anderen Patienten (54,2%), gefolgt von Angst, sich auf dem Weg zum Termin (25,0%) oder beim medizinischen Personal (20,9%) anzustecken. Patienten mit aktueller Therapie verpassten ihre Termine seltener als andere (OR=0,208, p=0,003). Bei Patienten mit ziemlich großer oder sehr großer Besorgnis über COVID-19 (OR=6,806, p=0,034; OR=10,097, p=0,038), SARS-CoV-2-Infektionen im

näheren Bekanntenkreis (OR=4,251, p=0,026), Angststörungen (OR=5,465, p=0,016) und einem Melanom im Stadium IV (OR=3,108, p=0,048) waren Terminstornierungen dagegen häufiger.

**Schlussfolgerung:** Während der ersten Welle der Pandemie waren Therapieänderungen selten und der Prozentsatz von Terminstornierungen eher gering. Bei der überwiegenden Zahl der Patienten konnte eine leitliniengerechte Melanom-Versorgung fortgesetzt werden. Terminabsagen erfolgten größtenteils auf Patientenwunsch. Patienten mit großer Besorgnis über COVID-19 und mit Angststörung waren besonders gefährdet, Termine zu verpassen und ihre Melanom-Versorgung aufgrund der Pandemie zu vernachlässigen.

## Abstract

**Background:** The COVID-19 pandemic which had its origin in Wuhan, China at the end of 2019, is continuing to keep the world holding its breath. Patients with malignant melanoma are particularly threatened by the pandemic due to an increased risk of infection and collapsing health care structures. The aim of this study was to evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on diagnostics, treatment and follow-up of melanoma patients during the first wave of the pandemic in Berlin.

**Patients and methods:** In a postal survey, all adults with malignant melanoma who were capable of giving written informed consent and who received medical care between 01.01.2019 and 30.06.2020 at the Vivantes Hauttumorzentrum with locations in Berlin-Friedrichshain, Neukölln and Spandau were asked about impairment due to the pandemic. The patient questionnaire contained questions about sociodemographic, disease and treatment characteristics, concern about COVID-19 and about melanoma, pandemic-related changes in melanoma therapy and melanoma-related appointments and reasons for changes. Details about the melanoma disease and its treatment were recorded on a medical documentation form. Impact factors on appointment cancellations were tested for significance with descriptive analyses and multivariate regression models.

**Results:** 324 patients participated in the study (response rate: 41.3%). The majority was male (57.4%) and the mean age was 67.9 years. 104 participants received a melanoma therapy during the survey period. Four patients (3.8%) experienced pandemic-related treatment changes, two of which were in accordance with guidelines for oncologic care under pandemic conditions and one of which occurred on the patient's request. 48 participants (14.8%) missed appointments, mainly on their own demand (81.3%) due to fear of a SARS-CoV-2 infection (68.8%). Fear of contracting an infection from other patients was most common (54.2%), followed by fear of getting infected during transport (25.0%) or by the medical staff (20.9%). Patients with current treatment missed their appointments less frequently than others (OR=0.208, p=0.003). In patients with high or very high concern about COVID-19 (OR=6.806, p=0.034; OR=10.097, p=0.038), SARS-CoV-2 infections in the close circle of acquaintances (OR=4.251, p=0.026), anxiety disorder (OR=5.456, p=0.016) and melanoma stage IV (OR=3.108, p=0.048), conversely, appointment cancellations were more frequent.

**Conclusion:** During the first wave of the pandemic treatment changes were infrequent and the percentage of appointment cancellations was rather small. Melanoma care in compliance with guidelines could be pursued in the vast majority of patients. Appointment cancellations occurred mainly upon patient's request. Patients with great concern about COVID-19 and with anxiety disorder were particularly at risk of missing appointments and neglecting their melanoma care due to the pandemic.

# 1. Einleitung

## 1.1 Das maligne Melanom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das maligne Melanom (MM) gehört zu den gefährlichsten und aggressivsten Hauttumoren, da es frühzeitig zur lymphogenen und hämatogenen Metastasierung neigt. Risikofaktoren für seine Entstehung sind eine hohe Anzahl an melanozytären Nävi, intermittierend hohe UV-Exposition, Hauttyp I und II, eine positive Eigen- oder Familienanamnese für maligne Melanome und Immunsuppression (1).

Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) zufolge erkrankten im Jahr 2018 in Deutschland 12.010 Männer und 10.880 Frauen an einem MM (2). Das Lebenszeitrisko für ein MM beträgt bei Männern 1,0% und bei Frauen 2,0% (2). Bedingt durch ein verändertes Freizeitverhalten mit vermehrter Sonnenexposition und veränderten Urlaubsgewohnheiten war in den letzten Jahrzehnten ein erheblicher Anstieg in der Inzidenz von MM zu verzeichnen. In der letzten Dekade stieg die Inzidenz bei Männern jährlich um 6,1% und bei Frauen jährlich um 2,8% (3).

Das MM macht etwa 90% aller Hautkrebstode aus (3). Es ist bei Männern für ca. 1,4% und bei Frauen für 1,1% aller Krebstodesfälle verantwortlich (2). Das relative 5-Jahres-Überleben liegt gemittelt über alle Tumorstadien für Männer bei 93% und für Frauen bei 95%. Die relativen 10-Jahres-Überlebensraten betragen 93% bzw. 94% (2). In den letzten Jahren war dank verbesserter Früherkennung und besserer Therapieoptionen in fortgeschrittenen Stadien eine Stagnation der Mortalitätsrate zu verzeichnen (2, 3).

### 1.1.2 Früherkennung

Zur Früherkennung von MM sowie anderen Malignomen und Präkanzerosen der Haut wird ab dem Alter von 35 Jahren alle zwei Jahre ein Hautkrebsscreening empfohlen und als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Bei Vorliegen von Risikofaktoren sollte dieses bereits ab einem Alter von 20 Jahren und je nach Risikoprofil engmaschiger erfolgen (1). Nach Einführung des Hautkrebsscreenings als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen im Jahr 2008 kam es zu einem sprunghaften Anstieg der Inzidenz von MM. Dabei nahm

v.a. die Anzahl dünner Melanome, die dank frühzeitiger Diagnose eine günstige Prognose aufwiesen, zu (1, 2).

### 1.1.3 Klinisches Bild

MM können sowohl *de novo* als auch auf dem Boden eines Nävus entstehen. Eine einfache Regel zur Abgrenzung gegenüber benignen Nävi ist die ABCDE-Regel (Tabelle 1)(1, 4). Mit dieser lassen sich viele, jedoch nicht alle MM erkennen.

**Tabelle 1:** ABCDE-Regel zur Beurteilung von pigmentierten Hautveränderungen (modifiziert nach (1, 4)).

	Nävus	MM
<b>Asymmetrie</b>	symmetrisch	asymmetrisch
<b>Begrenzung</b>	scharf begrenzt	unscharf begrenzt
<b>Color</b>	einfarbig, homogene Färbung, hell- oder mittelbraun	mehrfarbig, unregelmäßige Färbung, dunkelbraun-schwarz
<b>Durchmesser</b>	<5 mm	≥5 mm
<b>Erhabenheit/ Evolution</b>	flach keine Veränderung	erhaben Veränderung

Klinisch und histopathologisch werden verschiedene Formen von Primärmelanomen unterschieden: Am häufigsten in Deutschland ist das superfiziell spreitende Melanom (SSM; ca. 66% aller MM), gefolgt vom nodulären Melanom (ca. 16%), das frühzeitig vertikal in die Tiefe wächst und daher mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist als das SSM. Das Lentigo-maligna-Melanom, das auf chronisch UV-exponierter Haut auftritt, macht ca. 12% aller Fälle aus. In der hellhäutigen Bevölkerung seltener sind akrolentiginöse Melanome (ca. 2%), die insbesondere bei subungualer Lokalisation oft verspätet diagnostiziert werden (5). Weitere seltene Sonderformen sind das amelanotische MM, das Aderhautmelanom, das Schleimhautmelanom und Melanome mit unbekanntem Primarius (4).

#### **1.1.4 Stadieneinteilung**

Die TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung des MM basieren auf der Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017 (Version 8) (Tabellen 2-5) (6). Mit der TNM-Formel werden die Eindringtiefe und Ulzeration des Primärmelanoms (T), Anzahl und Ausmaß von lokoregionären Lymphknoten-, in-Transit- oder Satellitenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M) beschrieben (Tabellen 2-4). In die T-Klassifikation gehen die Eindringtiefe des MM in die Dermis ausgehend vom Stratum granulosum (der sog. Breslow-Index) und das Fehlen oder Vorhandensein einer Ulzeration ein, die bei Primärmelanomen die wichtigsten prognostischen Parameter darstellen. Anhand der TNM-Formel wird die Melanom-Erkrankung in Stadien von I bis IV eingeteilt, wobei Stadium I und II dünnen bzw. dickeren Primärmelanomen, Stadium III lokoregionären Metastasen und Stadium IV Fernmetastasen entspricht (Tabelle 5).

**Tabelle 2:** T-Klassifikation des MM (modifiziert nach (6)).

<b>T</b>	<b>Tumordicke (mm)</b>	<b>Ulzeration</b>
<b>Tx</b>	nicht bestimmbar	keine Angabe
<b>T0</b>	Primärtumor nicht nachweisbar	
<b>Tis</b>	Melanoma in situ	
<b>T1</b>		
<b>T1a</b>	<0,8	nein
<b>T1b</b>	<0,8 0,8-1,0	ja nein/ja
<b>T2</b>		
<b>T2a</b>	>1,0-2,0	nein
<b>T2b</b>	>1,0-2,0	ja
<b>T3</b>		
<b>T3a</b>	>2,0-4,0	nein
<b>T3b</b>	>2,0-4,0	ja
<b>T4</b>		
<b>T4a</b>	>4,0	nein
<b>T4b</b>	>4,0	ja

**Tabelle 3:** N-Klassifikation (modifiziert nach (6)).

<b>N</b>	<b>Anzahl metastatisch befallener LK</b>	<b>In-Transit-/Satellitenmeta- stasen und/ oder Mikro- satelliten-Metastasen</b>
<b>Nx</b>	Regionale LK nicht untersucht (z.B. keine Sentinel-Lymphknotenbiopsie)	nein
<b>N0</b>	Kein regionaler LK-Befall	nein
<b>N1</b>		
<b>N1a</b>	1 klinisch okkulte LK-Metastase	nein
<b>N1b</b>	1 klinisch detektierbare LK-Metastase	nein
<b>N1c</b>	Kein regionaler LK-Befall	ja
<b>N2</b>		
<b>N2a</b>	2-3 klinisch okkulte LK-Metastasen	nein
<b>N2b</b>	2-3, davon $\geq 1$ klinisch detektierbare LK-Metastase	nein
<b>N2c</b>	1 klinisch okkulte oder klinisch detektierbare LK-Metastase	ja
<b>N3</b>		
<b>N3a</b>	$\geq 4$ klinisch okkulte LK-Metastasen	nein
<b>N3b</b>	$\geq 4$ , davon $\geq 1$ klinisch detektierbare LK-Metastase oder beliebig viele verbackene Knoten	nein
<b>N3c</b>	$\geq 2$ klinisch okkulte oder klinisch detektierbare LK-Metastasen und/oder beliebig viele verbackene Knoten	ja

LK: Lymphknoten

**Tabelle 4:** M-Klassifikation (modifiziert nach (6)).

<b>M</b>	<b>Art der Fernmetastasierung</b>	<b>LDH</b>
<b>M0</b>	Kein Nachweis von Fernmetastasen	-
<b>M1</b>	Nachweis von Fernmetastasen	-
<b>M1a</b>	Haut-, Weichteil-, Muskel- und/oder LK-Metastasen jenseits der regionären LK	unbekannt
<b>M1a (0)</b>		normal
<b>M1a (1)</b>		erhöht
<b>M1b</b>	Lungenmetastasen mit/ohne M1a-Metastasierung	unbekannt
<b>M1b (0)</b>		normal
<b>M1b (1)</b>		erhöht
<b>M1c</b>	Viszerale Organmetastasen außerhalb des ZNS mit/ohne M1a-/M1b-Metastasierung	unbekannt
<b>M1c (0)</b>		normal
<b>M1c (1)</b>		erhöht
<b>M1d</b>	ZNS-Metastasen mit/ohne M1a-/M1b-/ M1c-Metastasierung	unbekannt
<b>M1d (0)</b>		normal
<b>M1d (1)</b>		erhöht

LDH: Lactatdehydrogenase

LK: Lymphknoten

**Tabelle 5:** Stadieneinteilung des MM nach AJCC 2017 (modifiziert nach (6)).

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1a-b	N0	M0
<b>IB</b>	T2a	N0	M0
<b>IIA</b>	T2b/T3a	N0	M0
<b>IIB</b>	T3b/T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1a-b/T2a	N1a/N2a	M0
<b>IIIB</b>	T0	N1b-1c	M0
	T1a-b/T2a	N1b-c/N2b	M0
	T2b/T3a	N1a-N2b	M0
<b>IIIC</b>	T0	N2b-c/N3b-c	M0
	T1a-T3a	N2c/N3a-c	M0
	T3b/T4a	≥N1	M0
	T4b	N1a-N2c	M0
<b>IIID</b>	T4b	N3a-c	M0
<b>IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1

### 1.1.5 Tumormarker

Der für die Verlaufskontrolle von MM am besten etablierte Tumormarker ist S100B. Dieses Protein soll laut Leitlinien im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik sowie ab dem Stadium IB im Rahmen der Nachsorge bestimmt werden. Ab dem Stadium IIC wird zusätzlich die Bestimmung der Lactatdehydrogenase (LDH) empfohlen (3, 6).

### 1.1.6 Therapierelevante Mutationen

Für die Pathogenese von MM spielt eine Aktivierung des Mitogen-Activated Protein-Kinase (MAPK)-Signalwegs eine bedeutsame Rolle. Ca. 50% aller MM weisen eine BRAF V600 Mutation auf, infolge derer es zu einer Aktivierung der MAP-Kinase BRAF und der „Downstream“ gelegenen Mitogen-Activated Extracellular Signal Regulated Kinase (MEK)

und Extracellular Signal-regulated Kinase (ERK) kommt. Aktivierte ERK wird in den Zellkern transloziert und induziert hier proliferationsfördernde, Apoptose- und Differenzierungshemmende Signalwege (7-9).

Bei Vorliegen einer BRAF V600 Mutation kann in metastasierten Stadien zielgerichtet mit BRAF- und MEK-Inhibitoren (BRAF/MEKi) behandelt werden (3).

Ein Teil der MM mit BRAF-Wildtyp weist Mutationen im NRAS-Gen auf, die therapeutisch mit MEK-Inhibitoren angegangen werden können. Im Gegensatz zu BRAF- und MEK-Inhibitor-Kombinationen bei BRAF V600 mutierten MM stellt der Einsatz von MEK-Inhibitoren bei NRAS-mutierten MM jedoch einen „off label use“ dar (3). In akrolentiginösen MM und Schleimhautmelanomen werden zudem gelegentlich c-Kit-Mutationen gefunden, die „off label“ mit Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt werden können (3, 4).

## **1.2 Therapie des malignen Melanoms**

### **1.2.1 Operative Therapie**

Bei Primärmelanomen ohne Hinweis auf Metastasen besteht die primäre Therapie in einer Exzision mit Sicherheitsabstand. Für MM mit einer Tumordicke  $\leq 2$  mm (pT1 und pT2) wird ein Sicherheitsabstand von 1 cm empfohlen, für MM mit einer Tumordicke  $> 2$  mm (pT3 und pT4) ein Sicherheitsabstand von 2 cm. Ab dem Stadium pT2a sollte bei fehlenden Hinweisen auf eine Metastasierung eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) durchgeführt werden. Hierbei handelt es sich um eine diagnostische Maßnahme, die der Prognoseeinschätzung und der weiteren Therapieplanung dient.

Bei Vorliegen klinisch detektierbarer Lymphknotenmetastasen und Fehlen von Fernmetastasen sollte eine radikale Lymphadenektomie (LAD) erfolgen. Hierdurch lässt sich das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv senken, nicht jedoch die Prognose *quoad vitam* verbessern. Auch bei Satelliten-, in-Transit- und Fernmetastasen sollte eine Exzision in Betracht gezogen werden, wenn eine R0-Resektion ohne inakzeptable funktionelle Defizite technisch machbar ist (3).

### **1.2.2 Medikamentöse Therapie**

Die medikamentöse Therapie des MM wurde im letzten Jahrzehnt durch die Einführung von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) und zielgerichteten Therapien revolutioniert.

Insbesondere für Melanome mit BRAF V600 Mutation stehen eine Vielzahl verschiedener Optionen zur Verfügung.

### **1.2.2.1 Interferon- $\alpha$**

Interferone wirken über eine Hemmung der Proliferation von Tumorzellen, eine Aktivierung von T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und eine Förderung der Major Histocompatibility Complex (MHC)-Produktion. Bis 2017 stellte Interferon- $\alpha$  den Goldstandard in der adjuvanten Therapie des MM ab dem Stadium IIB bis zum Stadium III dar. In Metaanalysen wurde jedoch nur ein geringer Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens nachgewiesen, der lediglich bei ulzerierten MM signifikant war (10). Häufige und oftmals stark einschränkende Nebenwirkungen umfassen grippeähnliche Symptome, Depressionen, Fatigue und Schilddrüsenfunktionsstörungen (11). Auch in Anbetracht der hohen Toxizität ist der Benefit der Patienten von der Therapie gering. Nach Einführung von ICI und BRAF/MEKi als wesentlich wirksamere adjuvante Therapien ab dem Jahr 2017 trat die Therapie mit Interferon- $\alpha$  stark in den Hintergrund (3). Heutzutage ist der Wirkstoff zur adjuvanten Therapie des MM kaum noch erhältlich.

### **1.2.2.2 Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI)**

Das Prinzip der Immuncheckpoint-Blockade beruht darauf, die zytotoxische Aktivität von T-Zellen gegenüber Tumorzellen zu erhöhen. Dies kann durch Blockade von inhibitorischen Rezeptoren auf der Oberfläche von T-Zellen erreicht werden. Der erste für die palliative Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassene ICI war Ipilimumab, ein Antikörper, der das cytotoxic T-lymphocyte-antigen (CTLA-4) auf der Oberfläche von T-Zellen inhibiert und so die Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen im Lymphknoten fördert (12, 13). Seit 2015 sind zusätzlich die Programmed-Death-1-(PD-1)-Rezeptor-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab verfügbar, die den auf Tumor-infiltrierenden T-Zellen exprimierten PD-1-Rezeptor blockieren und so spezifisch Tumor-infiltrierende T-Zellen aktivieren (14, 15). Mit ICI lassen sich bei einem Teil der Patienten ein langfristiges Ansprechen oder sogar Langzeitremissionen erzielen. Dabei sind die Ansprechraten und das Sicherheitsprofil einer PD-1-Inhibitor-Monotherapie besser als die einer Ipilimumab-Monotherapie. Am effektivsten ist die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, allerdings zum Preis einer höheren Toxizität.

In einer dreiarmligen Studie, in der Nivolumab + Ipilimumab mit den jeweiligen Monotherapien verglichen wurde, wurde im Kombinationsarm eine 5-Jahres-Überlebensrate von 52% erreicht, im Nivolumab-Arm eine Rate von 44% und im Ipilimumab-Arm eine Rate von 26% (16). Typische unerwünschte Ereignisse der Therapie sind immunvermittelte Nebenwirkungen, die sich am häufigsten in Form einer Hauttoxizität, einer Autoimmunthyreoiditis, einer Autoimmuncolitis oder einer Autoimmunhepatitis manifestieren, jedoch auch fast alle anderen Organsysteme betreffen können. Immunvermittelte Nebenwirkungen Grad 3 oder Grad 4 wurden in der oben genannten Studie im Kombinationsarm bei 59%, im Nivolumab-Arm bei 23% und im Ipilimumab-Arm bei 28% der Patienten dokumentiert (16).

Nivolumab und Pembrolizumab sind nicht nur zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen inoperablen MM zugelassen, sondern auch zur adjuvanten Therapie des *in sano* exzidierten MM im Stadium III (17) bzw. III und IV (18). In der zulassungsrelevanten adjuvanten Phase III-Studie für Pembrolizumab (Keynote-054) wurde mit Pembrolizumab ein 3-Jahres-rezidivfreies Überleben (recurrence-free survival, RFS) von 63,7% und mit Placebo ein RFS von 44,1% erzielt. Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv wurde durch die Pembrolizumab-Therapie um 44% reduziert (19). In der entsprechenden Studie für Nivolumab (CheckMate-238), in der Nivolumab im tumorfreien Stadium III und IV mit Ipilimumab verglichen wurde, lag das 4-Jahres-RFS im Nivolumab-Arm bei 51,7% und im Ipilimumab-Arm bei 41,2% (20).

Alle ICI werden intravenös verabreicht. Ipilimumab und die ICI-Kombinationstherapie werden mit vier Gaben im Abstand von drei Wochen appliziert; die Kombinationstherapie wird danach mit Nivolumab als Monotherapie fortgesetzt (3). Für Nivolumab-Infusionen kann zwischen zweiwöchentlichen Gaben mit 240 mg Fixdosis und vierwöchentlichen Gaben mit 480 mg Fixdosis gewählt werden (21), für Pembrolizumab-Infusionen zwischen 200 mg Fixdosis alle drei Wochen und 400 mg Fixdosis alle sechs Wochen (22).

### **1.2.2.3 BRAF/MEK-Inhibitoren (BRAF/MEKi)**

Bei fortgeschrittenen inoperablen Melanomen mit einer BRAF V600 Mutation kommt alternativ zur Immuncheckpoint-Blockade eine zielgerichtete Therapie in Betracht (3): Hierbei werden üblicherweise BRAF-Inhibitoren (BRAFi) mit MEK-Inhibitoren (MEKi) kombiniert, da die Kombination wirksamer als die Monotherapie ist und die unter BRAFi häufige Resistenzentwicklung verzögert. Vemurafenib, Dabrafenib und Encorafenib sind selektive Hemmer

der Serin-Threonin-Kinase BRAF V600. Cobimetinib (Kombinationspartner von Vemurafenib), Trametinib (Kombinationspartner von Dabrafenib) und Binimetinib (Kombinationspartner von Encorafenib) sind kompetitive, allosterische Inhibitoren von MEK 1 und 2. Vorteile aller BRAF/MEKi-Kombinationen sind hohe Ansprechraten und ein schnelles Ansprechen, weshalb sie bei Patienten mit rasch progredienten, symptomatischen Metastasen in besonderem Maße geeignet sind. Ein wesentlicher Nachteil ist das hohe Risiko für ein sekundäres Therapieversagen aufgrund einer Resistenzentwicklung. Die Ansprechraten und Langzeitergebnisse aller drei BRAF/MEKi-Kombinationen sind ähnlich. Unter Dabrafenib und Trametinib wurden nach fünf Jahren ein progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) von 19% und ein Gesamtüberleben (overall survival, OS) von 34% nachgewiesen (23). Unter Encorafenib und Binimetinib betrug das 3-Jahres-PFS 29% und das 3-Jahres-OS 47% (24).

Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen treten unter BRAF/MEKi-Therapie in ca. 54-68% der Fälle auf (25), sind jedoch nach Pausierung der Medikation meist rasch rückläufig und erfordern nur in 14-18% der Fälle einen Abbruch der Therapie (25). Das Nebenwirkungsprofil der drei BRAF/MEKi Kombinationen weist einige Unterschiede auf: Unter Dabrafenib und Trametinib treten häufiger Pyrexien auf als unter Encorafenib und Binimetinib oder Vemurafenib und Cobimetinib (51% vs. 20% vs. 29%) (26). Unter Encorafenib und Binimetinib sind Hepatotoxizität und andere gastrointestinale Nebenwirkungen (adverse events, AEs) häufiger, unter Vemurafenib und Cobimetinib eine Phototoxizität (25, 26).

Die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib ist nicht nur in palliativer Situation, sondern auch zur adjuvanten Therapie des MM im Stadium III zugelassen (27). In dieser Indikation liegt das 5-Jahres-RFS bei 52%, was im Vergleich zu Placebo (5-Jahres-RFS: 36%) einer Halbierung des Rezidivrisikos entspricht (28).

Die drei BRAF/MEKi-Kombinationen werden oral in Tablettenform eingenommen. Zum Monitoring unter Therapie werden monatliche klinische Kontrollen und Laborkontrollen empfohlen (3).

#### **1.2.2.4 Talimogen laherparepvec (T-VEC)**

Bei inoperablen, aber injizierbaren Satelliten-, in-Transit- oder Lymphknotenmetastasen im Stadium IIIB, IIIC und IV M1a kann Talimogen laherparepvec (T-VEC) als weitere

Therapieoption genutzt werden. Hierbei handelt sich um ein gentechnisch modifiziertes Herpes-Simplex-Virus Typ 1 (HSV-1), das durch die Steigerung der Produktion des Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (GM-CSF) eine spezifische Immunantwort auslöst und zusätzlich onkolytisch auf die Melanomzellen wirkt. Die Ansprechrate liegt bei 26,4%. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Pyrexie, Schüttelfrost und Fatigue (29).

#### **1.2.2.5 Chemotherapie**

Bei Patienten mit metastasiertem MM, die auf moderne Therapien wie ICI und/oder BRAF/MEKi nicht ansprechen, kann eine Mono- oder Polychemotherapie in Erwägung gezogen werden. Das einzige in Deutschland zur Therapie des metastasierten MM zugelassene Chemotherapeutikum ist Dacarbazin (DTIC), ein monofunktionelles Alkylanz (3). Für DTIC wird eine objektive Ansprechrate von 5-12% beschrieben. Polychemotherapien, beispielsweise mit Carboplatin und Paclitaxel oder mit Gemcitabin und Treosulfan, zeichnen sich durch höhere Ansprechraten aus, die sich jedoch nicht auf die mediane Überlebenszeit auswirken. Daher sollte die Indikation nur nach strenger Risiko-Nutzen-Abwägung gestellt werden (3).

Sonderformen der Chemotherapie sind die Elektrochemotherapie, bei der die Aufnahme des intravenös oder topisch injizierten Chemotherapeutikums (z.B. Bleomycin) in kutane, subkutane oder Lymphknotenmetastasen durch intraläsionale Applikation von Strom optimiert werden soll (3) und die isolierte Extremitätenperfusion. Hier wird ein Chemotherapeutikum (z.B. Melphalan) ggf. kombiniert mit Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) isoliert in den Kreislauf einer Extremität injiziert. Dies kann in Kombination mit einer leichten Hyperthermie oder bei Normothermie geschehen (3, 30).

#### **1.2.3 Radiotherapie**

Bei nicht *in sano* operablen Primärmelanomen kann zur Erreichung einer lokalen Tumorkontrolle eine Radiotherapie durchgeführt werden. Eine adjuvante Radiotherapie nach Operation von Lymphknotenmetastasen ist bei Vorliegen von  $\geq 3$  Lymphknotenmetastasen, bei Kapseldurchbruch, bei einer oder mehr Lymphknotenmetastasen mit einem Durchmesser  $> 3$  cm und bei lymphogenem Rezidiv indiziert (3). Hiermit lässt sich die Rate an

Lokalrezidiven senken, nicht jedoch die Prognose *quoad vitam* verbessern. Auch bei loko-regionären Metastasen und Fernmetastasen kann eine Radiotherapie in Betracht gezogen werden, um eine lokale Tumor- und Symptomkontrolle zu erzielen. Dabei sind die Erfolgsraten mit konventionellen Fraktionierungsschemata und höheren Einzeldosen ähnlich. Insbesondere in Palliativsituationen sollten bei der Wahl des Therapieschemas persönliche Bedürfnisse der Patienten berücksichtigt werden. Nebenwirkungen sollten möglichst vermieden und eine kurze Behandlungsdauer angestrebt werden (3).

#### **1.2.4 Klinische Studien**

Interventionelle klinische Studien dienen zur Bewertung der Effektivität und Sicherheit von neuen oder modifizierten Therapien oder Interventionen. Sie sind elementare Bestandteile der evidenzbasierten Medizin und ermöglichen den Teilnehmern Zugang zu innovativen, in dieser Form bisher nicht zugelassenen Therapien oder Maßnahmen (3). Alle Patienten mit einem MM ab dem Stadium IIC sollten in einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt werden. Hier sollte die Option der Teilnahme an einer klinischen Studie geprüft und anschließend mit den Patienten diskutiert werden (3).

#### **1.2.5. Prognose**

Im Stadium IA und IB ist die Prognose mit einer Melanom-spezifischen 10-Jahres-Überlebensrate von 98% bzw. 94% sehr günstig. Im Stadium II liegt die Melanom-spezifische Überlebenswahrscheinlichkeit (melanoma-specific survival, MSS) nach zehn Jahren Daten des AJCC Version 8 zufolge bei durchschnittlich 84%, wobei erhebliche Unterschiede zwischen dem Stadium IIA (88%), IIB (82%) und IIC (75%) bestehen (6). Das 10-Jahres-MSS im Stadium IIIA entspricht dem im Stadium IIA (88%) und ist demnach trotz Vorliegen von Mikrometastasen im Sentinel-Lymphknoten besser als das bei pT4b-Primärtumoren im Stadium IIC. Patienten im Stadium IIIB und IIIC haben Daten des AJCC Version 8 zufolge ein 10-Jahres-MSS von 77% bzw. 60% (6), Daten des deutschen Central Malignant Melanoma Registry (CMMR) zufolge, jedoch deutlich niedrigere MSS-Raten von nur 61% bzw. 45% (31). Im Stadium IIID ist die Prognose mit einem 10-Jahres-MSS von 24% (6) bzw. 30% (31) ungünstig, im Stadium IV noch schlechter, wengleich moderne Therapien in den kommenden Jahren wesentlich zur Verlängerung der Überlebensraten beitragen werden.

### 1.2.6 Nachsorge

Um Rezidive, Metastasen oder Zweitmelanome frühzeitig zu erkennen, wird in den ersten zehn Jahren nach Diagnose eines MM oder eines Rezidivs eine Nachsorge nach dem in Tabelle 6 dargestellten Schema empfohlen (3). Im Stadium IA sind in den ersten drei Jahren halbjährliche körperliche Untersuchungen erforderlich, in den Stadien IB bis IIB zusätzlich dreimonatliche Bestimmungen des Tumormarkers S100B und sechsmonatliche Lymphknoten-sonographien. Ab dem Stadium IIC sollte in den ersten drei Jahren neben dreimonatlicher Bestimmung von S100B, LDH und Lymphknoten-sonographie alle sechs Monate eine Schnittbildgebung durchgeführt werden. Bei vorhandener Tumorlast und/oder unter palliativer medikamentöser Tumortherapie erfolgt die schnittbildgebende Diagnostik abhängig von der individuellen Situation enghemmaschiger, üblicherweise in dreimonatlichen Intervallen.

**Tabelle 6:** Nachsorgeschema für MM gemäß S3-Leitlinien (modifiziert nach (3)).

Stadium	Körperliche Untersuchung			Lymphknoten-Sonographie			Labor S100B			Bildgebende Untersuchung			
	Jahr	1-3	4+5	6-10	1-3	4+5	6-10	1-3	4+5	6-10	1-3	4+5	6-10
IA		6- mtl.	12- mtl.	12- mtl.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IB-IIB		3- mtl.	6- mtl.	6- 12- mtl.	6- mtl. <sup>a</sup>	-	-	3- mtl.	-	-	-	-	-
IIC- IV <sup>b</sup>		3- mtl.	3- mtl.	6- mtl.	3- mtl.	6- mtl.	-	3- mtl.	6- mtl.	-	6- mtl.	-	-

<sup>a</sup> nur bei korrektem pathologischem Staging mittels SLNB, sonst wie im Stadium IIC

<sup>b</sup> für R0-resezierte Stadien

## **1.3 Die COVID-19-Pandemie und ihr Einfluss auf Patienten mit Krebserkrankungen**

### **1.3.1 Die COVID-19-Pandemie: Epidemiologie**

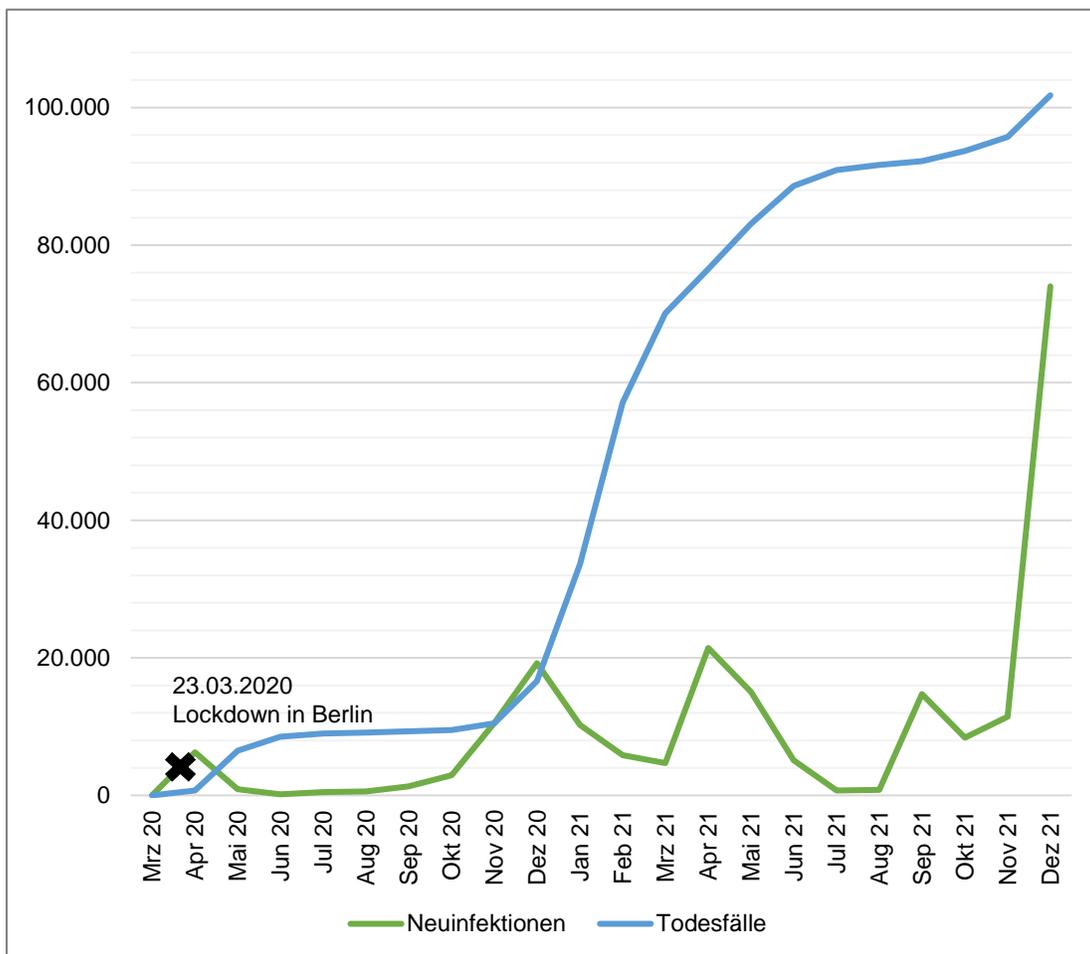
Am 01.12.2019 zeigte in Wuhan, China der erste Patient Symptome einer Lungenentzündung, die kurz darauf auf eine Infektion mit dem Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) zurückgeführt wurde. Das Virus verbreitete sich außergewöhnlich schnell, sodass am 24.01.2020 bereits 835 Labor-bestätigte Fälle vorlagen (32). Im Februar 2020 wurde für die neuartige Erkrankung von der World Health Organization (WHO) der Name COVID-19 geprägt. Aufgrund der schnellen weltweiten Ausbreitung erklärte die WHO am 11.03.2020 eine pandemische Lage.

Die erste Welle der Pandemie von März bis Mai 2020 verlief in Europa je nach Land und Region sehr unterschiedlich: In Italien waren bis zum 30.04.2020 knapp über 200.000 Menschen mit SARS-CoV-2 infiziert und über 27.500 Patienten an COVID-19 verstorben, während in Deutschland knapp 160.000 Menschen erkrankten und knapp 6.000 verstarben (Abbildung 1). In den USA gab es bis zum 30.04.2020 über eine Millionen Infizierte und knapp 60.000 Todesfälle (33). Hier sowie in bestimmten Regionen Italiens und Spaniens gelangte das Gesundheitssystem an seine Grenzen. Die Intensivstationen der Krankenhäuser waren mit beatmungspflichtigen Patienten überlastet, und es fehlte medizinisches Personal zur Betreuung von Patienten mit COVID-19 und sämtlichen anderen stationär behandlungsbedürftigen Erkrankungen (34). Aufgrund anfangs fehlender oder unzureichender Schutzausrüstung kam es beim medizinischen Personal vielfach zu SARS-CoV-2-Infektionen, teilweise mit tödlichem Ausgang. Je nach Standort betrug die Prävalenz von SARS-CoV-2-Infektionen beim Personal bis zu 57% (35).

Die zweite Welle von Oktober 2020 bis Februar 2021 verlief in Deutschland mit insgesamt fast zweieinhalb Millionen Infizierten und über 70.000 Todesfällen (Abbildung 1) schlimmer als die erste und forderte das Gesundheitssystem in noch erheblicherem Ausmaß heraus. In Italien gab es bis zum 28.02.2021 knapp drei Millionen Infizierte und über 97.500 Todesfälle, in den USA über 28 Millionen Infizierte und mehr als eine halbe Million Tote (33).

Um die Verbreitung des SARS-CoV-2-Virus einzudämmen, beschloss die Bundesregierung am 22.03.2020 bundesweite Maßnahmen und Einschränkungen zum Schutz der Bevölkerung. Hieraus resultierte vom 23.03.2020 bis zum 20.04.2020 der erste bundesweite

Lockdown mit weitreichenden Kontaktbeschränkungen, sowie Schließungen von Einzelhandel und Gastronomie für die Öffentlichkeit. Schulen und Kindertagesstätten wurden ab dem 15.03.2020 schrittweise geschlossen. Nach einer Phase mit niedrigen Inzidenzen an SARS-CoV-2-Infektionen im Sommer 2020 kam es bei erheblich steigenden Fallzahlen ab dem 02.11.2020 zunächst zu vereinzelt Einschränkungen („Lockdown Light“/ „Teillockdown“) und vom 16.12.2020 bis zum 07.03.2021 erneut zu einem vollständigen bundesweiten Lockdown (36).



**Abbildung 1:** COVID-19-Fälle/Tag nach Meldedatum und Todesfälle in Deutschland 2020 und 2021. Aufgelistet ist jeweils die Anzahl an Neuinfektionen in den letzten 24h (37) und die kumulierten Todesfälle (33), jeweils am ersten Tag des Monats. In Anlehnung an Supplementary Figure S1 aus der eingebundenen Publikation (38).

### 1.3.2 COVID-19: Krankheitsbild

Etwa 20-30% aller COVID-19-Infektionen verlaufen asymptomatisch, die Hälfte mild bis moderat (39). Milde und moderate Verläufe manifestieren sich durch grippeähnliche Symptome wie Fieber (bei ca. 27% aller Patienten), Husten mit und ohne Auswurf (41%), allgemeine Krankheitszeichen (49%), Schnupfen (29%), Halsschmerzen (21%), Diarrhoe (4,7%) und Dyspnoe (4,8%). Typische Symptome sind zudem Anosmie (ca. 16%) und Geschmacksstörungen (ca. 18%) (36). Bei moderaten Verläufen bestehen häufig Symptome einer Pneumonie mit einer Atemfrequenz  $\geq 24$ / Minute, Dyspnoe und einer  $SpO_2 \leq 94\%$  bei Raumluft. Die meisten Patienten mit milden und moderaten Verläufen können ambulant in häuslicher Quarantäne behandelt werden. Dabei sollte jedoch eine engmaschige Kontrolle der Symptome erfolgen. Es sollte die Möglichkeit zu telefonischem oder digitalem Kontakt mit dem behandelnden Hausarzt gegeben sein, da zunächst milde erscheinende Erkrankungen schnell in moderate oder schwere Verläufe umschlagen können (39, 40).

Patienten mit schweren und kritischen Verläufen bedürfen oft einer invasiven oder nicht-invasiven mechanischen Beatmung. Die Lungenschädigung kann sich bis zu einem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) mit Lungenversagen entwickeln. Komplizierend können bakterielle Superinfektionen, thromboembolische Ereignisse infolge einer Gerinnungsaktivierung, Enzephalopathie, Herzversagen und akutes Nierenversagen auftreten (40).

Ein besonders hohes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 haben ältere Patienten ( $\geq 60$  Jahre) sowie Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen, Niereninsuffizienz, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Diabetes mellitus, Adipositas, Trisomie 21, psychiatrischen Erkrankungen, Tumorerkrankungen und Immunsuppression. Männer erleiden häufiger als Frauen schwere Verläufe. Auch Raucher sind diesbezüglich besonders gefährdet (39, 41).

In Deutschland mussten bisher ca. 10% aller Infizierten stationär behandelt werden, davon schätzungsweise 33% intensivmedizinisch (Stand Mai 2021). Das mediane Alter der stationär therapierten COVID-19-Patienten betrug 73 Jahre, das mediane Alter der Verstorbenen 84 Jahre (36). Bis zum 23.02.2022 verstarben 101.902 Menschen an oder mit einer COVID-19-Infektion in Deutschland. Bei insgesamt 13.971.947 SARS-CoV-2-Infektionen entspricht dies einem Anteil von ca. 0,73% (37). Die Mortalität von Patienten, die stationär behandelt

werden müssen, liegt mit 22% deutlich höher. Die Mortalität von Patienten, die einer mechanischen Beatmung bedurften, beträgt 53%, die von Patienten  $\geq 80$  Jahre mit Beatmungsbedarf sogar 72% (42).

### **1.3.3 COVID-19-Schutzmaßnahmen, Testungen und Impfungen**

Während zu Beginn der Pandemie nur unzureichend Schutzausrüstung verfügbar war, wurden während der ersten Welle zunächst Krankenhäuser, Arztpraxen und Pflegeeinrichtungen, später auch die Allgemeinbevölkerung mit medizinischem Mund-Nasenschutz und FFP-2-Masken ausgestattet. Abstands- und Hygieneregeln wurden flächendeckend umgesetzt.

Gleich zu Beginn der Pandemie wurden PCR-Tests zum Nachweis von SARS-CoV-2-DNA entwickelt und bei Verdachtsfällen eingesetzt (43, 44). Diese wurden ab Frühjahr 2020 als Screening-Untersuchungen in Altenheimen, Pflegeeinrichtungen, Krankenhäusern und Arztpraxen implementiert. Sobald ausreichende Testkapazitäten verfügbar waren, wurden routinemäßig PCR-Tests bei prästationärer oder stationärer Aufnahme sowie vor planbaren medizinischen Eingriffen durchgeführt (44). Mit Einführung von COVID-19-Antigen-Schnelltests wurde die Teststrategie ab Herbst 2020 erheblich ausgeweitet. In Deutschland wurde einmal wöchentlich die Möglichkeit zur kostenlosen Durchführung von sogenannten Bürgertests angeboten. Zudem wurden mindestens einmal, oft auch mehrmals wöchentlich Screening-Untersuchungen bei Patienten und medizinischem Personal, Bewohnern und Beschäftigten in Pflegeeinrichtungen, Schülern und Lehrern sowie in vielen Bereichen der Arbeitswelt und des öffentlichen Lebens umgesetzt (44).

Ende 2020 wurden die ersten Impfstoffe gegen das SARS-CoV-2-Virus zugelassen und kurz darauf weltweit Impfkampagnen gestartet (45, 46). Während der dritten Welle der COVID-19-Pandemie in Deutschland im April/Mai 2021 machten sich bereits erste Erfolge der Impfkampagne bemerkbar: Da Menschen im Alter ab 80 Jahren zu diesem Zeitpunkt bereits geimpft waren, erkrankten nunmehr vermehrt jüngere Menschen und der prozentuale Anteil an schweren und tödlichen Krankheitsverläufen nahm ab (36, 47).

#### **1.3.4 Einfluss der COVID-19-Pandemie auf Patienten mit Tumorerkrankungen**

Patienten mit Krebserkrankungen sind in mehrfacher Hinsicht besonders von der COVID-19-Pandemie bedroht. In einer chinesischen Studie mit Daten aus 575 Krankenhäusern wurde gezeigt, dass Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen im Vergleich mit anderen Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren (48). COVID-19-Erkrankungen nahmen bei Tumorpatienten häufiger als bei anderen Patienten einen schweren Verlauf, insbesondere wenn kurz zuvor eine Operation oder eine Chemotherapie stattgefunden hatte (48, 49). Einem systematischen Review mit Metaanalyse zufolge, bei dem 38 Studien berücksichtigt wurden, hatten Krebspatienten mit COVID-19-Infektionen eine höhere Mortalität als Patienten ohne Krebserkrankungen (50). Dies galt insbesondere für Patienten mit hämatoonkologischen Neoplasien und mit Lungenkrebs. Die Art der Krebstherapie besaß jedoch keinen Einfluss auf die Mortalität.

In einer prospektiven Kohortenstudie an Patienten mit Krebserkrankungen und COVID-19 konnte ebenfalls kein signifikanter Einfluss einer Chemotherapie in den letzten vier Wochen, einer Immuntherapie, einer zielgerichteten Therapie oder einer Radiotherapie auf die Mortalität an COVID-19 festgestellt werden (51). Die Mortalität korrelierte lediglich mit den auch für andere Personengruppen bekannten Risikofaktoren wie höherem Alter, männlichem Geschlecht und Komorbiditäten einschließlich arterieller Hypertonie und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen (51). Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie der Spanish Melanoma Group: Patienten mit MM hatten bei einem Alter >60 Jahre und bei kardiovaskulären Erkrankungen ein höheres Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf und für Tod an COVID-19, wohingegen das Tumorstadium, die Melanom-Therapie und die Tumorkontrolle keinen signifikanten Einfluss auf die Schwere von COVID-19-Erkrankungen besaßen (52).

Für Patienten mit Krebserkrankungen einschließlich Hautkrebs stellte zudem die während der COVID-19-Pandemie vorherrschende Ressourcenknappheit ein hohes Risiko dar (49, 53). Während der COVID-19-Wellen wurden in den Gesundheitssystemen weltweit Ressourcen umverteilt und auf die Versorgung von Patienten mit COVID-19 konzentriert. Planbare Untersuchungen und Behandlungen von Patienten, die nicht an COVID-19 litten, mussten oftmals verschoben werden. Dies galt teilweise auch für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit Krebserkrankungen. Auch in Hautkliniken deutschlandweit wurden

Sprechstunden und elektive Operationen abgesagt. Personal der Hautkliniken wurde für die Versorgung von Patienten mit COVID-19 eingesetzt (54).

Insbesondere während der ersten Welle der Pandemie herrschte bei den Patienten und ihren Versorgern Verunsicherung darüber, ob der Nutzen einer zeitnahen Diagnostik, Therapie und Nachsorge des MM das Risiko einer nosokomialen SARS-CoV-2-Infektion überwiegen würde. Dies führte zu Absagen von Melanom-bezogenen Untersuchungs- und Behandlungsterminen, verbunden mit der Gefahr, die Diagnose und Therapie von Primärmelanomen, Rezidiven und/oder Metastasen zu verzögern und somit die Prognose zu verschlechtern.

#### **1.4 Ziel der Studie**

Ziel der vorgelegten postalischen Befragungsstudie Mela-COVID war es, die Versorgung von Patienten mit MM aus dem Vivantes Hauttumorzentrum (HTZ) in Berlin während und kurz nach der ersten Welle der COVID-19-Pandemie zu untersuchen. Als primäre Studienziele sollten die Häufigkeiten Pandemie-bedingter Therapieänderungen und Pandemie-bedingter Terminabsagen erhoben werden. Bei Patienten, die über Änderungen der Therapie oder Stornierungen von Arztterminen berichteten, sollten Gründe hierfür ermittelt werden. Sekundäre Studienziele waren die Untersuchung von Einflussfaktoren auf Terminabsagen. Hierzu wurden Assoziationen zwischen soziodemographischen, krankheits- und therapiebezogenen Merkmalen und Terminabsagen mit deskriptiver Statistik und mit multivariaten logistischen Regressionsmodellen untersucht.

## **2. Methodik**

### **2.1 Studienpopulation**

Die Mela-COVID-Befragungsstudie wurde im Zeitraum vom 15.05.2020 bis zum 30.06.2020 an den drei Standorten des Vivantes Hauttumorzentrums in Berlin-Friedrichshain, Neukölln und Spandau durchgeführt. Alle Patienten mit MM, die zwischen dem 01.01.2019 und dem 30.06.2020 im HTZ eine Diagnostik, Therapie und/oder Nachsorgeuntersuchung erhalten hatten und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden angeschrieben. Einschlusskriterien waren die Diagnose eines MM in den Stadien I-IV nach AJCC 2017, Volljährigkeit und Einwilligungsfähigkeit. Ausschlusskriterien waren Minderjährigkeit und Einwilligungsunfähigkeit. Die Patienten wurden über Falllisten identifiziert, die vom HTZ zu Dokumentationszwecken für die Zertifizierung als Hauttumorzentrum durch die Deutsche Krebsgesellschaft geführt werden.

Die Mela-COVID-Studie wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin (EA4/082/20, Votum vom 04.05.2020, Anhang 1) sowie durch den Datenschutzbeauftragten des Vivantes Netzwerks für Gesundheit GmbH genehmigt.

### **2.2 Fragebögen**

Die Patienten erhielten per Post eine schriftliche Patienteninformation (Anhang 2), eine Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Mela-COVID-Studie in zweifacher Ausfertigung (Anhang 3), ein Exemplar des Patientenfragebogens (Anhang 4) und einen mit der Adresse des Klinikums beschrifteten und frankierten Rücksendeumschlag. Alle Patienten, die nach der Lektüre der Patienteninformation und Einverständniserklärung mit der Studienteilnahme einverstanden waren, wurden gebeten, ein Exemplar der unterzeichneten Einverständniserklärung und den ausgefüllten Fragebogen an das HTZ zurückzusenden. Die Patienteninformation und das zweite Exemplar der Einverständniserklärung waren für den Verbleib bei den Teilnehmern bestimmt. Auf der Patienteninformation wurde angeboten, telefonisch, per E-Mail oder per Post Rückfragen zu klären und weitere Informationen zur Studie zu erhalten.

Der Fragebogen beinhaltete Fragen zu soziodemographischen Charakteristika einschließlich Alter, Geschlecht, Anzahl der Haushaltsmitglieder, Berufstätigkeit, Schulabschluss und beruflichem Abschluss. Bzgl. der Melanom-Erkrankung wurden der Zeitraum seit der Erstdiagnose, die im Zeitraum vom 01.02.2020 bis zum 30.06.2020 durchgeführte Therapie und jemals verabreichte Therapien erfragt.

Die Teilnehmer wurden gebeten, ihren aktuellen Gesundheitsstatus auf einer Skala von 0-100 (in ganzen Zahlen, 0 = schlechteste vorstellbare Gesundheit, 100 = bestmögliche Gesundheit) und mit Hilfe des „European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level“ (EQ-5D-5L) (55) anzugeben. Weiterhin wurde nach Vorerkrankungen und nach stattgehabten SARS-CoV-2-Infektionen bei den Patienten selbst, bei Haushaltsmitgliedern und bei Personen im näheren Bekanntenkreis gefragt. Die Komorbiditäten wurden in Gruppen nach Organsystemen abgefragt und umfassten arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen (Herz-Kreislauferkrankungen, Myokardinfarkt, Apoplex, koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)), pulmonale Erkrankungen (z.B. chronische Bronchitis, Asthma oder COPD), hepatische Erkrankungen (z.B. Hepatitis oder Leberzirrhose), Diabetes mellitus, Arthropathien (z.B. chronische Rückenschmerzen, chronische Gelenkschmerzen, Arthrose, Arthritis oder Rheuma), Schilddrüsenerkrankungen (z.B. Über- oder Unterfunktion, Thyreoiditis), Erkrankungen des Immunsystems und Autoimmunerkrankungen, Allergien und Heuschnupfen, Depression, Angststörung, andere psychische Erkrankungen, Hypercholesterinämie und Dyslipidämie, nicht-melanozytärer Hautkrebs und andere Krebserkrankungen außer Hautkrebs. Zusätzlich bestanden die Möglichkeiten, „keine chronischen Erkrankungen“ auszuwählen oder weitere Komorbiditäten im Freitext zu ergänzen.

Die Besorgnis über die Melanom-Erkrankung und um die eigene Gesundheit aufgrund der COVID-19-Pandemie wurde auf 5-Punkt-Skalen (überhaupt nicht, etwas, wenig, ziemlich, sehr) und auf Skalen von 0-100 (0 = keine, 100 = maximale Besorgnis) abgefragt. Die Besorgnis, die Melanom-Therapie während der Pandemie fortzusetzen und die Angst, aufgrund des MM einen schweren COVID-Verlauf zu erleiden, wurden auf 5-Punkt-Skalen erhoben. Zudem wurde danach gefragt, ob die Melanom-Therapie aufgrund der Pandemie verschoben oder geändert worden war und/oder ob Nachsorgeuntersuchungen Pandemie-bedingt abgesagt und/oder verschoben worden waren. Alle Teilnehmer, die eine der beiden Fragen bejahten, wurden gebeten, Gründe für Änderungen in der Therapie und/oder Nachsorge

anzugeben. Dabei wurde zwischen Patienten-bedingten und Versorger-bedingten Gründen unterschieden. Bei den Ursachen für eine Therapieänderung konnten die Patienten aus folgenden Antwortmöglichkeiten wählen: auf eigenen Wunsch aus Besorgnis wegen COVID-19, selbst an COVID-19 oder an einer anderen Krankheit erkrankt, auf Anraten des behandelnden Arztes, mangelnde Kapazitäten (Termine, Personal, Schutzausrüstung) oder geschlossene Praxis. Bei geänderten Arztterminen bestanden zusätzlich die Antwortmöglichkeiten „Absage durch HTZ oder Arztpraxis aufgrund der Risiko-Nutzen-Abwägung“ oder „aus nicht bekannten Gründen“. Teilnehmer, die als Grund für Therapieänderungen oder Terminstornierung Besorgnis über COVID-19 angaben, wurden gefragt, ob die Besorgnis über die Ansteckung bei anderen Patienten, beim medizinischen Personal oder auf dem Weg zum Termin am größten sei. Weitere Gründe für Therapie- oder Terminänderungen konnten im Freitext genannt werden. Abschließend sollten die Teilnehmer Angaben zur Einschränkung ihrer sozialen, sowie - falls zutreffend - beruflichen Kontakte, zur verwendeten Schutzausrüstung und zu ihrem Interesse an einer telemedizinischen Versorgung per Telefon, Videosprechstunde, App oder auf anderem Weg machen.

Zusätzlich zum Patientenfragebogen wurde für jeden Teilnehmer anhand der elektronischen Patientenakte ein ärztlicher Dokumentationsbogen ausgefüllt (Anhang 5). Darin wurden Alter, Geschlecht, TNM-Stadium, AJCC 2017-Stadium, Datum der Erstdiagnose, bisherige und aktuelle Melanom-Manifestationen (Primärmelanom, lokoregionäre Lymphknotenmetastasen, in-Transit-/Satellitenmetastasen, Fernmetastasen, Remission) dokumentiert. Zudem wurden Vorerkrankungen, aktuelle Therapie des MM, Therapieziel, Ansprechen auf die aktuelle Therapie, Vortherapien und Änderungen in der Therapie und/oder bei den Nachsorgeuntersuchungen im Zeitraum zwischen dem 01.02. und dem 30.06.2020 erfasst. Bei Absagen oder Verschiebungen von Arztterminen wurden der Ort des Arzttermins (HTZ, Arztpraxis, sonstiger) und die Gründe für die Stornierung getrennt nach Patienten-bedingten und Versorger-bedingten Ursachen erhoben. Rubriken zum Ankreuzen beinhalteten Absagen auf Wunsch der Patienten (wegen Besorgnis über eine SARS-CoV-2-Infektion oder aus anderen Ursachen), Absagen aus gesundheitlichen Gründen, Absage nach medizinischer Risiko-Nutzen-Abwägung, aufgrund knapper Ressourcen oder aufgrund einer Praxisschließung. Zusätzlich konnten im Freitext andere Gründe angegeben werden.

Die Antworten im Patientenfragebogen wurden mit den Daten aus dem ärztlichen Dokumentationsbogen abgeglichen. Diskrepanzen wurden nach telefonischer Rücksprache mit den Teilnehmern sowie nach Sichtung der Unterlagen gemeinsam mit der Betreuerin der Dissertation geklärt.

## **2.3 Statistik**

Die Antworten aus den Fragebögen wurden anonymisiert und mit Zahlencodes verschlüsselt in eine Excel-Tabelle eingegeben. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit der kooperierenden Statistikerin Frau Prof. Dr. Katharina Diehl aus dem Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin mittels IBM SPSS Statistics 25.

Primäre Endpunkte waren erstens Therapieänderungen und zweitens Änderungen von Arztterminen aufgrund der Pandemie. Sekundäre Endpunkte waren Patienten-, Krankheits- und Therapie-bedingte Einflussfaktoren auf Änderungen in der Therapie und bei Arztterminen.

Da die Anzahl an Patienten mit Therapieänderungen mit  $n=4$  gering war, konnten hinsichtlich dieses Parameters keine Subgruppenanalysen vorgenommen werden. Für Subgruppenanalysen zur Prüfung des Einflusses von Patienten-, Krankheits- und Therapiemerkmalen auf verpasste Arzttermine wurden die Teilnehmer nach Alter, Geschlecht, Beziehungsstatus (alleinstehend oder verwitwet vs. verheiratet oder in einer festen Partnerschaft lebend), Schulabschluss (Hauptschul- oder Realschulabschluss vs. Fachabitur oder Abitur), AJCC 2017-Stadium (I vs. II vs. III vs. IV), aktueller Tumorlast (ja vs. nein), aktueller Melanom-Therapie (ja vs. nein, Operation, Radiotherapie, adjuvante oder palliative systemische Therapie: ja vs. nein), Therapieerfahrung (Operation, Radiotherapie, adjuvante oder palliative systemische Therapie: ja vs. nein), allgemeinem Gesundheitszustand (0-100; EQ-5D-5L  $<1$  vs. 1) und Komorbiditäten (ja vs. nein,  $<5$  vs.  $\geq 5$ , Vorliegen jeder einzelnen Komorbidität aus der Liste: ja vs. nein) stratifiziert. Zudem wurde eine Stratifikation nach Besorgnis wegen COVID-19 und wegen des Melanoms (überhaupt nicht vs. etwas vs. wenig vs. ziemlich vs. sehr; 0-100), aktuellen oder stattgehabten SARS-CoV-2-Infektionen bei den Teilnehmern (ja vs. nein), bei Haushaltsmitgliedern (ja vs. nein) oder im näheren Bekanntenkreis (ja vs. nein) vorgenommen. Unterschiede zwischen den Subgruppen wurden mittels Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen und bei fehlender Normalverteilung mittels Mann-Whitney-U-Test für lineare Variablen auf statistische Signifikanz getestet.

Der Einfluss von Patienten-, Krankheits- und Therapiecharakteristika auf Änderungen von Arztterminen wurde zudem mit multivariaten logistischen Regressionen analysiert. Im Basismodell stellten verschobene oder abgesagte Arzttermine die abhängige Variable dar. Unabhängige Variablen waren Geschlecht, Alter (als kontinuierliche Variable in Jahren), AJCC 2017-Stadium (I vs. II vs. III vs. IV), aktuelle Therapie (ja vs. nein), Angststörung (ja vs. nein), Besorgnis wegen COVID-19 auf der 5-Punkt-Skala, Besorgnis wegen des MM auf der 5-Punkt-Skala und Anzahl der Komorbiditäten (<5 vs. ≥5). Die Assoziation zwischen einzelnen Komorbiditäten und verpassten Arztterminen wurde in separaten Regressionsmodellen untersucht. Diese beinhalteten dieselben Parameter wie das Basismodell, mit Ausnahme der Variable „Anzahl an Komorbiditäten (<5 vs. ≥5)“, die durch eine einzelne Komorbidität pro Modell (ja vs. nein) ersetzt wurde. Für alle Analysen wurde ein p-Wert von ≤0,05 als signifikant gewertet.

Die graphische Aufbereitung der Ergebnisse erfolgte mittels GraphPad Prism 8.4.3, Microsoft (MS) Word, MS Powerpoint und MS Excel.

### **3. Ergebnisse**

Ergebnisse der Mela-COVID-Studie wurden unter Erstautorenschaft der Verfasserin dieser Arbeit im European Journal of Dermatology publiziert (Druckexemplar: S. 106-114). Im Folgenden werden die wichtigsten Resultate zusammengefasst und nicht in der Publikation enthaltene Informationen ergänzt.

Von 784 angeschriebenen Patienten nahmen 324 an der Studie teil, entsprechend einer Rücklaufquote von 41,3%. Alle zurückgesandten Fragebögen wurden bei der Auswertung berücksichtigt.

#### **3.1 Soziodemographische Charakteristika**

Die Studienkohorte bestand zu 57,4% aus männlichen und zu 42,6% aus weiblichen Teilnehmern. Das Durchschnittsalter betrug 67,9 Jahre, der Median lag bei 69 Jahren. Der jüngste Teilnehmer war 28 Jahre und der älteste 95 Jahre alt. 230 Teilnehmer (71,0%) lebten in einer festen Partnerschaft, 90,4% davon waren verheiratet. 94 (29,0%) waren alleinstehend, 24,5% davon ledig, 26,6% geschieden und 48,9% verwitwet. Allein in einem Haushalt lebten 23,3%, zusammen mit einer weiteren Person 64,8% und zusammen mit mindestens zwei weiteren Personen 11,4%.

27,9% waren vollzeitig, teilzeitig oder in einem Minijob berufstätig. Knapp die Hälfte (49,2%) hatte einen höheren Schulabschluss (Fachabitur, Abitur).

#### **3.2 Charakteristika der Melanom-Erkrankungen**

Die meisten Teilnehmer (48,5%) befanden sich zum Zeitpunkt der Befragung im Tumorstadium I nach AJCC 2017. 20,1% waren im Stadium II, 17,6% im Stadium III und 13,9% im Stadium IV. Die Erkrankungsdauer lag bei durchschnittlich 32,1 Monaten (Min. 0,5 Monate, Max. 39 Jahre, Median: 21,5 Monate). Zum Zeitpunkt der Befragung lag bei 26 Teilnehmern (8,0%) eine Tumorlast vor; 21 davon hatten Fernmetastasen.

104 Patienten (32,1%) erhielten zwischen dem 01.02.2020 und dem Zeitpunkt der Studienteilnahme eine Melanom-Therapie. Davon unterzogen sich 47,1% einer Operation. 63,5% erhielten eine medikamentöse Tumortherapie, 2,9% eine Radiotherapie. Die Behandlung

war in den meisten Fällen (73,3%) kurativ intendiert. Details zur aktuellen Therapie und zur Therapieerfahrung sind in Tabelle 7 dargestellt.

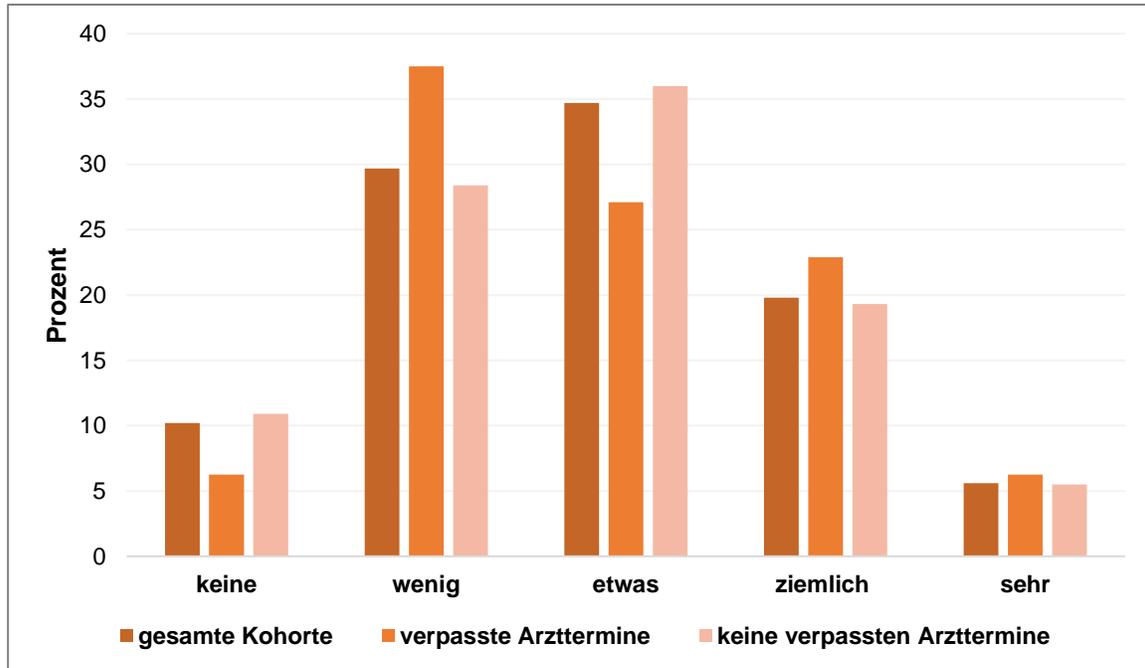
**Tabelle 7:** Aktuelle Therapie und Therapieerfahrung der Kohorte (eigene Darstellung: Miriam Morgenstern).

Art der Therapie	Aktuell (n, %)	Therapieerfahrung <sup>a</sup> (n, %)
<b>Insgesamt</b>	104 (32,1)	324 (100,0)
<b>Operativ</b>	49 (47,1)	322 (99,4)
Exzision des Primärmelanoms	39 (37,5)	314 (96,9)
SNLB	18 (17,3)	219 (67,6)
LAD	0 (0,0)	53 (16,4)
Metastasenresektion	10 (9,6)	48 (14,8)
<b>Medikamentös</b>	66 (63,5)	104 (32,1)
Interferon- $\alpha$	2 (1,9)	34 (10,5)
ICI	53 (51,0)	78 (24,1)
PD-1-Inhibitor-Monotherapie	50 (48,1)	71 (21,9)
Nivolumab + Ipilimumab	3 (2,9)	5 (1,6)
Ipilimumab-Monotherapie	0 (0,0)	2 (0,6)
BRAF/MEKi	13 (12,5)	16 (4,9)
Chemotherapie	0 (0,0)	6 (1,9)
<b>Radiotherapie</b>	3 (2,9)	19 (5,9)
<b>Sonstige<sup>b</sup></b>	0 (0,0)	6 (1,9)

<sup>a</sup> Jemals durchgeführte Therapie.

<sup>b</sup> Sonstige Therapien beinhalteten hypertherme Extremitätenperfusion (n=1), Elektrochemotherapie (n=1), Kryotherapie (n=2), Laserbehandlung (n=1) und Radiofrequenzablation (n=2). Ein Patient erhielt sowohl eine hypertherme Extremitätenperfusion als auch Elektrochemotherapie.

Wegen ihrer Melanom-Erkrankung waren 25,6% der Teilnehmer ziemlich oder sehr besorgt (Abbildung 2). Auf der Skala von 0-100 lag die Besorgnis im Durchschnitt bei 38,1 und im Median bei 35.

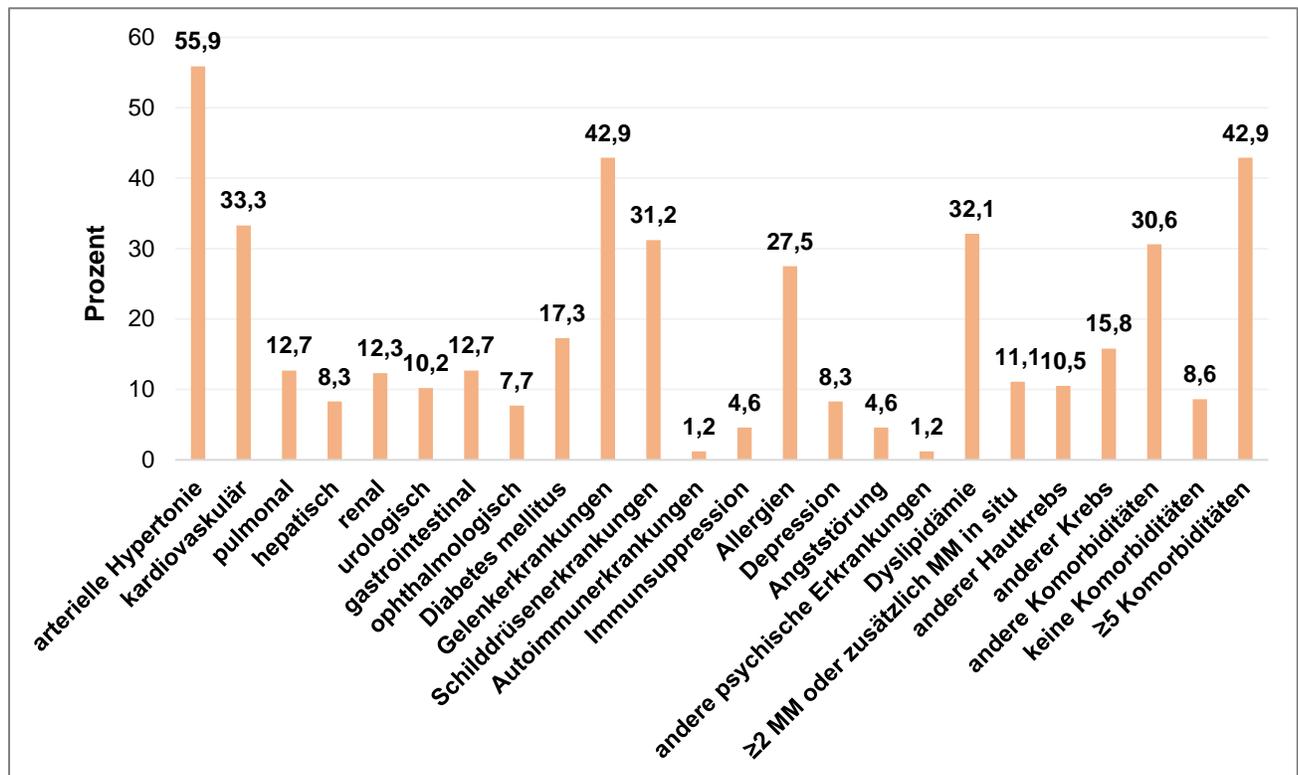


**Abbildung 2:** Besorgnis über die Melanom-Erkrankung in der gesamten Kohorte und in Subgruppen, die Arzttermine verpassten oder nicht. Unterschiede zwischen den Subgruppen mit und ohne stornierten Arztterminen wurden mittels Post Hoc-Test auf Signifikanz geprüft. In Anlehnung an Abbildung 1B aus der eingebundenen Publikation (38).

### 3.3 Komorbiditäten

Die Komorbiditäten der Kohorte sind in Abbildung 3 dargestellt. Über die Hälfte der Patienten (55,9%) litt an einer arteriellen Hypertonie und ein Drittel an kardiovaskulären Vorerkrankungen. Weitere häufige Vorerkrankungen umfassten Gelenkerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, Dyslipidämie, Allergien, Diabetes mellitus, andere Krebserkrankungen und pulmonale Erkrankungen. Bei 11,1% der Teilnehmer waren ein Zweitmelanom oder ein Melanoma in situ als Zweittumor bekannt. 8,3% litten unter Depressionen, 4,6% unter Angststörungen. Eine Immunsuppression lag bei 4,6 % vor. Der eigene Gesundheitszustand wurde

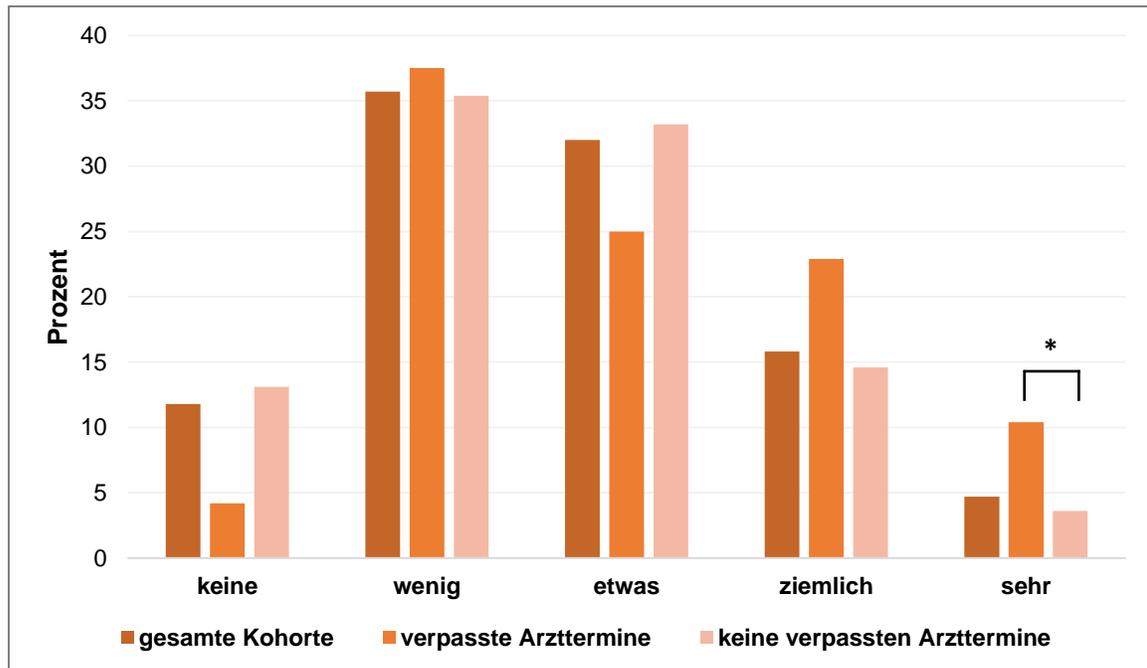
im Durchschnitt mit 69,4 und im Median mit 80 von maximal 100 Punkten bewertet. Beim EQ-5D-5L gaben 34,3% der Teilnehmer den Höchstwert von 1 an (Durchschnitt: 0,877).



**Abbildung 3:** Häufigkeit von Komorbiditäten in der Kohorte (eigene Darstellung: Miriam Morgenstern).

### 3.4 Beeinträchtigungen durch die COVID-19-Pandemie

Die durchschnittliche Besorgnis wegen der COVID-19-Pandemie lag bei 35,1 auf einer Skala von 0-100. 15,8% der Teilnehmer waren ziemlich besorgt und 4,7% sehr besorgt (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Besorgnis über COVID-19 in der gesamten Kohorte und in Subgruppen, die Arzttermine verpassten oder nicht. Unterschiede zwischen den Subgruppen mit und ohne stornierten Arztterminen wurden mittels Post Hoc-Test auf Signifikanz geprüft.

\*  $p < 0,05$ .

In Anlehnung an Abbildung 1A aus der eingebundenen Publikation (38).

76,3% der Patienten gaben an, ihre privaten Kontakte infolge der Pandemie ziemlich oder sehr eingeschränkt zu haben. Unter den berufstätigen Teilnehmern hatten 57,4% ihre beruflichen Kontakte ziemlich oder sehr stark reduziert.

Ein Patient war bis zum 30.06.2020 selbst an COVID-19 erkrankt und stationär auf einer Isolierstation behandelt worden. Eine intensivmedizinische Behandlung war nicht erforderlich gewesen, und der Patient war zum Zeitpunkt der Studienteilnahme wieder vollständig genesen. Der Patient hatte die SARS-CoV-2-Infektion mutmaßlich ganz zu Beginn der

Pandemie im März 2020 während eines stationären Aufenthalts im HTZ durch Ansteckung bei seinem Zimmernachbarn erworben. Über eine COVID-Infektion im eigenen Haushalt berichtete ein Teilnehmer, über COVID-Infektionen im näheren Bekanntenkreis 15 Patienten. Von den Haushaltsmitgliedern bzw. Bekannten wurden neun ambulant, vier stationär und einer intensivmedizinisch behandelt. In einem Fall war der Ort der Behandlung unbekannt.

### **3.5 Therapieänderungen infolge der COVID-19-Pandemie**

Von 104 Patienten, die vom 01.02.2020 bis zum Befragungszeitpunkt eine Therapie erhalten hatten oder erhalten sollten, änderten vier (3,8%) diese aufgrund der Pandemie. Der erste Patient erhielt eine hypofraktionierte Radiotherapie mit sechs Sitzungen à 4 Gy anstelle von zwölf Sitzungen à 3 Gy nach neurochirurgischer Resektion einer Hirnmetastase. Bei der zweiten Patientin verzögerte sich die Nachexzision ihres Primärmelanoms aufgrund eines COVID-19-Ausbruchs im ursprünglich vorgesehenen Krankenhaus in Potsdam um vier Wochen. Die dritte Patientin wünschte aus Sorge wegen der COVID-19-Pandemie eine Verzögerung der Nachresektion ihres Primärmelanoms und der SLNB um vier Wochen. Bei der vierten Patientin wurde das Intervall der Pembrolizumab-Infusionen auf Anraten des behandelnden Arztes von 200 mg alle drei Wochen auf 400 mg alle sechs Wochen erhöht. Detaillierte Informationen zu den von Therapieänderungen betroffenen Patienten sind in der Supplementary Table S2 der Publikation (38) dargestellt.

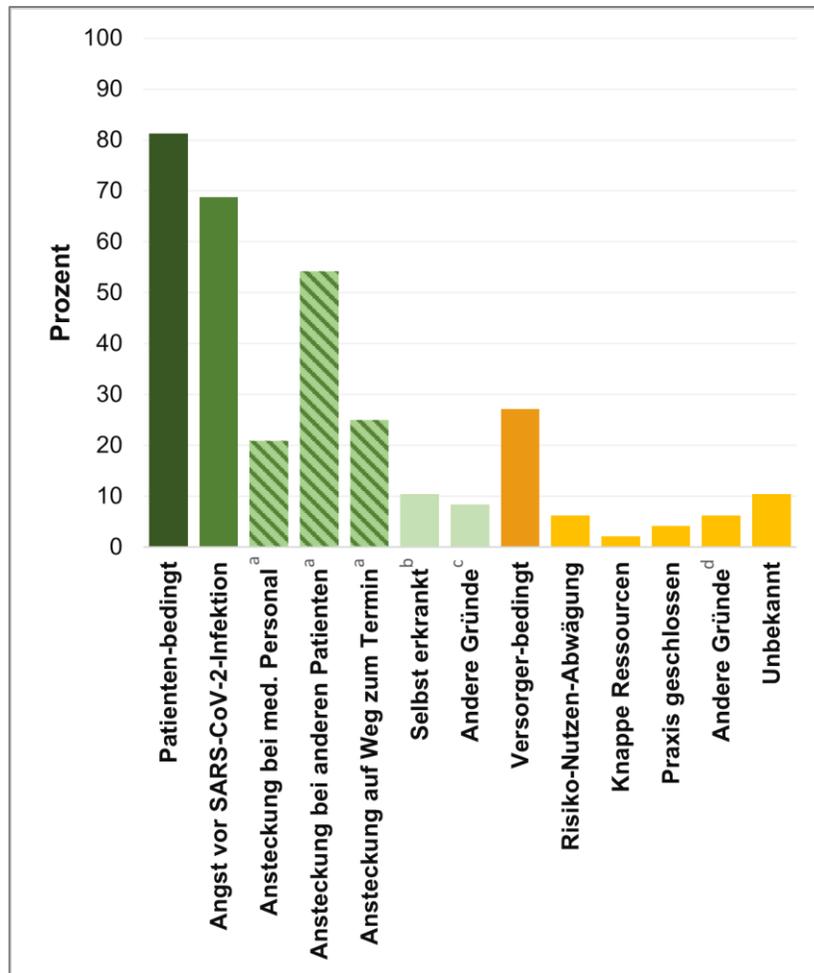
Bei 22 Patienten fand im Befragungszeitraum unabhängig von der COVID-19-Pandemie eine Behandlungsänderung statt, bei 13 von ihnen wegen Tumorprogress, bei drei aufgrund von Arzneimittelnebenwirkungen und bei vier aus anderen Gründen. Bei zwei Patienten wurde die Therapie regulär beendet.

### **3.6 Verpasste Arzttermine**

Beinahe alle Patienten (98,1%) gaben an, regelmäßig Nachsorgetermine wahrzunehmen. Im Befragungszeitraum wurden von 48 Patienten (14,8%) Arzttermine im Zusammenhang mit ihrem MM abgesagt oder verschoben. Von 50 verpassten Terminen waren je 25 im HTZ und bei niedergelassenen Dermatologen geplant gewesen. 70% der Termine wurden verschoben, 26% abgesagt und 4% zunächst verschoben und dann abgesagt. Der Großteil der Arzttermine (81,3%) wurde auf Wunsch der Patienten storniert.

Die Hauptursache für Terminstornierungen war Angst vor einer Ansteckung mit SARS-CoV-2 (Abbildung 5). Studienteilnehmer, die Arzttermine verpasst hatten, waren besonders hinsichtlich einer Ansteckung bei anderen Patienten besorgt (54,2% von 72 Antworten), gefolgt von der Sorge, sich auf dem Weg zum Termin anzustecken (25,0%). Eine Ansteckung beim medizinischen Personal fürchteten 20,9%. Weitere Ursachen für verpasste Arzttermine waren akute Erkrankungen (außer COVID-19-Infektionen) und andere Gründe wie fehlende Kinderbetreuungsmöglichkeiten bei Pandemie-bedingt geschlossenen Betreuungseinrichtungen.

27,1% der Termine wurden auf Veranlassung der medizinischen Versorger abgesagt oder verschoben, am häufigsten nach Risiko-Nutzen-Abwägung, außerdem wegen geschlossener Praxen, Ressourcenknappheit oder einer SARS-CoV-2-Infektion eines niedergelassenen Dermatologen (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Gründe für Patienten- und Versorger-veranlasste Stornierungen von Arztterminen im Zusammenhang mit dem MM. Für die Berechnung von Prozentzahlen wurde die Anzahl an Patienten, die Arzttermine verpassten (n=48), auf 100% gesetzt. In Anlehnung an Abbildung 2 aus der eingebundenen Publikation (38).

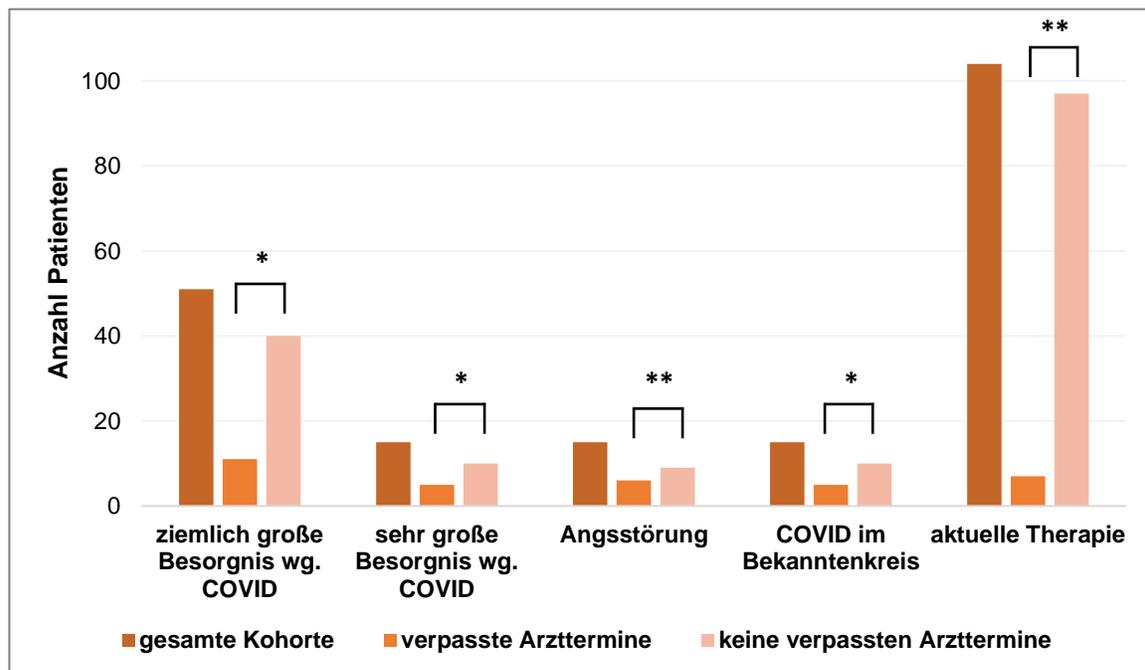
<sup>a</sup> Bezüglich der Angst vor einer SARS-CoV-2-Infektion gaben mehrere Patienten mehr als eine Antwort an. Daher wurde die Prozentangabe basierend auf der Gesamtanzahl an Antworten (n=72, 100%) berechnet.

<sup>b</sup> Andere Erkrankung als eine SARS-CoV-2-Infektion.

<sup>c</sup> Andere Gründe, die als Freitext angegeben wurden, waren Angst, die immunsupprimierte Frau zu infizieren, fehlende Kinderbetreuung, Wunsch, die Nachsorgeuntersuchung zu verschieben, solange der Patient sich gesund fühlte, und gesetzliche Bestimmungen zur Kontaktbeschränkung.

<sup>d</sup> Andere Versorger-bedingte Ursachen waren Infektion des niedergelassenen Dermatologen und fehlende Kapazitäten für Routineuntersuchungen.

Subgruppenanalysen zur Prüfung des Einflusses von Patienten-, Krankheits- und Therapiecharakteristika auf das Nichtwahrnehmen von Melanom-bezogenen Arztterminen ergaben, dass Patienten unter laufender Therapie signifikant seltener Termine verpassten als Patienten ohne aktuelle Therapie ( $p=0,005$ ). Im Gegensatz dazu waren eine ziemlich große oder sehr große Besorgnis wegen COVID-19 ( $p=0,050$ ), eine Angststörung ( $p=0,005$ ) und COVID-Infektionen im näheren Bekanntenkreis ( $p=0,041$ ) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, einen Termin zu verpassen, assoziiert (Abbildung 6). Andere soziodemographische, Krankheits- und Therapiecharakteristika und andere Komorbiditäten außer Angststörung besaßen keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrnehmung von Melanom-bezogenen Arztterminen.



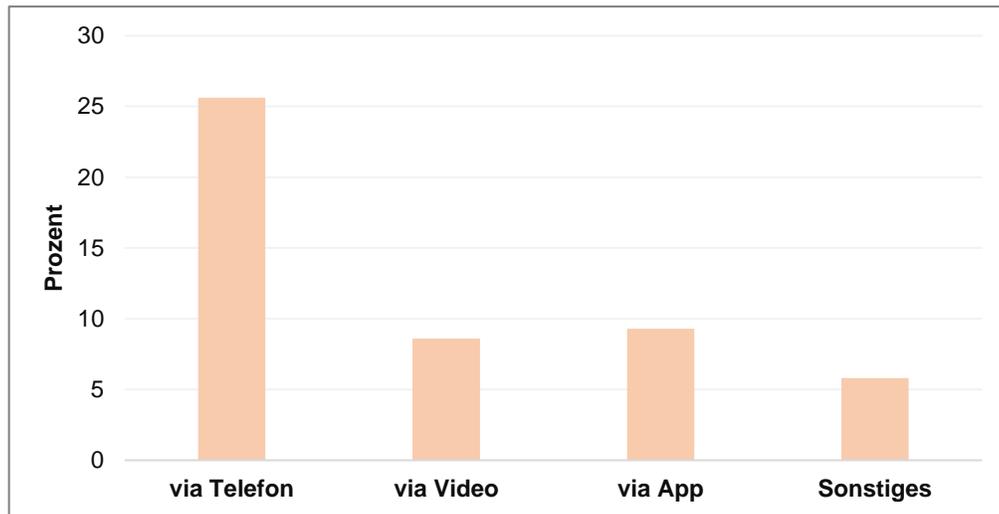
**Abbildung 6:** Signifikante Einflussfaktoren auf verpasste Arzttermine (eigene Darstellung: Miriam Morgenstern).

\*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,005$ .

Die Ergebnisse aus den deskriptiven Subgruppenvergleichen bestätigten sich auch in multivariaten logistischen Regressionsanalysen, in denen verpasste Arzttermine die abhängige Variable darstellten und Alter, Geschlecht, Tumorstadium, aktuelle Therapie, Angststörung, Anzahl der Komorbiditäten, Besorgnis hinsichtlich der COVID-19-Pandemie und Besorgnis hinsichtlich der Melanom-Erkrankung als unabhängige Variablen integriert wurden. Eine aktuelle Therapie war mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für Terminabsagen assoziiert (OR=0,208, p=0,003), wohingegen ziemlich große oder sehr große Besorgnis wegen COVID-19 (OR=6,806, p=0,034 bzw. OR=10,097, p=0,038), Vorliegen einer Angststörung (OR=5,465, p=0,016) und COVID-19-Infektion im näheren Bekanntenkreis (OR=4,251, p=0,026) Terminabsagen begünstigten. Patienten mit MM im Stadium IV neigten im Vergleich zu Patienten im Stadium I eher dazu, Termine zu verpassen (OR=3,108, p=0,048). Zusammenfassend war der Prozentsatz der Pandemie-bedingten Therapieänderungen mit 3,8% gering und der Prozentsatz der Terminstornierungen mit 14,8% überschaubar. Patienten unter laufender Therapie hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit, Arzttermine im Zusammenhang mit ihrem MM zu verpassen. Im Gegensatz dazu war das Risiko für Terminabsagen bei Angststörung, großer und sehr großer Besorgnis wegen COVID-19, COVID-Infektionen im näheren Bekanntenkreis und MM im AJCC-Stadium IV erhöht.

### 3.7 Wunsch nach Telemedizin

83 Patienten (25,6%) wünschten sich während der Pandemie Arztkontakte per Telefon. Interesse an einer Videosprechstunde oder an Arztkontakten per App wurde von nur 8,6% bzw. 9,3% der Teilnehmer geäußert (Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Interesse an Telemedizin während der Pandemie (eigene Darstellung: Miriam Morgenstern).

## 4. Diskussion

### 4.1. Versorgung von MM-Patienten während der COVID-Pandemie in Deutschland und weltweit

Während der ersten Welle der Pandemie herrschte große Verunsicherung, wie mit der Versorgung von onkologischen Patienten umzugehen sei. Versorger und Patienten befanden sich in einer Zwickmühle: Einerseits sollten Ressourcen für die Versorgung von COVID-Patienten geschaffen werden. Insbesondere bevor ausreichende Schutzausrüstung und Testkapazitäten zur Verfügung standen, sollte der Aufenthalt von onkologischen Patienten in Kliniken auf das absolut notwendige Minimum beschränkt werden, um das Risiko für nosokomialen SARS-CoV-2-Infektionen zu reduzieren. Andererseits führen eine Verzögerung der Diagnostik, Therapie und Nachsorge von MM zu einer Verschlechterung der Prognose (56). In einem Wachstumsmodell wurde errechnet, dass die 10-Jahres-Überlebensrate bei MM bei einer dreimonatigen diagnostischen und therapeutischen Verzögerung gemittelt über alle Stadien um 2,4% sinkt (57).

Eingeschränktes Hautkrebscreening während der ersten Welle der Pandemie bewirkte, dass Hautkrebs nach dem „Lockdown“ in weiter fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wurde und MM bei Erstdiagnose eine höhere Tumordicke aufwies (56, 58). In den USA verringerten sich die MM-Diagnosen im April 2020 im Vergleich zu April 2019 um bis zu 70% (59). Nach Daten des US-amerikanischen COVID and Cancer Research Networks (CCRN) wurde im April 2020 im Vergleich zum April 2019 eine Reduktion der Konsultationen wegen MM um 52% und eine Reduktion von Erstvorstellungen mit MM um sogar 67% verzeichnet (60). In Italien wurde ein Rückgang an MM-Diagnosen um 49% in Woche 11-20 des Jahres 2020 im Vergleich mit den Jahren 2018/2019 (61) sowie eine Reduktion der Erstkonsultationen, Biopsien und Therapien nachgewiesen (62). Auch in Großbritannien kam es in der ersten Welle zu einer Verzögerung von Hautkrebs-Diagnosen und von entsprechenden Einweisungen (63). In Kanada wurden von Januar bis September 2020 nur 27% der anhand der Fallzahlen aus 2019 erwarteten Hautbiopsien bei Verdacht auf MM durchgeführt (64). Auch in einer Umfrage unter 678 Mitgliedern der International Dermoscopy Society aus 52 verschiedenen Ländern wurde deutlich, dass die Versorgung dermatologischer Patienten während der ersten Welle der Pandemie 2020 erheblich zurückging: Die Hälfte der

Dermatologen berichteten über eine Reduktion der Arbeitslast um mehr als 75%, jedoch über eine deutliche Steigerung der Telekonsultationen. Mehr als die Hälfte gab an, seit Beginn der Pandemie bis Ende Mai 2020 kein MM diagnostiziert zu haben (65).

Das deutsche Gesundheitssystem war in der ersten Welle nicht so stark betroffen, dass es an seine Belastungsgrenzen kam, sodass die MM-Versorgung überwiegend leitliniengerecht fortgesetzt werden konnte. Dies traf auch auf das Vivantes HTZ zu. Pandemie-bedingte Änderungen der Therapie waren in unserer Studienkohorte selten. Die Rate an Terminverschiebungen oder -stornierungen war mit 14,8% relativ gering. Deutschlandweit schwankte die Rate an Terminabsagen von MM-Patienten in der Anfangsphase der Pandemie abhängig von der lokalen und regionalen Situation erheblich. In der Ambulanz der Universitäts-Hautklinik München wurde eine Reduktion der Konsultationen von MM-Patienten um 82% im März/April 2020 im Vergleich zum selben Zeitraum in den Jahren 2018/2019 dokumentiert (66). Dagegen traten an der Hautklinik in Dortmund kaum Einschränkungen in der Versorgung von bereits angebundenen Patienten mit Hautkrebs auf (67).

#### **4.1.1 Empfehlungen zur MM-Diagnostik, Therapie und Nachsorge unter Pandemie-Bedingungen**

Abhängig von COVID-19-Fallzahlen, Auslastungen der Krankenhäuser und Intensivstationen und Ausstattung der Gesundheitssysteme gab es weltweit große Unterschiede in den Empfehlungen zur MM-Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Viele Dermatologen und Organisationen empfahlen die Fortsetzung einer leitliniengerechten Versorgung, soweit möglich (53, 54, 68-71). Die European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Melanoma Task Force riet zu fortgesetzten Konsultationen von MM-Patienten unter strengen hygienischen Voraussetzungen (72). Medikamentöse Therapien sollten weiterhin regulär eingeleitet werden. Operative Therapien wie z.B. Nachexzision mit Sicherheitsabstand und SLNB könnten bei Ressourcenknappheit um maximal drei Monate verschoben werden. Nachsorge und Bildgebungen sollten regulär, ggf. digital, stattfinden. In Ausnahmefällen könnten die Untersuchungen bei asymptomatischen Patienten im Stadium 0-IIA bis zu drei Monate verschoben werden (72). Deutsche Onkopedia-Leitlinien und internationale Konsensus-Leitlinien sprachen ähnliche Empfehlungen aus und rieten dazu, Vor- und Nachsorgetermine komprimiert und soweit möglich digital abzuhalten (53, 73). Welche Patienten im

klinischen Alltag tatsächlich digital versorgt werden können und bei welchen Präsenztermine notwendig sind, hängt von einer Vielzahl an Patienten- und Krankheitscharakteristika wie dem Stadium, Verlauf und Therapiebedarf der Melanom-Erkrankung, Begleiterkrankungen, Compliance und Zugang zu digitalen Systemen sowie von den Kapazitäten und Möglichkeiten der versorgenden Praxis oder Klinik ab. Nachsorgeuntersuchungen, bei denen eine Anamnese im Vordergrund steht, können digital durchgeführt werden, Nachsorgeuntersuchungen, bei denen eine laborchemische oder apparative Diagnostik erforderlich ist, nicht. Folgeverordnungen für orale Therapien sind auf digitalem Weg möglich, während Infusionen nur in Präsenz verabreicht werden können.

In Ländern, die während der ersten Welle stärker von der Pandemie betroffen waren, wie USA, Großbritannien und Italien, musste die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von MM stärker eingeschränkt werden als in Deutschland (73-76). In den USA wurde z.B. empfohlen, die Exzision von bioptisch gesicherten T1 MM ohne makroskopische Residuen für drei Monate zu verschieben und bei *in sano* exzidierten MM  $\geq$ T2 die Nachexzision mit Sicherheitsabstand bis zu drei Monate aufzuschieben (74).

## **4.2 Einfluss der MM-Therapie auf COVID-19-Erkrankungen**

Patienten mit Tumorerkrankungen sind im Vergleich zur restlichen Bevölkerung eher gefährdet, einen schweren COVID-Verlauf zu erleiden. Dies ist jedoch nicht nur auf die Tumorerkrankung, sondern auch auf eine höhere Prävalenz von Komorbiditäten und Risikofaktoren, die zu einem schweren COVID-19-Verlauf prädisponieren, zurückzuführen (vgl. Kapitel 1.3.4). In einer Studie aus der während der ersten Welle der Pandemie besonders stark betroffenen norditalienischen Stadt Bergamo wurden zwischen März und Mai 2020 30% aller onkologischen Patienten unter medikamentöser Tumortherapie SARS-CoV-2-positiv getestet. Diese wiesen eine höhere Rate an schweren Nebenwirkungen und eine höhere Mortalität als SARS-CoV-2-negative onkologische Patienten auf. Die Todesursache war in allen Fällen COVID-19 (77).

Zu Beginn der Pandemie wurde diskutiert, ob die MM-Therapie einen negativen Einfluss auf die Prognose von COVID-19-Erkrankungen haben könnte und daher angepasst werden sollte. Was die operative Therapie betrifft, besteht Konsens, dass Operationen unter

Beachtung von Sicherheitsvorgaben weiterhin sicher durchgeführt werden können, solange die Kapazitäten es zulassen (73, 78).

Immun- und/oder zielgerichtete Therapien standen anfangs mehr im Diskurs. Es wurde befürchtet, dass Patienten unter ICI infolge eines Cytokin-release Syndroms ein höheres Risiko für einen schweren oder fatalen COVID-19-Verlauf hätten. Weiterhin treten unter ICI gelegentlich immunvermittelte Pneumonitiden auf, die leicht mit einer COVID-19-Infektion verwechselt werden können (79). Eine differenzialdiagnostische Abgrenzung ist jedoch durch COVID-Schnelltests und/oder PCR-Tests zügig möglich. Steroide, die zur Therapie von immunvermittelten Pneumonitiden eingesetzt werden, sind auch zur Prävention des Cytokin-release Syndroms hilfreich. Inzwischen wurde in zahlreichen Fallberichten, prospektiven und retrospektiven Studien gezeigt, dass ICI-Therapien nicht mit einem schwereren COVID-19-Verlauf verbunden sind. Innerhalb des Registers der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie zur Behandlung dermatologischer Tumoren im klinischen Alltag (ADOReg) wurden alle Fälle von COVID-19 bei Patienten mit MM unter ICI-Therapie ausgewertet. Zwischen März und Juli 2020 erlitten 13 von 652 Patienten eine COVID-19-Infektion, die größtenteils asymptomatisch oder mild verlief (80). Krebspatienten mit laborgesicherter COVID-19-Infektion aus dem britischen UK Coronavirus Cancer Monitoring Project (UKCCMP), die in den letzten vier Wochen eine Chemotherapie, Immuntherapie, zielgerichtete Therapie oder Radiotherapie erhalten hatten, hatten im Vergleich zu Krebspatienten mit COVID-19 ohne diese Therapien keine signifikant erhöhte Mortalität (51). Auch in einer italienischen Fallserie entwickelte kein Krebspatienten unter Immuntherapie einen schweren COVID-19-Verlauf (81). ICI führen sowohl in adjuvanter als auch in palliativer Situation zu einer signifikanten Steigerung der Überlebensraten von Patienten mit MM (12, 14, 15, 19, 20). Die Therapie sollte daher bei SARS-CoV-2-negativen MM-Patienten leitliniengerecht eingeleitet und fortgesetzt werden (53, 73). Die Infusionen sollten nach Möglichkeit in den längsten zugelassenen Intervallen verabreicht werden (72, 73). Im Falle einer akuten SARS-CoV-2-Infektion sollte die Therapie pausiert werden (53).

Auch zielgerichtete Therapien mit BRAF/MEKi sollten gemäß Leitlinien initiiert bzw. fortgeführt werden. Encorafenib und Binimetinib sind von allen BRAF/MEKi-Kombinationen mit der geringsten Rate an Pyrexien als Nebenwirkung behaftet. Diese Kombination sollte daher bevorzugt erwogen werden, um einer Verwechslung zwischen Fieber als Therapie-

Nebenwirkung und Fieber als Symptom einer COVID-19-Infektion vorzubeugen (26, 72, 73). Im Falle einer Pyrexie sollte die BRAF/MEKi-Therapie pausiert und parallel dazu eine Testung zum Ausschluss einer SARS-CoV-2-Infektion initiiert werden. In einer Studie aus Turin, Italien erhielten während der ersten Welle der Pandemie 97 Patienten mit MM eine BRAF/MEKi-Therapie. Diese konnte in allen Fällen sicher fortgesetzt werden. Keiner der Patienten infizierte sich mit COVID-19 (82).

### **4.3 Pandemie-bedingte Therapieänderungen in der Studienkohorte**

In unserer Kohorte wurden in vier Fällen Pandemie-bedingte Änderungen der MM-Therapie dokumentiert. Bei zwei Patientinnen wurde die Nachexzision des Primärmelanoms um jeweils vier Wochen verschoben, bei einer davon auf eigenen Wunsch aus Angst vor einer nosokomialen SARS-CoV-2-Infektion und bei der anderen aufgrund eines COVID-19-Ausbruchs in einem anderen Krankenhaus, in dem die Nachexzision des bisher R1 resezierten pT4a-Melanoms ursprünglich geplant war. Bei einem Patienten mit zerebral metastasiertem Melanom wurde die Radiotherapie in Einklang mit Empfehlungen internationaler radioonkologischer Fachgesellschaften in einem hypofraktionierten Schema verabreicht, um Präsenztermine im Krankenhaus zu minimieren (83). Bei der vierten Patientin wurde Empfehlungen von Fachgesellschaften folgend das Intervall der Pembrolizumab-Infusionen auf sechs Wochen verlängert (73). Viele andere Patienten erhielten ihre ICI-Infusionen bereits in den längst möglichen Intervallen, d. h. Nivolumab alle vier und Pembrolizumab alle sechs Wochen.

Selbstverständlich sollte die Einleitung und Fortsetzung der MM-Therapie stets in individueller Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen (53). Eine sorgfältige Aufklärung der Patienten über die zur Prävention von SARS-CoV-2-Infektionen geeigneten Maßnahmen einschließlich Abstands- und Hygieneregeln, Tragen von medizinischen oder idealerweise FFP2-Masken und COVID-19-Impfungen, über Möglichkeiten der digitalen Versorgung und über die trotz Pandemie erforderlichen Präsenztermine ist von großer Bedeutung, um eine optimale Patientenversorgung unter Pandemie-Bedingungen sicher zu stellen.

#### **4.4 Pandemie-bedingt verpasste Arzttermine: Einflussfaktoren und Ursachen**

Unter den Teilnehmern unserer Kohorte, die aufgrund der Pandemie MM-bezogene Arzttermine verpassten, waren Patienten mit laufender Therapie seltener vertreten, vermutlich weil sie einer leitliniengerechten Behandlung ihres MM trotz Sorge über eine SARS-CoV-2-Infektion Priorität einräumten. Bei den während der Pandemie durchgeführten Therapien handelte es sich in knapp der Hälfte der Fälle um Operationen und bei 51,0% um Infusionstherapien, die nicht virtuell durchgeführt werden können. Nur 12,5% der aktuell behandelten Patienten erhielten orale Therapien mit BRAF/MEKi, bei denen die Intervalle für Kontrolluntersuchungen bei stabilem Verlauf nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung ausgeweitet und Folgerezepte per Post zugesandt werden können.

Patienten im Stadium IV verpassten ihren Termin häufiger als Patienten im Stadium I. Dies könnte teilweise darauf zurückzuführen sein, dass sich die Patienten mit Fernmetastasen aufgrund ihrer fortgeschrittenen MM-Erkrankung und aufgrund von Multimorbidität berechtigterweise stärker vor einem schweren COVID-19-Verlauf fürchteten. Bei Patienten im Stadium IV, die z.T. in deutlich reduziertem Allgemeinzustand waren, konnten engmaschig geplante Arzttermine möglicherweise besser zeitlich gestreckt werden als bei Patienten in niedrigeren Stadien, die sich ohnehin nur alle drei bis sechs Monate zur Nachsorge vorstellten. In einer italienischen WhatsApp Messenger-basierten Umfrage waren Patienten im Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 2 eher an einer Verlegung ihrer Arzttermine interessiert als Patienten in besserem Allgemeinzustand (84).

Ein weiterer positiver Prädiktionsfaktor für verpasste Termine war die Besorgnis, an COVID-19 zu erkranken. Es ist gut nachvollziehbar, dass Teilnehmer, die insgesamt große Sorge vor SARS-CoV-2-Infektionen hatten, auch größere Angst vor Infektionen während eines Arztbesuchs oder auf dem Weg dorthin hatten als Teilnehmer, die insgesamt weniger besorgt waren. Für einige Teilnehmer überwog die Besorgnis, an COVID-19 zu erkranken, über die Sorge, ein MM-Rezidiv verspätet zu erkennen und zu behandeln.

Die meisten Arzttermine wurden auf Wunsch der Patienten verschoben oder abgesagt. Als Hauptursache für Terminverschiebungen wurde Angst vor einer SARS-CoV-2-Infektion genannt. Am stärksten gefürchtet wurde die Ansteckung bei Mitpatienten, gefolgt von der Ansteckung auf dem Weg zum Arzttermin. In der italienischen WhatsApp Messenger-basierten

Umfrage wurden ähnliche Ergebnisse dokumentiert: 37% der befragten Tumorpatienten wollten ihre Arzttermine verlegen, und die in den WhatsApp-Nachrichten am häufigsten erkennbare Emotion war Angst (84).

Angst vor COVID-19 ist ein weltweit stark verbreitetes Problem, das die seelische Gesundheit drastisch und nachhaltig beeinflussen und erhebliche Kollateralschäden nach sich ziehen kann (85). In einer Studie der Berliner Charité, in der mehr als 6.500 Personen aus der Allgemeinbevölkerung während des ersten „Lockdowns“ online befragt wurden, gab die Hälfte der Teilnehmer Besorgnis und Leidensdruck wegen COVID-19 an. Die Teilnehmer dachten durchschnittlich mehr als vier Stunden pro Tag über die Pandemie nach. Psychologische und soziale Hintergründe beeinflussten die Besorgnis über COVID-19 mehr als eigene Erfahrungen oder Berührungspunkte mit der Erkrankung (86). Teilnehmer unserer Kohorte, die nach eigenen Angaben unter einer Angststörung litten, verpassten ihre Arzttermine besonders häufig, vermutlich, weil sie sich auch verstärkt vor einer COVID-19-Infektion fürchteten.

Die Sorge vor nosokomialen SARS-CoV-2-Infektionen war v.a. zu Beginn der Pandemie nicht unberechtigt, da Schutzausrüstung und COVID-Tests nur eingeschränkt zur Verfügung standen. Medizinische Masken und FFP2-Masken waren außerhalb von Krankenhäusern und Arztpraxen nur schwierig erhältlich, und COVID-Testungen waren aufgrund eingeschränkter Testkapazitäten Verdachtsfällen vorbehalten. Routinemäßige Testungen der Patienten und des Personals wurden erst nach dem Ende der ersten Welle der Pandemie implementiert.

Teilnehmer, die SARS-CoV-2-Infektionen im näheren Bekanntenkreis erlebt hatten, tendierten eher als andere dazu, ihre Arzttermine zu stornieren, vermutlich, weil sie COVID-19-Erkrankungen als greifbares Risiko in nächster Umgebung erlebt hatten und ihre Besorgnis über die Pandemie infolgedessen gestiegen war. COVID-Infektionen unter den Teilnehmern selbst und bei Haushaltsmitgliedern waren in unserer Kohorte sehr selten, wahrscheinlich weil die Fallzahlen in Berlin während der ersten Welle insgesamt überschaubar waren, weil zeitnah nach Beginn der Pandemie ein bundesweiter „Lockdown“ ausgerufen wurde und, weil die meisten Patienten die Regeln zur Prävention von SARS-CoV-2-Infektionen sehr konsequent einhielten.

## **4.5 Schutzmaßnahmen zur Prävention nosokomialer SARS-CoV-2-Infektionen**

Um eine leitliniengerechte MM-Versorgung trotz Pandemie-Bedingungen zu ermöglichen, wurden im Vivantes HTZ ebenso wie in anderen HTZ, Kliniken und Praxen weltweit schnellstmöglich umfangreiche Schutzmaßnahmen für die Patienten und ihre Versorger implementiert. Direkt zu Beginn der Pandemie wurden AHA-Regeln umgesetzt, die einen Mindestabstand von 1,5 m, strikte Einhaltung der Hygienevorschriften und konsequentes Tragen von Schutzmasken beinhalten (78, 87, 88). Während anfangs für große Teile der Bevölkerung nur Alltagsmasken aus Stoff zur Verfügung standen, ist inzwischen in Krankenhäusern und Arztpraxen sowie in vielen Bereichen des öffentlichen Lebens das Tragen von medizinischen Masken oder FFP2-Masken vorgeschrieben (87, 88).

Zur Prävention nosokomialer SARS-CoV-2-Infektionen wurden im HTZ zudem die Abstände in den Wartebereichen vergrößert, die Anzahl der zeitgleich behandelten Patienten beschränkt und ein weitreichendes Besuchsverbot ausgesprochen. Mögliche COVID-19-Kontakte oder Symptome wurden im Vorfeld von Untersuchungen, Eingriffen und stationären Aufnahmen erfragt. Patienten mit entsprechender Anamnese, Symptomen einer COVID-19-Erkrankung oder nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion wurden in speziell hierfür eingerichtete Isolierstationen aufgenommen.

Unmittelbar nach Beginn der Pandemie erlitt ein Studienteilnehmer während eines stationären Aufenthalts im HTZ Ende März 2020 eine nosokomiale COVID-19-Erkrankung, die vermutlich durch Ansteckung bei seinem Zimmernachbarn erworben wurde. Diese erforderte bei mittelschwerem Verlauf einen neuntägigen Aufenthalt auf einer Isolierstation, jedoch keine intensivmedizinischen Maßnahmen, und heilte folgenlos aus. Weitere nosokomiale SARS-CoV-2-Infektionen traten dank großer Umsicht des Personals und konsequenter Umsetzung der Schutzmaßnahmen im Rahmen der vorhandenen Möglichkeiten erfreulicherweise nicht auf.

In der ersten Welle der Pandemie standen nicht ausreichend Testmöglichkeiten für die gesamte Bevölkerung zur Verfügung. Daher mussten COVID-19-Testungen zunächst auf Verdachtsfälle beschränkt werden. In deutschen Krankenhäusern und Arztpraxen waren frühzeitig COVID-19-PCR-Tests verfügbar, deren Ergebnisse aufgrund von beschränkten Laborkapazitäten allerdings oft erst nach Tagen vorlagen (89). Einen wesentlichen Fortschritt

stellte im Herbst 2020 die Einführung von COVID-19-Schnelltests dar. Diese besitzen zwar eine geringere Sensitivität und Spezifität als PCR-Tests, liefern jedoch innerhalb von maximal 30 Minuten ein Ergebnis (90).

Eine engmaschige präventive Testung von Personal und Patienten des HTZ war während der ersten Welle der Pandemie aufgrund mangelnder Testkapazitäten noch nicht möglich, wurde jedoch ab Herbst 2020 gemäß den Empfehlungen des RKI etabliert. Seither erhalten alle Patienten vor der stationären Aufnahme und im Verlauf des stationären Aufenthalts PCR-Tests und vor ambulanten oder tagesstationären Untersuchungen und Eingriffen Schnelltests.

#### **4.6 Telemedizinische Versorgung**

Um die Versorgung der MM-Patienten trotz hoher COVID-19-Fallzahlen und starker Beanspruchung des Gesundheitssystems durch COVID-19-Patienten aufrecht zu erhalten und gleichzeitig das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion zu minimieren, kann Telemedizin eine gute Option darstellen (91). Auch im Vivantes HTZ finden seit Beginn der Pandemie vermehrt telefonische Konsultationen und Beratungen statt, wodurch in einigen Fällen Arzttermine ersetzt werden können. Unter den Teilnehmern unserer Studie war der Wunsch nach Telemedizin, insbesondere per Video oder über App, allerdings wenig ausgeprägt. Das mag einerseits an dem relativ hohen Durchschnittsalter der Kohorte liegen. Andererseits waren während fast aller Arzttermine im HTZ und bei vielen ambulanten Arztterminen körperliche Untersuchungen, Labordiagnostik, bildgebende Diagnostik und/oder Eingriffe erforderlich, die nicht digital realisiert werden können.

Insgesamt nahm das Interesse an Telemedizin während der Pandemie stark zu. Eine Google Trends Untersuchung zeigte einen Anstieg der Google-Suchen zum Thema Telemedizin von über 900% (92). Bei entsprechendem Patientenwunsch und praktischer Umsetzungsmöglichkeit kann Telemedizin im klinischen Alltag eine gute Ergänzung sein. Dies gilt sowohl für Hautkrebsvorsorge als auch für Zwischenevaluationen unter laufender Therapie (91, 93, 94).

#### **4.7 Limitationen der Studie**

Die vorliegende Studie wurde kurz nach dem Ende der ersten Welle der COVID-19-Pandemie in Berlin durchgeführt. Da die Versorgungssituation von MM-Patienten stark vom

Pandemiegeschehen abhängt, können die Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf andere Länder, Regionen und Städte übertragen werden, besonders wenn diese schwerer oder geringer von der Pandemie betroffen waren. Auch die Besorgnis wegen COVID-19 ist sehr volatil und von aktuellen Entwicklungen abhängig. Je nach Verlauf der Pandemie, Berichterstattung in den Medien und Einstellung der Bevölkerung könnte sich dieser Faktor in den folgenden Wellen stärker oder geringer auf die Einhaltung von Arztterminen auswirken. Zur Beurteilung des Ausmaßes der Besorgnis könnten in künftigen Studien validierte Scores wie die „Fear of COVID-19 Scale“ herangezogen werden (95).

Informationen zu psychischen Erkrankungen wie Depressionen und Angststörungen basierten auf Selbstauskünften der Patienten und wurden nicht durch Scores validiert oder nach Schweregrad klassifiziert.

Aufgrund der überschaubaren Größe der Kohorte könnten zusätzliche Einflussfaktoren auf verpasste Arzttermine übersehen worden sein.

Da während der ersten Welle der Pandemie nur sehr wenige Patienten und Haushaltsmitglieder an COVID-19 erkrankten, kann nicht beurteilt werden, ob und wie sich direkte Erfahrungen mit der Krankheit auf die MM-Versorgung auswirkten.

Die Rücklaufquote unserer Studie war mit 41,3% für eine postalische Befragung relativ hoch. Es ist jedoch möglich, dass die Rate an Therapieänderungen und/oder verpassten Terminen unter Patienten, die sich gegen die Studienteilnahme entschieden, höher als die unter den Teilnehmern war.

Information über verschobene oder stornierte Arzttermine außerhalb des HTZ wurden dem Patientenfragebogen entnommen und nicht durch Nachfragen in den Praxen überprüft. Versorger-bedingte Ursachen für Terminabsagen könnten daher unvollständig oder inakkurat erfasst worden sein.

## **4.8 Aktuelle Entwicklungen und Ausblick**

Wesentliche Fortschritte im Kampf gegen die Pandemie wurden durch die Einführung von COVID-19-Impfungen erzielt. Seit Ende 2020/Anfang 2021 sind in Deutschland fünf Impfstoffe gegen COVID-19 zugelassen worden, darunter die Impfstoffe auf mRNA-Basis Comirnaty® (BioNTech/Pfizer) und Spikevax® (Moderna), die Vektorimpfstoffe Vaxzevria® (AstraZeneca) und COVID-19 Vaccine Janssen® (Johnson & Johnson) und der proteinbasierte

Impfstoff Novaxovid® (Novavax) (96). Bei anfänglich vorherrschender Impfstoffknappheit erstellte die Bundesregierung eine Priorisierungsliste in vier Stufen: Vorrangig wurden zunächst Personen der Prioritätsgruppe (PG) 1 geimpft, zu denen u.a. ≥80-Jährige und in der COVID-Versorgung sowie in vulnerablen Bereichen eingesetztes medizinisches Personal zählten, gefolgt von Personen der PG 2, zu denen u.a. Patienten mit akuten Krebserkrankungen gehörten. Krebspatienten, die sich seit mehr als fünf Jahren in Remission befanden, fielen in die PG 3. Patienten des Vivantes HTZ erhielten Bescheinigungen über ihre Impfpriorität und eingehende Beratungen zur dringend empfohlenen Impfung, die auch unter laufender Therapie problemlos durchgeführt werden kann (53). Seit der Aufhebung der Impfpriorisierung am 07.06.2021 (87) und Zulassung des Impfstoffs von BioNTech/Pfizer für Kinder und Jugendliche ab fünf Jahren (96), wird eine Impfung für fast alle Personen ab zwölf Jahren mit sehr wenigen Ausnahmen intensiv propagiert. Zum 23.02.2022 sind ca. 76,2% der deutschen Bevölkerung erstgeimpft und 75,2% grundimmunisiert. Eine zusätzliche Auffrischungsimpfung haben 56,5% erhalten (97).

Nach nunmehr fast zwei Jahren Pandemie haben Versorger und Patienten umfangreiche Erfahrung mit der dermatonkologischen Versorgung unter veränderten Voraussetzungen gewonnen. Wie sich diese Erfahrungen, die verbesserten Schutzvorkehrungen, die inzwischen flächendeckend etablierten COVID-Testmöglichkeiten und die Impfkampagne auf die MM-Diagnostik, Therapie und Nachsorge auswirken, ist von großer Bedeutung für die Prognose der betroffenen Patienten in den nächsten Jahren. Im Vivantes HTZ wurde von März bis April 2021 eine Mela-COVID Follow-Up Studie durchgeführt, in der die Auswirkungen der Pandemie auf die Versorgung von MM-Patienten nach einem Jahr Pandemie erhoben wurden und Pandemie-bedingte Therapie- und Terminänderungen während der ersten und der zweiten Welle verglichen wurden. Die Ergebnisse sind Bestandteil einer anderen Dissertation.

Von großer Relevanz ist zudem die Frage, ob und wie sich Pandemie-bedingte Terminverschiebungen auf die Tumordicke, das Stadium und die Prognose von MM in Deutschland ausgewirkt haben. Dies ist Gegenstand einer laufenden Studie der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.

## 4.9 Fazit

In der vorliegenden Studie wurde die Versorgung von MM-Patienten im Vivantes HTZ während der ersten Welle der COVID-19-Pandemie eingehend untersucht, indem Therapieänderungen, Terminausfälle und Gründe hierfür aus der Sicht von Patienten und Ärzten ermittelt wurden. In unserer Patientenkohorte traten nur wenige Therapieänderungen auf, die fast alle medizinisch sinnvoll waren oder auf Patientenwunsch erfolgten. Stornierungen von Arztterminen waren im weltweiten Vergleich eher selten und überwiegend durch die Patienten veranlasst. Die Studie zeigt, dass es im HTZ gelang, trotz anfänglich großer Verunsicherung und Konzentration von Ressourcen auf COVID-19-Patienten eine sichere und leitliniengerechte MM-Versorgung aufrecht zu erhalten.

Als Hauptursache für Terminabsagen wurde Besorgnis über SARS-CoV-2-Infektionen identifiziert. Um sicher zu stellen, dass die Patienten ihre MM-Erkrankung während der immer noch anhaltenden Pandemie nicht aus Angst vor COVID vernachlässigen, sind umfangreiche Informationen über die notwendigen Sicherheitsvorkehrungen, den großen Nutzen von Testungen und Impfungen, aber auch über die Wichtigkeit der MM-Diagnostik, Therapie und Nachsorge erforderlich. Vertrauen der Patienten in eine sichere Versorgung unter neuen, an die Pandemie angepassten Voraussetzungen ist essenziell, um Verzögerungen in der MM-Diagnostik und Therapie und damit eine Verschlechterung der Prognose zu vermeiden.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion 2.0. *AWMF Registernummer: 032/052OL* 2021.
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Robert Koch-Institut (RKI) (Hrsg.). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021; 13: Kapitel 3.13.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3, 2020. *AWMF Registernummer: 032/024OL* 2020.
4. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, Bataille V, Del Marmol V, Dréno B, Fargnoli MC, Grob JJ, Höller C, Kaufmann R, Lallas A, Lebbé C, Malvehy J, Middleton M, Moreno-Ramirez D, Pellacani G, Saiag P, Stratigos AJ, Vieira R, Zalaudek I, Eggermont AMM. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics - Update 2019. *Eur J Cancer* 2020; 126: 141-158.
5. Friedrich S, Kraywinkel K. Faktenblatt: Epidemiologie des malignen Melanoms in Deutschland. *Der Onkologe* 2018; 24(6): 447-452.
6. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(6): 472-492.
7. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johansson PA, Field MA, Nones K, Patch AM, Kakavand H, Alexandrov LB, Burke H, Jakrot V, Kazakoff S, Holmes O, Leonard C, Sabarinathan R, Mularoni L, Wood S, Xu Q, Waddell N, Tembe V, Pupo GM, De Paoli-Iseppi R, Vilain RE, Shang P, Lau LMS, Dagg RA, Schramm SJ, Pritchard A, Dutton-Regester K, Newell F, Fitzgerald A, Shang CA, Grimmond SM, Pickett HA, Yang JY, Stretch JR, Behren A, Kefford RF, Hersey P, Long GV, Cebon J, Shackleton M, Spillane AJ, Saw RPM, López-Bigas N, Pearson JV, Thompson JF, Scolyer RA, Mann GJ. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature* 2017; 545(7653): 175-180.

8. Libra M, Malaponte G, Navolanic PM, Gangemi P, Bevelacqua V, Proietti L, Bruni B, Stivala F, Mazzarino MC, Travali S, McCubrey JA. Analysis of BRAF mutation in primary and metastatic melanoma. *Cell Cycle* 2005; 4(10): 1382-1384.
9. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892): 949-954.
10. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, Garbe C, Wheatley K. Adjuvant interferon- $\alpha$  for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017; 82: 171-183.
11. Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, Middleton MR, Testori A, Dréno B, Kirkwood JM. Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer* 2008; 112(5): 982-994.
12. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711-723.
13. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH, Jr., Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2517-2526.
14. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalcioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf

D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 320-330.

**15.** Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2521-2532.

**16.** Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, Márquez-Rodas I, Haanen J, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbé C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bastholt L, Rizzo JI, Balogh A, Moshyk A, Hodi FS, Wolchok JD. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381(16): 1535-1546.

**17.** Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suciú S, Robert C. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378(19): 1789-1801.

**18.** Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1824-1835.

**19.** Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, Haydon AM, Meshcheryakov A, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Di Giacomo AM, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan PC, van Akkooi ACJ, Krepler C, Ibrahim N, Marreaud S, Kicinski M, Suciú S, Robert C. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III

Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(33): 3925-3936.

**20.** Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, Cowey CL, Schenker M, Grob JJ, Chiarion-Sileni V, Márquez-Rodas I, Butler MO, Maio M, Middleton MR, de la Cruz-Merino L, Arenberger P, Atkinson V, Hill A, Fecher LA, Millward M, Khushalani NI, Queirolo P, Lobo M, de Pril V, Loffredo J, Larkin J, Weber J. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(11): 1465-1477.

**21.** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. *Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml*. 2021. <https://fi.b-ms.de/opdivo>. (abgerufen am 21.01.2022).

**22.** MSD Sharp & Dohme GmbH. *Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml*. 2022. [https://www.msd.de/wp-content/uploads/sites/33/2021/12/FI\\_Keytruda\\_Loesung\\_25mg-ml.pdf](https://www.msd.de/wp-content/uploads/sites/33/2021/12/FI_Keytruda_Loesung_25mg-ml.pdf). (abgerufen am 21.01.2022).

**23.** Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, Chiarion Sileni V, Schachter J, Garbe C, Bondarenko I, Gogas H, Mandalá M, Haanen J, Lebbé C, Mackiewicz A, Rutkowski P, Nathan PD, Ribas A, Davies MA, Flaherty KT, Burgess P, Tan M, Gasal E, Voi M, Schadendorf D, Long GV. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381(7): 626-636.

**24.** Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandalá M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, de Groot JWB, Loquai C, Gollerkeri A, Pickard MD, Robert C. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer* 2020; 126: 33-44.

**25.** Bai X, Flaherty KT. Targeted and immunotherapies in BRAF mutant melanoma: where we stand and what to expect. *Br J Dermatol* 2021; 185(2): 253-262.

**26.** Fujimura T, Kambayashi Y, Ohuchi K, Muto Y, Aiba S. Treatment of Advanced Melanoma: Past, Present and Future. *Life (Basel)* 2020; 10(9).

**27.** Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalá M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf

D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1813-1823.

**28.** Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Kirkwood JM, Chiarion Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Lesimple T, Plummer R, Dasgupta K, Gasal E, Tan M, Long GV, Schadendorf D. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2020; 383(12): 1139-1148.

**29.** Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, Delman KA, Spitler LE, Puzanov I, Agarwala SS, Milhem M, Cranmer L, Curti B, Lewis K, Ross M, Guthrie T, Linette GP, Daniels GA, Harrington K, Middleton MR, Miller WH, Jr., Zager JS, Ye Y, Yao B, Li A, Doleman S, VanderWalde A, Gansert J, Coffin RS. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33(25): 2780-2788.

**30.** Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L, Villegas-Portero R, Nieto-Garcia A. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist* 2010; 15(4): 416-427.

**31.** Garbe C, Keim U, Suci S, Amaral T, Eigentler TK, Gesierich A, Hauschild A, Heinzerling L, Kiecker F, Schadendorf D, Stadler R, Sunderkötter C, Tüting T, Utikal J, Wollina U, Zouboulis CC, Keilholz U, Testori A, Martus P, Leiter U, Eggermont AMM. Prognosis of Patients With Stage III Melanoma According to American Joint Committee on Cancer Version 8: A Reassessment on the Basis of 3 Independent Stage III Melanoma Cohorts. *J Clin Oncol* 2020; 38(22): 2543-2551.

**32.** Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.

**33.** World Health Organization (WHO). *WHO COVID-19 Dashboard*. Geneva 2020. <https://covid19.who.int/>. (abgerufen am 23.02.2022).

**34.** Nacoti M, Ciocca A, Giupponi A, Brambillasca P, Lussana F, Pisano M, Goisis G, Bonacina D, Fazzi F, Naspro R, Longhi L, Cereda M, Montaguti C. At the Epicenter of the

Covid-19 Pandemic and Humanitarian Crises in Italy: Changing Perspectives on Preparation and Mitigation. *NEJM Catalyst* 2020.

35. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, Guevara SLR, Echeverría LE, Glisic M, Muka T. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol* 2021; 190(1): 161-175.
36. Schilling J, Tolksdorf K, Marquis A, Faber M, Pfoch T, Buda S, Haas W, Schuler E, Altmann D, Grote U, Diercke M. The different periods of COVID-19 in Germany: a descriptive analysis from January 2020 to February 2021. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2021; 64(9): 1093-1106.
37. Robert Koch-Institut (RKI). *COVID-19-Dashboard: COVID-19-Fälle/Tag nach Meldedatum*. 2022. <https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b-17327b2bf1d4>. (abgerufen am 23.02.2022).
38. Teuscher M, Diehl K, Schaarschmidt ML, Weilandt J, Sasama B, Ohletz J, Könnecke A, Harth W, Hillen U, Peitsch WK. Effects of the COVID-19 pandemic on care of melanoma patients in Berlin, Germany: the Mela-COVID survey. *Eur J Dermatol* 2022; 31(4): 521-529.
39. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). Neues Coronavirus (SARS-CoV-2) - Informationen für die hausärztliche Praxis DEGAM S1- Handlungsempfehlung. *AWMF-Register-Nr. 053-054* 2021.
40. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J* 2021; 97(1147): 312-320.
41. Robert Koch-Institut (RKI). *Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19*. 2021. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html?jsessionid=065D4F2F6ADB38B00DF334AE6E1F0D85.internet121?nn=13490888#doc13776792bodyText1223.07.2021](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?jsessionid=065D4F2F6ADB38B00DF334AE6E1F0D85.internet121?nn=13490888#doc13776792bodyText1223.07.2021). (abgerufen am 14.07.2021).
42. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, Klauber J, Janssens U, Marx G, Weber-Carstens S, Kluge S, Pfeifer M, Grabenhenrich L, Welte T, Busse R. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients

with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8(9): 853-862.

**43.** Robert Koch-Institut (RKI). *Testkriterien für die SARS-CoV-2 Diagnostik bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf COVID-19*. 2021.

[https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Teststrategie/Testkriterien\\_Herbst\\_Winter.html;jsessionid=DF6F40692A22671EF785CBBB78A3B275.internet092?nn=2386228#doc15004192bodyText4](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Teststrategie/Testkriterien_Herbst_Winter.html;jsessionid=DF6F40692A22671EF785CBBB78A3B275.internet092?nn=2386228#doc15004192bodyText4). (abgerufen am 09.04.2021).

**44.** Robert-Koch Institut (RKI). *Nationale Teststrategie – wer wird in Deutschland auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2 Infektion getestet?* 2022.

[https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Teststrategie/Nat-Teststrat.html;jsessionid=44999E4BE6953A3CEDFD49D31B1B94A9.internet071?nn=13490888#doc14279904bodyText4](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Teststrategie/Nat-Teststrat.html;jsessionid=44999E4BE6953A3CEDFD49D31B1B94A9.internet071?nn=13490888#doc14279904bodyText4). (abgerufen am 25.01.2022).

**45.** Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW, Jr., Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383(27): 2603-2615.

**46.** Doroftei B, Ciobica A, Ilie OD, Maftei R, Ilea C. Mini-Review Discussing the Reliability and Efficiency of COVID-19 Vaccines. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(4).

**47.** Pawlowski C, Lenehan P, Puranik A, Agarwal V, Venkatakrishnan AJ, Niesen MJM, O'Horo JC, Virk A, Swift MD, Badley AD, Halamka J, Soundararajan V. FDA-authorized mRNA COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system. *Med (N Y)* 2021; 2(8): 979-992.e978.

**48.** Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21(3): 335-337.

**49.** Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol* 2020; 21(4): e181.

**50.** Venkatesulu BP, Chandrasekar VT, Girdhar P, Advani P, Sharma A, Elumalai T, Hsieh CE, Elghazawy HI, Verma V, Krishnan S. A Systematic Review and Meta-Analysis of

Cancer Patients Affected by a Novel Coronavirus. *JNCI Cancer Spectr* 2021; 5(2): pkaa102.

**51.** Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, Turnbull CD, Kerr R, Middleton G. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10241): 1919-1926.

**52.** Gonzalez-Cao M, Carrera C, Rodriguez Moreno JF, Rodríguez-Jiménez P, Basa MA, Ochoa RF, Puertolas T, Muñoz-Couselo E, Manzano JL, Marquez-Rodas I, Martín-Liberal J, Soria A, Criado PL, Garcia-Castaño A, Boada A, Ayala de Miguel P, Puig S, Crespo G, Fra PL, Zamora CA, Rodríguez MF, Valles L, Drozdowskyj A, Maldonado-Seral C, Gardeazabal J, Villalobos L, Rosell R, Fernandez-Morales LA, Rodrigo A, Viteri S, Provencio M, Berrocal A. COVID-19 in melanoma patients: Results of the Spanish Melanoma Group Registry, GRAVID study. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84(5): 1412-1415.

**53.** onkopedia.com. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.). *Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patient\*innen mit Blut- und Krebserkrankungen Leitlinie*. 2022.

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patient-innen-mit-blut-und-krebserkrankungen/@@guideline/html/index.html#ID0EP2BI>. (abgerufen am 25.01.2022).

**54.** Wollina U. Challenges of COVID-19 pandemic for dermatology. *Dermatol Ther* 2020: e13430.

**55.** Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonnel G, Badia X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011; 20(10): 1727-1736.

**56.** Valenti M, Pavia G, Gargiulo L, Facheris P, Nucca O, Mancini L, Sacrini F, Borroni RG, Narcisi A, Costanzo A. Impact of delay in follow-up due to COVID-19 pandemic on skin cancer progression: a real-life experience from an Italian hub hospital. *Int J Dermatol* 2021; 60(7): 860-863.

**57.** Tejera-Vaquerizo A, Nagore E. Estimated effect of COVID-19 lockdown on melanoma thickness and prognosis: a rate of growth model. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(8): e351-e353.

- 58.** Ricci F, Fania L, Paradisi A, Di Lella G, Pallotta S, Sobrino L, Panebianco A, Annessi G, Abeni D. Delayed melanoma diagnosis in the COVID-19 era: Increased breslow thickness in primary melanomas seen after the COVID-19 lockdown. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(12): e778-e779.
- 59.** Marson JW, Maner BS, Harding TP, Meisenheimer JV, Solomon JA, Leavitt M, Levin NJ, Dellavalle R, Brooks I, Rigel DS. The magnitude of COVID-19's effect on the timely management of melanoma and nonmelanoma skin cancers. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84(4): 1100-1103.
- 60.** London JW, Fazio-Eynullayeva E, Palchuk MB, Sankey P, McNair C. Effects of the COVID-19 Pandemic on Cancer-Related Patient Encounters. *JCO Clin Cancer Inform* 2020; 4: 657-665.
- 61.** Ferrara G, De Vincentiis L, Ambrosini-Spaltro A, Barbareschi M, Bertolini V, Contato E, Crivelli F, Feyles E, Mariani MP, Morelli L, Orvieto E, Pacella E, Venturino E, Saragoni L. Cancer Diagnostic Delay in Northern and Central Italy During the 2020 Lockdown Due to the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Am J Clin Pathol* 2021; 155(1): 64-68.
- 62.** Interguppo Melanoma I. The effect of COVID-19 emergency in the management of melanoma in Italy. *Dermatol Reports* 2021; 13(1): 8972.
- 63.** Earnshaw CH, Hunter HJA, McMullen E, Griffiths CEM, Warren RB. Reduction in skin cancer diagnosis, and overall cancer referrals, during the COVID-19 pandemic. *Br J Dermatol* 2020; 183(4): 792-794.
- 64.** Asai Y, Nguyen P, Hanna TP. Impact of the COVID-19 pandemic on skin cancer diagnosis: A population-based study. *PLoS One* 2021; 16(3): e0248492.
- 65.** Conforti C, Lallas A, Argenziano G, Dianzani C, Di Meo N, Giuffrida R, Kittler H, Malveyh J, Marghoob AA, Soyer HP, Zalaudek I. Impact of the COVID-19 Pandemic on Dermatology Practice Worldwide: Results of a Survey Promoted by the International Dermoscopy Society (IDS). *Dermatol Pract Concept* 2021; 11(1): e2021153.
- 66.** Wang R, Helf C, Tizek L, Neuhauser R, Eyerich K, Zink A, Eberlein B, Biedermann T, Brockow K, Boehner A. The Impact and Consequences of SARS-CoV-2 Pandemic on a Single University Dermatology Outpatient Clinic in Germany. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(17): 6182.

- 67.** Hüning S, Beiteke U, Dücker P, Tizek L, Zink A, Nashan D. Corona-Pandemie, ein Risikofaktor für die zeitnahe Versorgung von Hautkrebspatient? *Forum* 2021; 36(1): 71-73.
- 68.** Gentileschi S, Caretto AA, Tagliaferri L, Salgarello M, Peris K. Skin cancer plastic surgery during the COVID-19 pandemic. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46(6): 1194-1195.
- 69.** Tagliaferri L, Di Stefani A, Schinzari G, Fionda B, Rossi E, Del Regno L, Gentileschi S, Federico F, Valentini V, Tortora G, Peris K. Skin cancer triage and management during COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(6): 1136-1139.
- 70.** Caliendo V, Picciotto F, Quaglino P, Ribero S. COVID infection and sentinel lymph node procedure for melanoma: Management in a dermato-oncology center in a high-risk pandemic area. *Dermatol Ther* 2020; 33(4): e13536.
- 71.** Ueda M, Martins R, Hendrie PC, McDonnell T, Crews JR, Wong TL, McCreery B, Jagels B, Crane A, Byrd DR, Pergam SA, Davidson NE, Liu C, Stewart FM. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(4): 1-4.
- 72.** Arenbergerova M, Lallas A, Nagore E, Rudnicka L, Forsea AM, Pasek M, Meier F, Peris K, Olah J, Posch C. Position statement of the EADV Melanoma Task Force on recommendations for the management of cutaneous melanoma patients during COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35(7): e427-e428.
- 73.** Nahm SH, Rembielak A, Peach H, Lorigan PC, Contributing C. Consensus Guidelines for the Management of Melanoma during the COVID-19 Pandemic: Surgery, Systemic Anti-cancer Therapy, Radiotherapy and Follow-up. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2021; 33(1): e54-e57.
- 74.** Baumann BC, MacArthur KM, Brewer JD, Mendenhall WM, Barker CA, Etkorn JR, Jellinek NJ, Scott JF, Gay HA, Baumann JC, Manian FA, Devlin PM, Michalski JM, Lee NY, Thorstad WL, Wilson LD, Perez CA, Miller CJ. Management of primary skin cancer during a pandemic: Multidisciplinary recommendations. *Cancer* 2020; 126(17): 3900-3906.
- 75.** Rossi E, Trakatelli M, Giacomelli L, Ferrari B, Francomano M, Pellacani G, Magnoni C. The COVID-19 outbreak in dermatologic surgery: resetting clinical priorities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(10): e543-e545.
- 76.** Elmas Ö F, Demirbaş A, Düzayak S, Atasoy M, Türsen Ü, Lotti T. Melanoma and COVID-19: A narrative review focused on treatment. *Dermatol Ther* 2020; 33(6): e14101.

- 77.** Mandala M, Lorigan P, De Luca M, Bianchetti A, Merelli B, Bettini AC, Bonomi L, Nahm S, Vitale MG, Negrini G, Di Croce A, Ascierto PA, Rulli E, Tondini CA. SARS-CoV-2 infection and adverse events in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors: an observational prospective study. *J Immunother Cancer* 2021; 9(2): e001694.
- 78.** Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde K-uH-CeVD-K, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH), Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V. (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM), Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. AWMF-S1-Leitlinie: Interdisziplinär abgestimmte Empfehlungen zum Personal- und Patientenschutz bei Durchführung planbarer Eingriffe zur Zeit der SARS-CoV-2-Pandemie. *AWMF-Registernummer 017-080* 2020.
- 79.** Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy* 2020; 12(5): 269-273.
- 80.** Moritz RKC, Gutzmer R, Zimmer L, Meier F, Ahmed MS, Sell S, Schlaak M, Kapp F, Sachse MM, Haferkamp S, Welzel J, Kähler KC, Weichenthal M. SARS-CoV-2 infections in melanoma patients treated with PD-1 inhibitors: A survey of the German ADOREG melanoma registry. *Eur J Cancer* 2021; 144: 382-385.
- 81.** Trapani D, Marra A, Curigliano G. The experience on coronavirus disease 2019 and cancer from an oncology hub institution in Milan, Lombardy Region. *Eur J Cancer* 2020; 132: 199-206.
- 82.** Quaglino P, Fava P, Brizio M, Marra E, Rubatto M, Merli M, Tonella L, Ribero S, Fierro MT. Anti-BRAF/anti-MEK targeted therapies for metastatic melanoma patients during the COVID-19 outbreak: experience from an Italian skin cancer unit. *Future Oncol* 2021; 17(7): 759-761.
- 83.** Nguyen NP, Vinh-Hung V, Baumert B, Zamagni A, Arenas M, Motta M, Lara PC, Myint AS, Bonet M, Popescu T, Vuong T, Appalanaido GK, Trigo L, Karlsson U, Thariat J. Older Cancer Patients during the COVID-19 Epidemic: Practice Proposal of the International Geriatric Radiotherapy Group. *Cancers (Basel)* 2020; 12(5): 1287.

- 84.** Gebbia V, Piazza D, Valerio MR, Borsellino N, Firenze A. Patients With Cancer and COVID-19: A WhatsApp Messenger-Based Survey of Patients' Queries, Needs, Fears, and Actions Taken. *JCO Glob Oncol* 2020; 6: 722-729.
- 85.** Luo F, Ghanei Gheshlagh R, Dalvand S, Saedmoucheshi S, Li Q. Systematic Review and Meta-Analysis of Fear of COVID-19. *Front Psychol* 2021; 12: 661078.
- 86.** Petzold MB, Bendau A, Plag J, Pyrkosch L, Mascarell Maricic L, Betzler F, Rogoll J, Große J, Ströhle A. Risk, resilience, psychological distress, and anxiety at the beginning of the COVID-19 pandemic in Germany. *Brain Behav* 2020; 10(9): e01745.
- 87.** Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (Hrsg.). *Zusammen gegen Corona*. 2022. <https://www.zusammengegencorona.de>. (abgerufen am 25.01.2022).
- 88.** Robert Koch-Institut (RKI). *Coronavirus SARS-CoV-2 - Erweiterte Hygienemaßnahmen im Gesundheitswesen im Rahmen der COVID-19 Pandemie*. 2021. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/erweiterte\\_Hygiene.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/erweiterte_Hygiene.html). (abgerufen am 13.05.2020).
- 89.** Hackenbruch F. Die Berliner Labore sind überlastet. *Der Tagesspiegel* 26.03.2020.
- 90.** World Health Organization (WHO). Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: Interim guidance. *WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Antigen\_Detection/20201* 2020.
- 91.** Janda M, Horsham C, Vagenas D, Loescher LJ, Gillespie N, Koh U, Curiel-Lewandrowski C, Hofmann-Wellenhof R, Halpern A, Whiteman DC, Whitty JA, Smithers BM, Soyer HP. Accuracy of mobile digital teledermoscopy for skin self-examinations in adults at high risk of skin cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Digit Health* 2020; 2(3): e129-e137.
- 92.** Adelhoefer S, Berning P, Solomon SB, Maybody M, Whelton SP, Blaha MJ, Dzaye O. Decreased public pursuit of cancer-related information during the COVID-19 pandemic in the United States. *Cancer Causes Control* 2021; 32(6): 577-585.
- 93.** dermanostic GmbH. *Dermanostic*. 2021. <https://www.dermanostic.com/>. (abgerufen am 06.08.2021).
- 94.** Janda M, Swetter SM, Horsham C, Soyer HP. Virtual melanoma checks during a pandemic. *Br J Dermatol* 2020; 183(4): 752-753.

- 95.** Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The Fear of COVID-19 Scale: Development and Initial Validation. *Int J Ment Health Addict* 2020: 1-9.
- 96.** Paul-Ehrlich-Institut (PEI). *COVID-19-Impfstoffe*. 2022.  
<https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19/node.html;jsessionid=2B063447E8780B21B9B40404F323BBE7.intranet222>. (abgerufen am 15.02.2022).
- 97.** Bundesministerium für Gesundheit. *Impfdashboard.de: Aktueller Impfstatus*. 2021.  
<https://impfdashboard.de/>. (abgerufen am 23.02.2022).

## 6. Anhang

### 6.1 Anhang 1: Ethikvotum vom 04.05.2020



Charité | 10117 Berlin

Frau  
Prof. Dr. Wiebke Ludwig-Peitsch  
Klinik für Dermatologie und Phlebologie  
Vivantes Klinikum im Friedrichshain  
Landsberger Allee 49  
10249 Berlin

Ethikkommission  
Ethikausschuss am Campus Benjamin Franklin  
Vorsitzender: Prof. Dr. Ralf Stahlmann

Geschäftsführung: Dr. med. Katja Orzechowski  
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
Tel.: 030/450-517222  
Fax: 030/450-517952  
<http://ethikkommission.charite.de>

Wiebke.ludwig-peitsch@vivantes.de

Datum: 04.05.2020

Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Versorgung von Patienten mit malignem Melanom (Mela-COVID)

**Antragsnummer: EA4/082/20**

Sehr geehrte Frau Professorin Ludwig-Peitsch,

der von Ihnen eingereichte Antrag wurde durch den Ethikausschuss CVK der Ethikkommission in einem anstelle der zum 15.04.2020 geplanten Sitzung durchgeführten Umlaufverfahren beraten.

Die Ethikkommission stimmt dem o.g. Vorhaben zu.

Als Hinweise werden mitgeteilt:

Seite 5 (Patienteninformation): Beim ersten Satz „weitere Informationen“ fehlen Kontaktdaten weiterer Ärzte aus dem Studienteam, an die sich der Patient wenden kann.  
Letzter Satz in der Patienteninformation (Wir bedanken uns herzlich für Ihr Interesse an der Studie) bitte streichen.

Die nachfolgend aufgeführten Unterlagen waren Gegenstand der Beratung:

- Anschreiben vom 02.04.2020
- Ethikantrag, Version 02 vom 02.04.2020
- Patienteninformation, Version 02 vom 31.03.2020
- Einwilligungserklärung, Version 02 vom 31.03.2020
- Prüfplan, Version 02 vom 31.03.2020
- Patienten-Fragebogen, Version 01 vom 02.04.2020
- Ärztlicher Dokumentationsbogen, Version 01 vom 02.04.2020
- GCP-Zertifikat, GCP Refresher-Zertifikat und Zertifikat über den GCP Aufbaukurs, Prof. Dr. Wiebke Ludwig-Peitsch
- GCP-Zertifikat, GCP Refresher-Zertifikat und Zertifikat über den GCP Aufbaukurs, Dr. Bianca Sasama
- Zustimmung des Direktors für Klinische Forschung Prof. Holzgreve (E-Mail)

CHARITÉ · UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Schumannstr. 20/21 | 10098 Berlin | Telefon +49 30 450-0 | [www.charite.de](http://www.charite.de)  
Bankinstitut | BLZ Bankleitzahl | Konto Kontonummer

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Die Ethikkommission weist darauf hin, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsprojektes -vom Beratungsergebnis der Ethikkommission unabhängig- beim Leiter des Forschungsvorhabens und seinen Mitarbeitern verbleibt.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. med. R. Stahlmann  
-Vorsitzender-

## 6.2 Anhang 2: Patienteninformation

### Patienteninformation

#### Befragungsstudie „Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Versorgung von Patienten mit malignem Melanom (Mela-COVID)“

##### Studienverantwortliche Ärztin:

Prof. Dr. Wiebke Ludwig-Peitsch  
Klinik für Dermatologie und Phlebologie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain  
Landsberger Allee 49, 10249 Berlin  
Tel.: (030) 130 23 1308, Fax: (030) 130 23 2148  
Email: wiebke.ludwig-peitsch@vivantes.de

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie einladen, an unserer wissenschaftlichen Befragungsstudie zu Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Versorgung von Patienten mit malignem Melanom (schwarzem Hautkrebs) teilzunehmen. Die Studie richtet sich an alle einwilligungsfähigen Patient\*innen im Alter  $\geq 18$  Jahre, die seit dem 01.01.2019 wegen eines malignen Melanoms im Vivantes Hauttumorzentrum (Standort Mitte: Klinikum im Friedrichshain, Standort Nord: Klinikum Spandau, Standort Süd: Klinikum Neukölln) in Behandlung und/oder in Nachsorge waren.

Sie brauchen sich bzgl. der Studienteilnahme nicht sofort zu entscheiden. Wenn Sie nach der Lektüre dieser Patienteninformation Fragen haben, weitere Informationen wünschen oder wenn Ihnen Formulierungen oder Begriffe unklar sind, stehen Ihnen die Studienverantwortliche Ärztin und die Mitglieder des Studienteams jederzeit gerne zur Verfügung.

##### Hintergrund

Die COVID-19 („Coronavirus“) Pandemie gibt uns allen Anlass zur Sorge. Für die Versorgung von Patient\*innen mit Krebserkrankungen stellt sie eine besondere Herausforderung dar. Da ein großer Teil der Ressourcen im Gesundheitssystem für die Behandlung von Patient\*innen mit SARS-CoV-2 („Coronavirus“) Infektionen benötigt wird, müssen Kapazitäten für die Behandlung anderer Patient\*innen reduziert werden. Eine verzögerte Behandlung von Patient\*innen mit Krebserkrankungen, z. B. die Verschiebung einer Operation um mehrere Wochen oder Monate, kann jedoch zu einer Verschlechterung der Heilungsaussichten führen.

Patient\*innen mit schweren Vorerkrankungen, darunter auch Patient\*innen mit fortgeschrittenem malignem Melanom, gehören zur Risikogruppe für einen schwereren Verlauf von SARS-CoV-2 („Coronavirus“) Infektionen. Sie sind daher angehalten, soziale Kontakte auf das absolut notwendige Minimum zu reduzieren und sich soweit möglich zu Hause aufzuhalten. Durch Nichtwahrnehmen von Arztterminen besteht andererseits das Risiko, dass die Krebserkrankung unzureichend behandelt wird, die Tumorthherapie nicht

genügend kontrolliert wird oder ein Fortschreiten der Erkrankung verspätet auffällt, weil Nachsorgeuntersuchungen ausfallen.

Auch bei Neubeginn bestimmter medikamentöser Tumortherapien muss während der COVID-19-Pandemie eine besonders sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Die COVID-19-Pandemie kann die Versorgung von Patient\*innen mit malignem Melanom also in vielfältiger Weise beeinflussen. Es ist unser Wunsch und Bestreben, Ihnen auch in Zeiten der COVID-19-Pandemie eine optimale Versorgung anzubieten.

### **Zielsetzung der Studie**

In unserer Befragungsstudie soll untersucht werden, welche Auswirkungen die COVID-19-Pandemie auf die Versorgung von Patient\*innen mit malignem Melanom hat. Dabei werden Auswirkungen auf die Behandlung der Melanom-Erkrankung und Auswirkungen auf die Nachsorge erhoben. Falls die COVID-19-Pandemie Ihre Versorgung beeinflusst oder beeinflusst hat, möchten wir die Ursachen hierfür ermitteln. Manche Patient\*innen haben möglicherweise aus Besorgnis vor SARS-CoV-2 („Coronavirus“) Infektionen Arzttermine abgesagt. Bei anderen wurden vielleicht Termine durch die Arztpraxis oder das Krankenhaus verschoben.

Im Rahmen der Studie möchten wir auch heraus finden, in welchem Ausmaß Sie selbst und Ihre Angehörigen bisher von der COVID-19-Pandemie betroffen sind oder waren und wie besorgt Sie hinsichtlich der Pandemie sind. Zudem möchten wir wissen, was Sie sich zur Verbesserung Ihrer Versorgung während der COVID-19-Pandemie von uns wünschen.

Es handelt sich um eine einmalige Befragung mit Hilfe eines Fragebogens in Papierform.

### **Ablauf der Studie**

#### **Was muss ich tun?**

Wenn Sie sich für die Teilnahme an der Studie entscheiden und keine weiteren Fragen mehr haben, werden Sie gebeten, die Einwilligungserklärung, die Sie anbei finden, zu unterzeichnen. Ein Exemplar wird im frankierten Rückumschlag an das Vivantes Hauttumorzentrum zurück geschickt, das zweite Exemplar ist zum Verbleib bei Ihnen.

Danach bitten wir Sie, den Patienten-Fragebogen auszufüllen. Hierin werden Sie zunächst zu Ihrer Person, zu Ihrer Melanom-Erkrankung und zu deren Behandlung befragt. Im Anschluss stellen wir Ihnen Fragen zu Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Behandlung und Nachsorge Ihres malignen Melanoms und zum Einfluss der Pandemie auf Ihren Alltag.

Das Ausfüllen des Fragebogens nimmt ca. 15-20 min Zeit in Anspruch. Wenn Sie einzelne Fragen nicht gut verstehen, stehen wir Ihnen gerne für Erklärungen zur Verfügung.

Den ausgefüllten Fragebogen stecken Sie bitte zusammen mit einem Exemplar der Einwilligungserklärung in den frankierten Rückumschlag. Diesen können Sie in den Briefkasten werfen, wenn Sie die Wohnung ohnehin zum Einkaufen, zum Gang zur Apotheke oder für einen Arztbesuch verlassen müssen und auf dem Weg an einem Briefkasten vorbei

kommen. Wenn möglich und Ihrerseits gewünscht, kann auch eine Person, die mit Ihnen im gleichen Haushalt lebt, den Brief für Sie in den Briefkasten werfen.

**Wir bitten Sie, uns den Fragebogen innerhalb von 4 Wochen nach Erhalt zurück zu senden.**

### **Was passiert mit meinen Daten?**

Wenn wir im Vivantes Hauttumorzentrum Ihre unterschriebene Einwilligungserklärung und den ausgefüllten Fragebogen zurück erhalten, geben Mitglieder unseres Studienteams Ihre Daten in pseudonymisierter Form in eine Tabelle ein. Ihr Name und Ihr Geburtsdatum werden dabei durch eine Codenummer ersetzt.

Um Ihren Krankheitsverlauf und Ihre Behandlung auch aus ärztlicher Sicht zu erfassen, füllt ein Mitglied des Studienteams anhand Ihrer Patientenakte einen ärztlichen Dokumentationsbogen aus. Die darauf erhobenen Daten werden für die weitere Verarbeitung ebenfalls pseudonymisiert und mit derselben Codenummer wie die Daten aus dem Patienten-Fragebogen versehen. Sie können daher den Ergebnissen aus dem Patienten-Fragebogen, aber nicht Ihrem Namen und Ihren persönlichen Angaben zugeordnet werden.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgt durch unsere Kooperationspartner am Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin (MIPH). Die an die Kooperationspartner weitergegebenen Daten sind mit Hilfe einer Codenummer pseudonymisiert. Sie enthalten nicht Ihren Namen, Ihr Geburtsdatum oder andere identifizierende Informationen.

Weitere studienbedingte Maßnahmen sind nicht vorgesehen. Ihre weitere Versorgung am Vivantes Hauttumorzentrum findet unabhängig von der Studie statt. Die/der behandelnde Ärztin/Arzt hat keinen Einblick in Ihre Antworten im Fragebogen und wird Sie wie gewohnt behandeln.

### **Nutzen der Studie**

Die Teilnahme an der Studie bringt für Sie keinen unmittelbaren Nutzen. Durch Auswertung der Daten können wir jedoch Erkenntnisse über Versorgungslücken von Patient\*innen mit malignem Melanom während der COVID-19-Pandemie, Wünsche und Ängste der Patient\*innen gewinnen. Die Ergebnisse können genutzt werden, um die Patientenzentrierte Versorgung bei anhaltenden Beeinträchtigungen durch die COVID-19-Pandemie zu verbessern.

### **Risiken und Nebenwirkungen**

Da es sich um eine reine Fragebogen-Studie handelt, ist die Teilnahme mit keinerlei Risiken und Nebenwirkungen verbunden.

### **Freiwilligkeit und Abbruch der Teilnahme**

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist vollkommen freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Studie zurücktreten. Dies beeinflusst Ihre zukünftige Behandlung in unserem Hauttumorzentrum in keiner Weise.

### **Versicherungsschutz**

Für diese Studie wurde keine spezielle Patienten-Versicherung abgeschlossen, da die Studienteilnahme mit keinerlei Risiken und Nebenwirkungen verbunden ist. Den Fragebogen können Sie zu Hause ausfüllen. Er kann in einen Briefkasten geworfen werden, der auf dem Weg zum Einkaufen, zur Apotheke oder zum Arzt liegt und an dem Sie oder eine von Ihnen beauftragte Person aus dem gleichen Haushalt ohnehin vorbeikommt.

Die an der Studie beteiligten Mitarbeiter/innen sind durch die Betriebshaftpflichtversicherung des Vivantes Netzwerks für Gesundheit GmbH gegen Haftpflichtansprüche, welche aus ihrem schuldhaften Verhalten resultieren könnten, versichert.

### **Kosten**

Durch die Teilnahme an der Studie entstehen Ihnen keine Kosten.

### **Datenschutz**

Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten erfolgt auf der Grundlage der Datenschutzgrundverordnung der EU und des Landesdatenschutzgesetzes Berlin.

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass die/der Studienärztin/arzt und ihre/seine Mitarbeiter\*innen Ihre personenbezogenen Daten zu den Zwecken der o.g. Studie erheben und verarbeiten dürfen. Personenbezogene Daten sind z.B. Ihr Name, Geburtsdatum und Daten zu Ihrer Gesundheit oder Erkrankung oder andere persönliche Daten, die während Ihrer Teilnahme an der Studie zweckgebunden erhoben wurden.

Die/der Studienärztin/arzt ist die/der für die Datenverarbeitung Verantwortliche im Sinne der EU-Datenschutzgrundverordnung. Sie/er wird Ihre personenbezogenen Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie verwenden und diese, einem Pseudonym zugeordnet, für Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwenden.

Erhobene studienbezogene Daten werden zur statistischen Auswertung an das Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin (MIPH), Ludolf-Krehl-Straße 7-11, 68167 Mannheim weitergegeben. Die an den vorgenannten Empfänger weitergegebenen Daten enthalten nicht Ihren Namen. Stattdessen versieht die/der Studienärztin/arzt diese Daten mit einer Codenummer (Pseudonymisierung der Daten). Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, haben nur die Studienverantwortliche Ärztin und die von ihr beauftragten Mitarbeiter\*innen des Studienteams Zugriff.

Die Originale der Studiendokumente in Papierform werden in der Klinik für Dermatologie und Phlebologie im Friedrichshain für die Zeit von 10 Jahren nach Abschluss der Studie in einem abgeschlossenen Raum aufbewahrt. Nach Ablauf dieser Aufbewahrungspflicht werden sie vernichtet. Im Rahmen dieser Studie gespeicherte personenbezogene Daten werden ebenfalls zu diesem Zeitpunkt gelöscht.

Sie haben das Recht auf Auskunft (einschließlich einer unentgeltlichen Kopie) über alle beim Studienarzt oder der Auftraggeberin der Studie vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. Sie haben auch das Recht auf Berichtigung unrichtiger personenbezogener Daten. Sie können jederzeit der Weiterverarbeitung Ihrer im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Daten widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen. In diesen Fällen wenden Sie sich bitte an Ihre/n Studienarzt/-ärztin. Die Adresse und Telefonnummer der Studienverantwortlichen Ärztin finden Sie auf der ersten Seite dieser Patienteninformation.

Sie haben auch ein Beschwerderecht bei der Berliner Beauftragten für Datenschutz und Informationsfreiheit (Friedrichstraße 219, 10969 Berlin) als der für den Datenschutz im Bundesland Berlin zuständigen Aufsichtsbehörde.

Bitte beachten Sie, dass die Ergebnisse der Studie in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht werden können, wobei Ihre Identität jedoch anonym bleibt.

#### **Einverständniserklärung**

Falls Sie sich für die Teilnahme an dieser Studie entscheiden, werden Sie gebeten, beide Exemplare der Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Ein Exemplar wird im frankierten Rückumschlag an das Vivantes Hauttumorzentrum geschickt. Das zweite Exemplar ist zum Verbleib bei Ihnen.

#### **Weitere Informationen**

Sollten Sie weitere Fragen zur Studie haben, wenden Sie sich bitte an die Studienverantwortliche Ärztin Frau Prof. Ludwig-Peitsch (Tel. 030 130 23 1308, E-Mail-Adresse, Faxnummer und Postadresse siehe Seite 1) oder an eine/n andere/n Ärztin/Arzt aus unserem Studienteam (Klinikum im Friedrichshain: Dr. Bianca Sasama, Tel. 030 130 23 1308; Klinikum Spandau: Prof. Dr. Wolfgang Harth, Tel. 030 130 13 1551, Dr. Jan Ohletz, Tel. 030 130 13 1551; Klinikum Neukölln: Prof. Dr. Uwe Hillen, Tel. 030 130 14 3601, Andreas Könecke, Tel. 030 130 14 3601).

Lassen Sie sich ausreichend Zeit für Ihre Entscheidung zur Teilnahme an der Studie und stellen Sie alle Fragen, die Sie haben.

## 6.3 Anhang 3: Einwilligungserklärung

### Einwilligungserklärung

für die Teilnahme an der Studie

#### **Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Versorgung von Patienten mit malignem Melanom (Mela-COVID)**

**Studienverantwortliche Ärztin:**

Prof. Dr. Wiebke Ludwig-Peitsch  
Klinik für Dermatologie und Phlebologie  
Vivantes Klinikum im Friedrichshain  
Landsberger Allee 49, 10249 Berlin  
Tel.: (030) 130 23 1308, Fax: (030) 130 23 2148  
Email: wiebke.ludwig-peitsch@vivantes.de

Hiermit erkläre ich

Vorname

Name

Geburtsdatum

Teilnehmercode (Pseudonym, wird vom Studienteam eingetragen): \_\_\_\_\_

dass ich anhand der Patienteninformation über das Wesen, die Bedeutung und die Risiken der wissenschaftlichen Untersuchungen im Rahmen der o.g. Studie informiert wurde. Ich hatte zudem ausreichend Gelegenheit, meine Fragen im persönlichen Gespräch mit der Studienverantwortlichen Ärztin und den von ihr beauftragten Studienärzt\*innen zu klären.

Mir ist bekannt, dass ich das Recht habe, meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückzuziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten widersprechen und ihre Vernichtung verlangen kann.

Ich habe eine Kopie der schriftlichen Patienteninformation Version 03 vom 14.05.2020 und der Einwilligungserklärung Version 03 vom 14.05.2020 erhalten.

**Ich erkläre, dass ich freiwillig bereit bin, an der Studie teilzunehmen.**

**Ich erkläre mich damit einverstanden,**

**1. dass meine für die Zwecke der o.g. Studie nötigen personenbezogenen Daten wie in der Studieninformation Version 03 vom 14.05.2020 beschrieben durch die**

---

Studienärzt\*innen erhoben und pseudonymisiert aufgezeichnet und verarbeitet werden, auch auf elektronischen Datenträgern;

2. dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulässt, veröffentlicht werden;

3. dass für den Zweck der statistischen Untersuchung meine pseudonymisierten Studiendaten an das Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin (MIPH), Ludolf-Krehl-Straße 7-11, 68167 Mannheim übermittelt werden.

---

Ort, Datum

---

Vorname

Name

Geburtsdatum

---

Unterschrift der Teilnehmerin / des Teilnehmers

---

Hiermit erkläre ich, dass ich die/den Teilnehmer\*in am \_\_\_\_\_ anhand der Patienteninformation über Wesen, Bedeutung und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchungen im Rahmen der o.g. Studie schriftlich aufgeklärt habe und ihr/ihm eine Kopie der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung zugeschickt habe. Für weitere Informationen und Fragen zur Studie wurde ein persönliches Gespräch angeboten.

Berlin, den \_\_\_\_\_

---

Studienärztin/-arzt, Vorname und Name in Druckbuchstaben

---

Unterschrift der/des aufklärenden Studienärztin/-arztes

## 6.4 Anhang 4: Patientenfragebogen

### Patienten-Fragebogen zur Studie

#### Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Versorgung von Patienten mit malignem Melanom (Mela-COVID)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

vielen Dank, dass Sie sich bereiterklären, den folgenden Fragebogen für unsere Mela-COVID Studie auszufüllen.

Bitte kreuzen Sie immer die Antwortmöglichkeit an, die auf Sie am meisten zutrifft. Soweit nicht anders beschrieben, markieren Sie bitte nur eine Antwortmöglichkeit pro Frage.

**Name, Vorname:** \_\_\_\_\_

**Geburtsdatum:** \_\_\_\_\_

**Datum, an dem der Fragebogen ausgefüllt wurde:** \_\_\_\_\_

**Patienten-ID** (wird vom Studienteam eingetragen): \_\_\_\_\_

**Als erstes möchten wir Ihnen einige Fragen zu Ihrer Person und Ihrer Krankengeschichte stellen.**

**Ihr Geschlecht?**

- Männlich
- Weiblich
- Divers

**Wie alt sind Sie?** \_\_\_\_\_ Jahre

**Welchen Familienstand haben Sie?**

- Ledig
- Feste Partnerschaft (unverheiratet)
- Verheiratet
- Geschieden oder dauerhaft getrennt lebend
- Verwitwet

**Leben Sie allein oder mit anderen Personen in einem Haushalt?**

- Allein
- Zusammen mit \_\_\_\_\_ anderen Personen (Bitte tragen Sie die Anzahl ein).

**Sind Sie aktuell berufstätig?**

- Ja

**Wenn ja: In welchem Umfang?**

- Vollzeit erwerbstätig (35 Stunden pro Woche oder mehr)  
 Teilzeit oder stundenweise erwerbstätig

- Nein

**Wenn nein: Welcher Kategorie würden Sie sich zuordnen?**

- Beurlaubung (Erziehungsurlaub o.Ä.)  
 Rentner\*in, Pensionär\*in, im Vorruhestand  
 Hausfrau/Hausmann  
 Schüler\*in, Student\*in  
 Arbeitslos  
 Aus anderen Gründen nicht erwerbstätig

**Welchen höchsten allgemeinbildenden Schulabschluss haben Sie?**

Bitte kreuzen Sie nur Ihren höchsten Abschluss an.

- Ohne Schulabschluss  
 Hauptschulabschluss (Volksschulabschluss)  
 Realschulabschluss (Mittlere Reife) oder Abschluss einer Polytechnischen Oberschule  
 Fachhochschulreife  
 Allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife (Abitur)  
 Anderen Schulabschluss, nämlich \_\_\_\_\_

**Welchen beruflichen Bildungsabschluss haben Sie?**

Bitte kreuzen Sie alle Antworten an, die zutreffen.

- Noch in beruflicher Ausbildung (Auszubildene/r, Student/in)  
 Abgeschlossene Lehre/Ausbildung  
 Meister-, Techniker- oder gleichwertigen Fachschulabschluss  
 Fachhochschulabschluss  
 Hochschulabschluss  
 Keine abgeschlossene Berufsausbildung  
 Anderen beruflichen Abschluss, nämlich \_\_\_\_\_

**Wann wurde das maligne Melanom (schwarzer Hautkrebs) bei Ihnen erstmals diagnostiziert (festgestellt)?**

- Vor < 3 Monaten
- Vor 3-12 Monaten
- Vor >1-3 Jahren
- Vor >3-5 Jahren
- Vor >5-10 Jahren
- Vor > 10 Jahren

**Wie besorgt sind Sie aktuell über Ihre Melanom-Erkrankung?**

- Sehr
- Ziemlich
- Etwas
- Wenig
- Überhaupt nicht

**Bitte geben Sie mit einer Zahl zwischen 0 und 100 an, wie sehr Sie aktuell über Ihre Melanom-Erkrankung besorgt sind.**

Die Zahl 0 steht für vollkommen fehlende Besorgnis, die Zahl 100 für die größtmögliche Besorgnis.

**Wurden Sie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Ausbreitung des SARS-CoV-2 Virus in Berlin (Stichtag 29.02.2020) wegen Ihres Melanoms behandelt?**

- Nein
- Ja

**Falls Sie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Ausbreitung des SARS-CoV-2 Virus in Berlin (Stichtag 29.02.2020) wegen Ihres Melanoms behandelt wurde: Welche Behandlung haben Sie erhalten?**

Bitte kreuzen Sie alle Antworten an, die zutreffen!

- Betrifft mich nicht. Ich habe in den letzten 4 Wochen keine Behandlung erhalten.
- Operative Entfernung des Primärmelanoms
- Operative Entfernung des Wächterlymphknotens (Sentinel-Lymphknoten-Biopsie)
- Radikale operative Ausräumung der gesamten Lymphknotenstation
- Operative Entfernung von anderen Metastasen
- Strahlentherapie
- Immuntherapie mit Interferon- $\alpha$  (Roferon-A®, Intron A®)

- Zielgerichtete Therapie mit BRAF- und/oder MEK-Inhibitoren. **Wenn ja, welche?**
  - Vemurafenib (Zelboraf®) + Cobimetinib (Cotellic®)
  - Dabrafenib (Tafinlar®) + Trametinib (Mekinist®)
  - Encorafenib (Braftovi®) + Binimetinib (Mektovi®)
  - Ein Medikament allein, nämlich \_\_\_\_\_
  - Ich weiß nicht, welches Medikament
- Immuntherapie mit einem CTLA4- und/oder PD-1-Antikörper. **Wenn ja, welche?**
  - Pembrolizumab (Keytruda®)
  - Nivolumab (Opdivo®)
  - Ipilimumab (Yervoy®) in Kombination mit Nivolumab (Opdivo®)
  - Ipilimumab (Yervoy®)
  - Ich weiß nicht, welches Medikament
- Behandlung mit Injektionen in die Tumorzellen. **Wenn ja, welche?**
  - Interleukin-2 (Proleukin®)
  - T-VEC (Imlygic®)
  - Ich weiß nicht, welches Medikament
- Chemotherapie. **Wenn ja, welche?**
  - Dacarbazin (DTIC, Detimedac®)
  - Andere, nämlich \_\_\_\_\_
  - Ich weiß nicht, welches Medikament
- Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie
- Andere Behandlung. **Wenn ja, welche?**
  - Hypertherme Extremitätenperfusion
  - Elektrochemotherapie
  - Zielgerichtete Therapie mit c-Kit-Inhibitoren (z. B. Imatinib (Glivec®) oder Sunitinib (Sutent®))
  - Andere, nämlich \_\_\_\_\_
  - Ich weiß nicht, welches Medikament / welche Therapie

**Sind Sie wegen des malignen Melanoms regelmäßig in Nachsorge?**

- Ja
- Nein

**Wo findet die Nachsorge statt?**

Bitte kreuzen Sie alle Antworten an, die zutreffen!

- Im Vivantes Hauttumorzentrum (Standort Friedrichshain, Neukölln oder Spandau)
- In einer Arztpraxis
- Andernorts, nämlich \_\_\_\_\_
- Betrifft mich nicht, da ich nicht in Nachsorge bin.

**Nun möchten wir Ihnen einige Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand stellen.**

Bitte kreuzen Sie jeweils die Antwort an, die Ihre Gesundheit zum jetzigen Zeitpunkt am besten beschreibt.

**Beweglichkeit/Mobilität**

- Ich habe keine Probleme herumzugehen.
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen.
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen.
- Ich habe große Probleme herumzugehen.
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen.

**Für sich selbst sorgen**

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.

**Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)**

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.

**Schmerzen/körperliche Beschwerden**

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden.
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden.
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden.
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden.
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden.

**Angst/Niedergeschlagenheit**

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert.
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert.
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert.
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert.
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert.

**Bitte geben Sie mit einer Zahl zwischen 0 und 100 an, wie Sie Ihre Gesundheit zum jetzigen Zeitpunkt einschätzen.**

Die Zahl 0 steht für die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können, die Zahl 100 für die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.

**Welche Erkrankungen wurden bei Ihnen zusätzlich zum malignen Melanom (schwarzem Hautkrebs) jemals festgestellt?**

Bitte kreuzen Sie alle Antworten an, die zutreffen.

- Keine chronischen Erkrankungen / Gesundheitsprobleme
- Bluthochdruck
- Herz-Kreislauferkrankung, Herzinfarkt, Schlaganfall, koronare Herzerkrankung, arterielle Verschlusskrankheit
- Chronische Bronchitis, Asthma, COPD, andere Lungenerkrankung
- Hepatitis (Leberentzündung), Leberzirrhose, andere Lebererkrankung
- Diabetes (Zuckerkrankheit)
- Chronische Rückenschmerzen, chronische Gelenkschmerzen, Arthrose, Arthritis (Gelenkentzündung), Rheuma
- Erkrankung der Schilddrüse (Über- oder Unterfunktion, Schilddrüsen-Entzündung (Thyreoiditis))
- Erkrankungen des Immunsystems, Autoimmunerkrankungen
- Allergien, Heuschnupfen
- Depression
- Angststörung
- Andere psychische Erkrankung
- Erhöhte Cholesterinwerte, erhöhte Blutfette
- Andere Krebserkrankung. **Wenn ja, welche?**
  - Anderer Hautkrebs (außer malignes Melanom)
  - Andere Krebserkrankung (außer Hautkrebs), nämlich \_\_\_\_\_
- Andere, nämlich \_\_\_\_\_

**Im letzten Abschnitt möchten wir Ihnen einige Fragen zu den Auswirkungen der COVID-19 („Coronavirus“) Pandemie auf Ihren Alltag und auf die Behandlung und Nachsorge Ihres malignen Melanoms stellen.**

**Wie besorgt sind Sie aufgrund der COVID-19-Pandemie über Ihre Gesundheit?**

- Sehr
- Ziemlich
- Etwas
- Wenig
- Überhaupt nicht

**Bitte geben Sie mit einer Zahl zwischen 0 und 100 an, wie sehr Sie aktuell aufgrund der COVID-19-Pandemie über Ihre Gesundheit besorgt sind.**

Die Zahl 0 steht für vollkommen fehlende Besorgnis, die Zahl 100 für die größtmögliche Besorgnis.

\_\_\_\_\_

**Wurde bei Ihnen eine Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 nachgewiesen?**

- Nein
- Ja

**Falls ja, wie und wo wurde die Erkrankung behandelt?**

- Ambulant in häuslicher Quarantäne
- Stationär im Krankenhaus, aber nicht auf einer Intensivstation
- Im Krankenhaus auf einer Intensivstation

**Wurde bei einer Person, die mit Ihnen in einem Haushalt lebt, eine Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 nachgewiesen?**

- Nein
- Ja

**Falls ja, wie und wo wurde die Erkrankung behandelt?**

Falls mehrere Personen betroffen sind oder waren, gehen Sie bitte vom schwersten Fall aus.

- Ambulant in häuslicher Quarantäne
- Stationär im Krankenhaus, aber nicht auf einer Intensivstation
- Im Krankenhaus auf einer Intensivstation

**Wurde bei jemandem aus Ihrem näheren Umfeld, die/der nicht mit Ihnen in einem Haushalt lebt (Verwandte, Freunde, Kollegen usw.) eine Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 nachgewiesen?**

- Nein
- Ja

**Falls ja, wie und wo wurde die Erkrankung behandelt?**

Falls mehrere Personen betroffen sind oder waren, gehen Sie bitte vom schwersten Fall aus.

- Ambulant in häuslicher Quarantäne
- Stationär im Krankenhaus, aber nicht auf einer Intensivstation
- Im Krankenhaus auf einer Intensivstation
- Weiß nicht nicht.

**Haben Sie Sorge, dass eine Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 bei Ihnen aufgrund der Melanom-Erkrankung schwerer verlaufen könnte als bei anderen Personen?**

- Sehr
- Ziemlich
- Etwas
- Wenig
- Überhaupt nicht

**Hat sich die Behandlung Ihres Melanoms aufgrund der COVID-19-Pandemie verändert?**

- Nein
- Ja

**Falls ja, um welche Behandlung handelte es sich?**

- Operation
- Strahlentherapie
- Medikamentöse Therapie

**Wie hat sich die Behandlung geändert?**

- Die Behandlung wurde pausiert oder verschoben.
- Die Behandlung wurde abgebrochen.
- Die Behandlung wurde gewechselt, und zwar auf \_\_\_\_\_
- Die Behandlung wurde nicht durchgeführt.
- Sonstiges, nämlich \_\_\_\_\_

**Falls sich die Behandlung Ihres Melanoms aufgrund der COVID-19-Pandemie geändert hat: Was waren die Ursachen dafür?**

Bitte kreuzen Sie alle Antworten an, die zutreffen!

- Die Behandlung wurde auf meinen Wunsch geändert, weil ich wegen der COVID-19-Pandemie Sorge hatte, sie durchführen / fortsetzen zu lassen.
- Die Behandlung wurde geändert, weil ich erkrankt war. **Wenn ja, woran?**
  - An einer SARS-CoV-2 (Coronavirus) Infektion
  - An einer anderen Krankheit
- Die Behandlung wurde auf Anraten meiner Ärztin / meines Arztes geändert.
- Die Behandlung wurde durch die Ärzte abgesagt, weil während der Pandemie keine Termine, kein Personal oder keine Schutzausrüstung verfügbar waren.
- Die Behandlung wurde durch die Ärzte abgesagt, weil die Praxis geschlossen war.
- Andere Gründe, nämlich \_\_\_\_\_

**Haben Sie Bedenken, Ihre aktuelle Melanom-Behandlung während der COVID-19-Pandemie fortzusetzen?**

- Sehr
- Ziemlich
- Etwas
- Wenig
- Überhaupt nicht
- Betrifft mich nicht, da ich aktuell keine Behandlung erhalte.

**Haben Sie aufgrund der COVID-19-Pandemie auf Nachsorgeuntersuchungen oder andere Arzttermine im Zusammenhang mit Ihrem Melanom verzichtet?**

- Nein
- Ja

**Falls ja, wo waren die Nachsorgeuntersuchungen / Arzttermine geplant?**

Bitte kreuzen Sie alle Antworten an, die zutreffen.

- Im Vivantes Hauttumorzentrum (Klinikum im Friedrichshain, Klinikum Neukölln oder Klinikum Spandau)
- In einer Arztpraxis
- Andernorts, nämlich \_\_\_\_\_

**Falls ja, wurden die Nachsorgeuntersuchungen / Arzttermine verschoben oder abgesagt?**

- Verschoben
- Abgesagt

**Falls ja, warum wurden die Nachsorgeuntersuchungen oder Arzttermine verschoben / abgesagt?**

Bitte kreuzen Sie alle Antworten an, die zutreffen.

- Ich habe den Termin selbst verschoben / abgesagt. **Wenn ja, weswegen?**
  - Weil ich wegen einer möglichen Ansteckung mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 besorgt war.
  - Weil ich krank war.
  - Aus anderen Gründen, nämlich \_\_\_\_\_
- Der Termin wurde durch das Vivantes Hauttumorzentrum verschoben / abgesagt. **Wenn ja, weswegen?**
  - Weil es für mich in der Risiko-Nutzen-Abwägung besser war.
  - Weil während der Pandemie keine Untersuchung möglich war.
  - Aus anderen Gründen, nämlich \_\_\_\_\_
  - Die Gründe kenne ich nicht.
- Der Termin wurde durch die Arztpraxis verschoben / abgesagt. **Wenn ja, weswegen?**
  - Weil es für mich in der Risiko-Nutzen-Abwägung besser war.
  - Weil während der Pandemie keine Untersuchung möglich war.
  - Weil die Praxis geschlossen war.
  - Aus anderen Gründen, nämlich \_\_\_\_\_
  - Die Gründe kenne ich nicht.

**Falls Sie aus Sorge vor Ansteckung mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 Ihre Behandlung, Nachsorge oder Arzttermine geändert haben, worüber waren Sie am meisten besorgt?**

- Ansteckung durch das medizinische Personal
- Ansteckung bei anderen Patient\*innen, z. B. im Wartebereich
- Ansteckung auf dem Weg zum Termin (z. B. in öffentlichen Verkehrsmitteln)
- Etwas anderes, nämlich \_\_\_\_\_
- Betrifft mich nicht. Ich habe nichts geändert.

**Haben Sie wegen der COVID-19-Pandemie Ihre privaten Personenkontakte reduziert?**

- Sehr
- Ziemlich
- Etwas
- Wenig
- Überhaupt nicht

**Haben Sie wegen der Pandemie Ihre beruflichen Personenkontakte reduziert (z.B. durch Home Office)?**

- Sehr
- Ziemlich
- Etwas
- Wenig
- Überhaupt nicht
- Betrifft mich nicht, da ich nicht berufstätig bin.

**Tragen sie beim Verlassen des Hauses einen Mundschutz zur Vorbeugung einer Ansteckung mit dem Coronavirus SARS-CoV-2?**

- Ja, einfacher Mundschutz
- Ja, FFP2/FFP3 Maske
- Nein

**Welche Angebote würden Sie sich während der COVID-19-Pandemie vom Vivantes Hauttumorzentrum wünschen?**

Bitte kreuzen Sie alle Möglichkeiten an, an denen Sie interessiert wären und die Sie wahrscheinlich nutzen würden.

- Videosprechstunde
- Telefonsprechstunde
- Arztkontakte per App
- Weitere Angebote, nämlich \_\_\_\_\_

**Haben Sie weitere Anmerkungen, Wünsche und Vorschläge bzgl. Ihrer Versorgung im Vivantes Hauttumorzentrum während der COVID-19-Pandemie?**

---

---

---

---

---

---

**Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme!**

***Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen zusammen mit einem Exemplar der unterschriebenen Einwilligungserklärung innerhalb von 4 Wochen im frankierten Rückumschlag ans Vivantes Hauttumorzentrum.***

## 6.5 Anhang 5: ärztlicher Dokumentationsbogen

### Ärztlicher Dokumentationsbogen

für die Studie

#### Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Versorgung von Patienten mit malignem Melanom (Mela-COVID)

Datum der Dokumentation: \_\_\_\_\_

Patienten-ID: \_\_\_\_\_

Erstdiagnose des malignen Melanoms (Monat/Jahr): \_\_\_\_\_

Lokalisation des Primärmelanoms: \_\_\_\_\_

TNM-Stadium: \_\_\_\_\_

AJCC 2017-Stadium: \_\_\_\_\_

**Bisherige Melanom-Manifestationen** (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen):

- Primärmelanom
- Lokoregionäre Lymphknotenmetastasen
- Satelliten- oder In-Transit-Metastasen
- Fernmetastasen. **Wenn ja, welche?**
  - Kutane oder subkutane Metastasen
  - Lymphknotenmetastasen
  - Lungenmetastasen
  - Lebermetastasen
  - Zerebrale Metastasen
  - Sonstige Organmetastasen, nämlich \_\_\_\_\_

**Aktuelle Melanom-Manifestationen** (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen):

- Keine (in Remission)
- Primärmelanom
- Lokoregionäre Lymphknotenmetastasen
- Satelliten- oder In-Transit-Metastasen
- Fernmetastasen. **Wenn ja, welche?**
  - Kutane oder subkutane Metastasen
  - Lymphknotenmetastasen
  - Lungenmetastasen
  - Lebermetastasen
  - Zerebrale Metastasen
  - Sonstige Organmetastasen, nämlich \_\_\_\_\_

**Vorerkrankungen** (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen):

- Keine chronischen Erkrankungen / Gesundheitsprobleme
- Arterielle Hypertonie
- Herz-Kreislaufkrankung, Myokardinfarkt, Apoplex, koronare Herzerkrankung, arterielle Verschlusskrankheit
- Chronische Bronchitis, Asthma, COPD, andere Lungenerkrankung
- Hepatitis, Leberzirrhose, andere Lebererkrankung
- Diabetes mellitus
- Chronische Rückenschmerzen, chronische Gelenkschmerzen, Arthrose, Arthritis, Rheuma
- Schilddrüsenerkrankungen (Hypo- oder Hyperthyreose, Thyreoiditis)
- Erkrankungen des Immunsystems, Autoimmunerkrankungen
- Allergien, Heuschnupfen
- Depression
- Angststörung
- Andere psychische Erkrankung
- Fettstoffwechselstörung
- Andere Krebserkrankung. **Wenn ja, welche?**
  - Anderer Hautkrebs (außer malignes Melanom)
  - Andere Krebserkrankung (außer Hautkrebs), nämlich \_\_\_\_\_
- Andere, nämlich \_\_\_\_\_

**Jemals durchgeführte Melanom-Therapie** (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen):

- Bisher keine Therapie
- Operative Entfernung des Primärmelanoms
- Operative Entfernung des Wächterlymphknotens (Sentinel-Lymphknoten-Biopsie)
- Radikale regionale Lymphadenektomie
- Operative Entfernung von anderen Metastasen
- Radiatio
- Immuntherapie mit Interferon- $\alpha$  (Roferon-A®, Intron A®)
- Zielgerichtete Therapie mit BRAF- und/oder MEK-Inhibitoren. **Wenn ja, welche?**
  - Vemurafenib (Zelboraf®) + Cobimetinib (Cotellic®)
  - Dabrafenib (Tafinlar®) + Trametinib (Mekinist®)
  - Encorafenib (Braftovi®) + Binimetinib (Mektovi®)
  - Monotherapie mit BRAF- oder MEK-Inhibitor, nämlich \_\_\_\_\_
- Immuntherapie mit einem CTLA4- und/oder PD-1-Antikörper. **Wenn ja, welche?**
  - Pembrolizumab (Keytruda®) Monotherapie
  - Nivolumab (Opdivo®) Monotherapie
  - Ipilimumab (Yervoy®) + Nivolumab (Opdivo®)
  - Ipilimumab (Yervoy®) Monotherapie
- Behandlung mit Injektionen in die Tumorzellen. **Wenn ja, welche?**
  - Interleukin-2 (Proleukin®)
  - T-VEC (Imlygic®)
- Chemotherapie. **Wenn ja, welche?**
  - Dacarbazin (DTIC, Detimedac®)
  - Andere, nämlich \_\_\_\_\_
- Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie
- Andere Behandlung. **Wenn ja, welche?**
  - Hypertherme Extremitätenperfusion
  - Elektrochemotherapie
  - Zielgerichtete Therapie mit c-Kit-Inhibitoren (z. B. Imatinib (Glivec®) oder Sunitinib (Sutent®))
  - Andere, nämlich \_\_\_\_\_

**Therapie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Ausbreitung des SARS-CoV-2 Virus in Berlin (Stichtag 29.02.2020)** (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen):

- Derzeit keine Therapie
- Operative Entfernung des Primärmelanoms innerhalb der letzten 4 Wochen
- Operative Entfernung des Wächterlymphknotens (Sentinel-Lymphknoten-Biopsie) innerhalb der letzten 4 Wochen
- Radikale regionale Lymphadenektomie innerhalb der letzten 4 Wochen
- Operative Entfernung von anderen Metastasen innerhalb der letzten 4 Wochen
- Radiatio innerhalb der letzten 4 Wochen
- Immuntherapie mit Interferon- $\alpha$  (Roferon-A®, Intron A®)
- Zielgerichtete Therapie mit BRAF- und/oder MEK-Inhibitoren. **Wenn ja, welche?**
  - Vemurafenib (Zelboraf®) + Cobimetinib (Cotellic®)
  - Dabrafenib (Tafinlar®) + Trametinib (Mekinist®)
  - Encorafenib (Braftovi®) + Binimetinib (Mektovi®)
  - Monotherapie mit BRAF- oder MEK-Inhibitor, nämlich \_\_\_\_\_
- Immuntherapie mit einem CTLA4- und/oder PD-1-Antikörper. **Wenn ja, welche?**
  - Pembrolizumab (Keytruda®) Monotherapie
  - Nivolumab (Opdivo®) Monotherapie
  - Ipilimumab (Yervoy®) + Nivolumab (Opdivo®)
  - Ipilimumab (Yervoy®) Monotherapie
- Behandlung mit Injektionen in die Tumorzellen. **Wenn ja, welche?**
  - Interleukin-2 (Proleukin®)
  - T-VEC (Imlygic®)
- Chemotherapie. **Wenn ja, welche?**
  - Dacarbazin (DTIC, Detimedac®)
  - Andere, nämlich \_\_\_\_\_
- Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie
- Andere Behandlung. **Wenn ja, welche?**
  - Hypertherme Extremitätenperfusion
  - Elektrochemotherapie
  - Zielgerichtete Therapie mit c-Kit-Inhibitoren (z. B. Imatinib (Glivec®) oder Sunitinib (Sutent®))
  - Andere, nämlich \_\_\_\_\_

**Therapieziel im Falle einer Therapie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Ausbreitung des SARS-CoV-2 Virus in Berlin (Stichtag 29.02.2020)**

- Entfällt (aktuell keine Therapie)
- Kurativ intendiert. **Wenn ja, bitte spezifizieren:**
  - Kurativ intendierte Operation
  - Kurativ intendierte postoperative Radiatio
  - Kurativ intendierte adjuvante medikamentöse Tumorthherapie
- Palliativ intendiert. **Wenn ja, bitte spezifizieren:**
  - Palliativ intendierte Operation
  - Palliativ intendierte postoperative Radiatio
  - Palliativ intendierte medikamentöse Tumorthherapie

**Ansprechen auf die innerhalb der letzten 4 Wochen vor Ausbreitung des SARS-CoV-2 Virus in Berlin verabreichte Therapie (Stichtag 29.02.2020)**

- Entfällt (aktuell keine Therapie)
- Komplette Remission (Complete Response)
- Partielle Remission (Partial Response)
- Stabile Erkrankung (Stable Disease)
- Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease)
- (Noch) nicht beurteilbar

**Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die aktuelle Melanom-Therapie**

- Entfällt (aktuell keine Therapie)
- Nein
- Nein, aber Therapie-Änderung unabhängig von der COVID-19-Pandemie.  
**Wenn ja, warum?**
  - Tumorprogress
  - Nebenwirkungen
  - Reguläres Ende der Therapie
  - Andere, nämlich \_\_\_\_\_
- Ja  
**Wenn ja, auf welche Therapie?**
  - Operation
  - Radiatio
  - Medikamentöse Tumorthherapie

**Wenn ja, Art der Auswirkung?**

- Verschiebung oder Pausierung der Therapie
- Abbruch der Therapie
- Umstellung der Therapie auf \_\_\_\_\_
- Unterlassung / Nichtdurchführung der Therapie
- Andere, nämlich \_\_\_\_\_

**Im Falle von Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Melanom-Therapie (Verschiebung, Pausierung, Abbruch, Umstellung, Unterlassung): Welches sind bzw. waren die Ursachen? (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen):**

- Entfällt (keine Auswirkungen oder aktuell keine Therapie)
- Patienten-bedingte Ursachen. **Wenn ja, welche?**
  - Therapie-Änderung oder Unterlassung auf Wunsch der/des Patient\*in wegen Besorgnis über SARS-COV2 Infektion
  - Therapie-Änderung oder Unterlassung auf Wunsch der/des Patient\*in aus anderen Ursachen
  - Therapie-Änderung oder Unterlassung aus gesundheitlichen Gründen
  - Andere Ursachen, nämlich \_\_\_\_\_
  - Ursachen nicht bekannt
- Versorger-bedingte Ursachen am Vivantes Hauttumorzentrum. **Wenn ja, welche?**
  - Therapie-Änderung oder Unterlassung nach Risiko-Nutzen-Abwägung
  - Therapie-Änderung oder Unterlassung aufgrund knapper Ressourcen
  - Andere Ursachen, nämlich \_\_\_\_\_
- Versorger-bedingte Ursachen in einer Arztpraxis. **Wenn ja, welche?**
  - Therapie-Änderung oder Unterlassung nach Risiko-Nutzen-Abwägung
  - Therapie-Änderung oder Unterlassung aufgrund knapper Ressourcen
  - Praxisschließung
  - Andere Ursachen, nämlich \_\_\_\_\_
  - Ursachen nicht bekannt

**Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Melanom-Nachsorge**

- Nein
- Ja. **Wenn ja, welche?**
  - Die Nachsorge wurde verschoben.
  - Die Nachsorge fand nicht statt.
- Nicht bekannt

**Im Falle einer Verschiebung oder Absage der Nachsorge: Wo war die Nachsorge geplant?** (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen)

- Entfällt (keine Verschiebung oder Absage)
- Im Vivantes Hauttumorzentrum
- In einer Arztpraxis

**Im Falle von Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Nachsorge: Welches sind bzw. waren die Ursachen?** (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen):

- Entfällt (keine Auswirkungen)
- Patienten-bedingte Ursachen. **Wenn ja, welche?**
  - Verschiebung / Absage auf Wunsch der/des Patient\*in wegen Besorgnis über SARS-CoV-2 Infektion
  - Verschiebung / Absage auf Wunsch der/des Patient\*in aus anderen Ursachen
  - Verschiebung / Absage aus gesundheitlichen Gründen
  - Andere Ursachen, nämlich \_\_\_\_\_
  - Ursachen nicht bekannt
- Versorger-bedingte Ursachen am Vivantes Hauttumorzentrum. **Wenn ja, welche?**
  - Verschiebung / Absage nach medizinischer Risiko-Nutzen-Abwägung
  - Verschiebung / Absage aufgrund knapper Ressourcen
  - Andere Ursachen, nämlich \_\_\_\_\_
  - Ursachen nicht bekannt
- Versorger-bedingte Ursachen in einer Arztpraxis. **Wenn ja, welche?**
  - Verschiebung / Absage nach medizinischer Risiko-Nutzen-Abwägung
  - Verschiebung / Absage aufgrund knapper Ressourcen
  - Verschiebung / Absage aufgrund Praxisschließung
  - Andere Ursachen, nämlich \_\_\_\_\_
  - Ursachen nicht bekannt

## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Miriam Morgenstern, geb. Teuscher, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Versorgung von Melanom-Patienten während der ersten Welle der COVID-19-Pandemie in Berlin: die Mela-COVID Patientenbefragung (Care of melanoma patients during the first wave of the COVID-19 pandemic in Berlin: the Mela-COVID survey) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an der ausgewählten Publikation**

Ich, Miriam Morgenstern, geb. Teuscher, hatte folgenden Anteil an der ausgewählten Publikation:

**Publikation 1:** Teuscher M, Diehl K, Schaarschmidt ML, Weilandt J, Sasama B, Ohletz J, Könnecke A, Harth W, Hillen U, Peitsch WK. Effects of the COVID-19 pandemic on care of melanoma patients in Berlin, Germany: the Mela-COVID survey. *Eur J Dermatol* 2022; 31(4): 521-529.

### **Beitrag für die Publikation 1 im Einzelnen:**

In der Publikation werden die wesentlichen Ergebnisse der postalischen, nicht-interventionellen Mela-COVID Studie vorgestellt, die ich unter Supervision von Frau Prof. Dr. Ludwig-Peitsch durchgeführt habe.

Der Patientenfragebogen, der ärztliche Dokumentationsbogen, die Patienteninformation und die Einwilligungserklärung wurden von mir unter Supervision von Frau Prof. Dr. Ludwig-Peitsch erstellt. Den von Frau Prof. Dr. Ludwig-Peitsch entworfenen Ethikantrag ergänzte ich und stellte die für die Einreichung erforderlichen Dokumente zusammen.

Nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Charité sichtete ich die Falllisten des Vivantes HTZ und extrahierte alle Probanden, die die Einschlusskriterien für die Studie erfüllten. Ich verschickte die Patienteninformationen, die Einwilligungserklärungen und die Patientenfragebögen zusammen mit den frankierten Rückumschlägen an 784 potenzielle Teilnehmer.

Während der gesamten Studie war ich Hauptansprechpartnerin für Rückfragen der Patienten und für die kooperierenden Kollegen aus dem Vivantes HTZ.

Für alle Teilnehmer füllte ich anhand der elektronischen Patientenakte den ärztlichen Dokumentationsbogen aus. Ergebnisse des Patientenfragebogens und ärztlichen Dokumentationsbogens gliederte ich miteinander ab und überführte diese in anonymisierter Form in eine Excel-Tabelle. Die erhobenen Daten bereitete ich für die statistische Auswertung auf und erstellte unter Supervision von Frau Prof. Dr. Ludwig-Peitsch das Konzept für die statistische Auswertung der Daten, einschließlich deskriptiven Analysen und multivariaten

Regressionsmodellen. Nach Erhalt der Ergebnisse interpretierte ich diese und fasste die wesentlichen Aussagen zusammen.

Ich verfasste einen kompletten Entwurf der Publikation 1, der im Anschluss von Frau Prof. Dr. Ludwig-Peitsch und den anderen Koautoren ergänzt und modifiziert wurde. Sämtliche Abbildungen für die Publikation (Figures 1, 2 und S1) und sämtliche Tabellen (Tables 1, 2, 3, S1, S2 und S3) erstellte ich eigenständig.

Die Ergebnisse der Studie stellte ich im März 2021 auf der Sitzung der Arbeitsgruppe Epidemiologie und Versorgungsforschung im Rahmen der Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF) in Form eines Vortrages und eines Posters vor. Zudem präsentierte ich die Studie auf der Hautkrebskonferenz des Vivantes HTZ im März 2021 in Form eines Vortrags.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift Miriam Morgenstern, geb. Teuscher

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"DERMATOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 68 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY	30,658	8.277	0.034840
2	JAMA Dermatology	5,680	7.738	0.018120
3	JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY	30,375	7.143	0.034150
4	BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY	28,429	7.000	0.030250
5	JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY	12,492	5.248	0.020170
6	AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL DERMATOLOGY	2,994	5.056	0.004680
7	ACTA DERMATO-VENEREOLOGICA	6,694	4.016	0.008160
8	Dermatitis	1,427	3.988	0.002330
9	CONTACT DERMATITIS	6,326	3.952	0.003550
10	DERMATOLOGY	5,372	3.695	0.003850
11	Pigment Cell & Melanoma Research	4,674	3.683	0.005900
12	JOURNAL OF DERMATOLOGICAL SCIENCE	5,287	3.681	0.006810
13	JOURNAL DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT	2,626	3.664	0.003210
14	MYCOSES	4,188	3.575	0.005910
15	EXPERIMENTAL DERMATOLOGY	6,936	3.368	0.010370
16	SKIN PHARMACOLOGY AND PHYSIOLOGY	1,829	3.314	0.001240
17	DERMATOLOGIC CLINICS	2,369	3.164	0.003370
18	Burns & Trauma	538	3.088	0.001320
19	JOURNAL OF DERMATOLOGY	5,229	3.072	0.007870

Selected JCR Year: 2019; Selected Categories: "DERMATOLOGY"

1

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
20	LASERS IN SURGERY AND MEDICINE	5,435	3.020	0.003720
21	International Wound Journal	3,446	2.825	0.005580
22	Advances in Wound Care	2,313	2.813	0.004830
23	EUROPEAN JOURNAL OF DERMATOLOGY	2,939	2.782	0.003030
24	Dermatology and Therapy	692	2.761	0.001720
25	MELANOMA RESEARCH	2,450	2.750	0.003740
26	Indian Journal of Dermatology Venereology & Leprology	2,122	2.712	0.002100
27	DERMATOLOGIC SURGERY	8,112	2.567	0.006930
28	WOUND REPAIR AND REGENERATION	5,833	2.471	0.005030
29	CLINICS IN DERMATOLOGY	3,846	2.458	0.003140
30	Journal of Tissue Viability	624	2.410	0.000910
31	PHOTODERMATOLOGY PHOTOIMMUNOLOGY & PHOTOMEDICINE	1,656	2.387	0.001230
32	ARCHIVES OF DERMATOLOGICAL RESEARCH	3,777	2.339	0.003460
33	Dermatologic Therapy	1,988	2.327	0.002140
34	JOURNAL OF DERMATOLOGICAL TREATMENT	2,425	2.156	0.003970
35	SKIN RESEARCH AND TECHNOLOGY	2,358	2.079	0.001980
36	INTERNATIONAL JOURNAL OF DERMATOLOGY	7,833	2.067	0.007720
37	BURNS	7,880	2.066	0.007350
38	CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOLOGY	4,863	1.977	0.003840
39	Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology	1,161	1.970	0.002370
40	JOURNAL OF CUTANEOUS MEDICINE AND SURGERY	1,297	1.909	0.001900

Selected JCR Year: 2019; Selected Categories: "DERMATOLOGY"

Miriam TEUSCHER<sup>1,2</sup>  
Katharina DIEHL<sup>3</sup>  
Marthe-Lisa SCHAARSCHMIDT<sup>4</sup>  
Juliane WEILANDT<sup>1,5</sup>  
Bianca SASAMA<sup>1</sup>  
Jan OHLETTZ<sup>6</sup>  
Andreas KÖNNECKE<sup>7</sup>  
Wolfgang HARTH<sup>6</sup>  
Uwe HILLEN<sup>7</sup>  
Wiebke Katharina PEITSCH<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Dermatology and Phlebology, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Landsberger Allee 49, 10249 Berlin, Germany

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, Charité University Medicine Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

<sup>3</sup> Mannheim Institute of Public Health, Social and Preventive Medicine, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Ludolf-Krehl-Str. 7-11, 68167 Mannheim, Germany

<sup>4</sup> Department of Dermatology, Venereology and Allergy, University Medical Center Mannheim, Heidelberg University, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Germany

<sup>5</sup> Dermatologie Spandau, Moritzstr. 1, 13597 Berlin, Germany

<sup>6</sup> Department of Dermatology and Allergy, Vivantes Klinikum Spandau, Neue Bergstr. 6, 13585 Berlin, Germany

<sup>7</sup> Department of Dermatology and Venereology, Vivantes Klinikum Neukölln, Rudower Str. 48, 12351 Berlin, Germany

**Reprints:** Wiebke Katharina Peitsch <wiebke.ludwig-peitsch@vivantes.de>

Article accepted on 02/11/2020

Following the Coronavirus disease 19 (COVID-19) outbreak in Wuhan, China, and worldwide spread, the World Health Organization declared a global pandemic on March 11<sup>th</sup> 2020. Due to rapidly increasing new infections, lockdown was proclaimed in Berlin, the capital of Germany, on March 23<sup>rd</sup> (supplementary figure 1). At the time of data cut-off for our study (June 30<sup>th</sup> 2020), > 10 million people had been infected with severe acute respiratory syndrome virus 2 (SARS-CoV-2) worldwide, among them 194,259 in Germany and 8,220 in Berlin [1, 2].

Anticipating unprecedented pressure on hospitals and intensive care units (ICUs), as experienced in Italy and Spain, resources were rapidly rededicated to, and concentrated on patients with COVID-19 [3]. Extensive safety procedures were implemented to prevent nosocomial infections of patients and staff [4]. In dermatology departments, elective admissions and surgery of benign lesions

## Effects of the COVID-19 pandemic on care of melanoma patients in Berlin, Germany: the Mela-COVID survey

**Background:** The COVID-19 pandemic imposes major challenges for care of cancer patients. **Objectives:** Our aim was to assess the effects of the pandemic on treatment and appointments of patients with malignant melanoma based on a large skin cancer centre in Berlin, Germany, and identify reasons for, and impact factors associated with these changes. **Materials & Methods:** Patients with melanoma treated from January 1<sup>st</sup> 2019 received a postal survey with questions on impairment due to the pandemic, fear of COVID-19, fear of melanoma, changes in therapy and/or appointments, including reasons for the changes. Impact factors on postponed/missed appointments were examined using descriptive analyses and multivariate logistic regression. **Results:** The response rate was 41.3% ( $n = 324$ ; 57.4% males; mean age: 67.9 years). Among 104 participants currently receiving therapy, four (3.8%) reported treatment changes due to the pandemic. Postponements or cancellations of appointments occurred in 48 participants (14.8%), most frequently, at their own request (81.3%) due to fear of SARS-CoV-2 infection (68.8%). Current treatment was associated with a reduced chance of postponing/missing appointments (OR = 0.208,  $p = 0.003$ ), whereas a high or very high level of concern for COVID-19 (OR = 6.806,  $p = 0.034$ ; OR = 10.097,  $p = 0.038$ ), SARS-CoV-2 infection among close acquaintances (OR = 4.251,  $p = 0.026$ ), anxiety disorder (OR = 5.465,  $p = 0.016$ ) and AJCC stage IV (OR = 3.108,  $p = 0.048$ ) were associated with a higher likelihood of postponing/missing appointments. **Conclusion:** Among our participants, treatment changes were rare and the proportion of missed/delayed appointments was rather small. The main reasons for delays/cancellations of appointments were anxiety and concern for COVID-19.

**Key words:** anxiety, cancer, COVID-19, melanoma, pandemic, SARS-CoV-2

were cancelled and staff were reallocated to support care for patients with COVID-19.

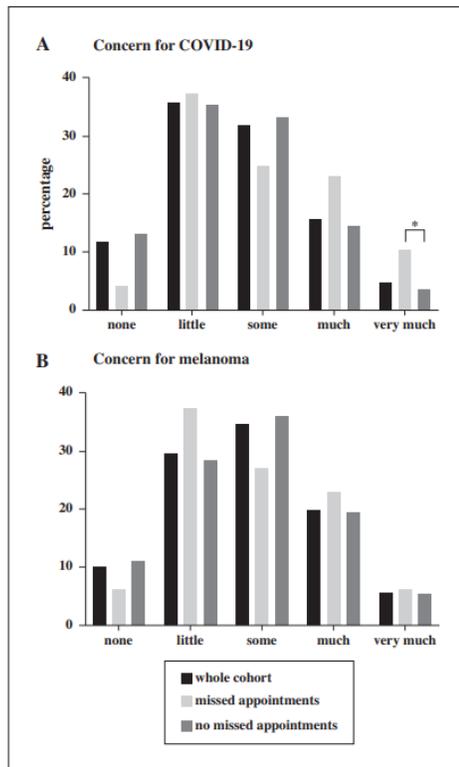
Patients with cancer are particularly threatened by the pandemic [5-8]. Firstly, they may be more prone to severe SARS-CoV-2 infections due to immunosuppression. In a Chinese study, cancer patients had a more severe course and poorer outcome of COVID-19 than others, particularly if they recently underwent surgery or chemotherapy [9, 10]. Similar findings were obtained in an international study comparing cancer patients and age-matched controls with COVID-19 [11]. According to the UK Coronavirus Cancer Monitoring Project, 52% of the patients had a mild course of COVID-19, but 28% died [12]. The risk of death was significantly associated with advanced age, male sex and comorbidities including hypertension and cardiovascular disease. Chemotherapy in the past four weeks, immunotherapy, targeted therapy and radiotherapy had no effect on mortality after adjusting for these factors [12].

doi:10.1084/ejd.2021.4098

EJD, vol. 31, n° 4, July-August 2022

521

To cite this article: Teuscher M, Diehl K, Schaarschmidt ML, Weilandt J, Sasama B, Ohlettz J, Könncke A, Harth W, Hillen U, Peitsch WK. Effects of the COVID-19 pandemic on care of melanoma patients in Berlin, Germany: the Mela-COVID survey. *Eur J Dermatol* 2022; 31(4): 521-9 doi:10.1084/ejd.2021.4098



**Figure 1.** Concern for COVID-19 (A) and melanoma (B) in the total cohort and in subgroups of individuals with or without postponed or missed appointments. Differences between subgroups with and without postponed/missed appointments were compared using post hoc test; \*  $p < 0.05$ .

Secondly, a delay in diagnosis and treatment imposes major risks on patients with cancer, including melanoma [5, 7, 8, 13, 14]. According to a US American study, encounters due to melanoma decreased by 51.8% in April 2020 compared to April 2019 [15]. Based on a growth model, the effect of the lockdown on melanoma thickness and prognosis predicted a 45% risk of upstaging to a higher T-stage and decrease of 10-year survival from 90% to 87.6% after a three-month diagnostic delay [16]. Indeed, an Italian study showed increased thickness of primary melanomas in the post-lockdown era [17]. To counteract these effects, many dermatologists pursued treatment conforming to guidelines for SARS-CoV-2-negative melanoma patients when the benefits outweighed the risks and resources were sufficient [3, 18-21].

Regarding follow-up of melanoma patients during the pandemic, there are no standard recommendations. Decisions on postponing or maintaining appointments should be

made after weighing up the risk of SARS-CoV-2 infection versus the risk of missing disease progression and/or treatment-related complications, considering tumour stage and burden, current treatment, age, comorbidities and risk of COVID-19 exposure. Decision-making is complicated by the fact that the duration and development of the pandemic are unknown.

The Vivantes Skin Cancer Centre (HTZ) comprises three departments of dermatology located in different districts of Berlin (Friedrichshain, Neukölln, and Spandau). The aim of our study was to analyse the effects of the COVID-19 pandemic on treatments and appointments of melanoma patients from the HTZ and to identify reasons for, and determinants associated with these changes.

## Patients and methods

### Study population

Inclusion criteria were diagnosis of invasive melanoma American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017 stage I-IV, treatment and/or examination and/or consultation due to melanoma in the HTZ between January 1<sup>st</sup> 2019 and June 30<sup>th</sup> 2020, age  $\geq 18$  years and capacity to consent. Potential participants were identified via primary case and follow-up lists prepared for certification as cancer by the German Society of Oncology (Deutsche Krebsgesellschaft). All patients fulfilling inclusion criteria were contacted by mail. The study was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Charito University Medicine Berlin (EA4/082/20).

### Data collection

Data were collected between May 15<sup>th</sup> 2020 and June 30<sup>th</sup> 2020. Patient information, two copies of the informed consent form and the questionnaire were sent by post. All patients willing to participate were asked to return one copy of the signed informed consent and the completed questionnaire in a prepaid envelope within four weeks. Contact to the study team was offered by phone, fax, e-mail or post in case of queries.

The questionnaire comprised information on sociodemographic characteristics (age, sex, marital status, household members, education, employment) and melanoma-related aspects (time since diagnosis, previous treatments, treatment since February 1<sup>st</sup> 2020). General health state was assessed using the EuroQoL 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L) health-related quality of life score [22]. Comorbidities including hypertension, cardiovascular, pulmonary and liver disease, diabetes, arthropathy, thyroid disease, immunological diseases, allergies, depression, anxiety disorder, other mental illnesses, lipometabolic disorders, non-melanoma skin-cancer and other cancers could be chosen from a list. Respondents could indicate unstated comorbidities as free text. In addition, they were asked for current or past SARS-CoV-2 infections affecting themselves, household members and/or close acquaintances and for the place of treatment (outpatient, isolation ward of a hospital, or ICU). The level of concern for COVID-19 and melanoma were assessed on 5-point scales (from "zero"

to “very high”) and by indicating numbers between 0 (no concerns) and 100 (greatest concern).

Furthermore, the survey contained questions about alterations in treatment (pause, postponement, stoppage or change) and melanoma-related appointments (postponement or cancellation) due to the pandemic. Participants reporting alterations were asked to indicate whether the change was requested by themselves or by medical providers, and to specify reasons (fear of SARS-CoV-2 infection, sickness, risk-benefit consideration, lack of resources, closure of the doctor’s office, or other reasons).

A medical documentation form comprising information on the history of melanoma (AJCC 2017 stage, time since diagnosis, current tumour manifestation), previous treatments, current treatment (since February 1<sup>st</sup> 2020), treatment response, goal (adjuvant or palliative), and comorbidities was completed for all participants by one of the authors (MT). Effects of the pandemic on treatment and appointments were recorded from the medical provider perspective. Reasons for changes were classified as patient-related and medical provider-related.

### Statistical analyses

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 25. For subgroup analyses, participants were stratified according to age, sex, marital status (single or widowed vs. married or in a partnership), school degree (low or intermediate vs. higher education entrance qualification [A-levels, “Abitur” or “Fachabitur”]), AJCC 2017 stage (I, II, III or IV), current tumour burden (yes/no), current melanoma treatment (yes/no), kind of current treatment (surgery, radiotherapy, adjuvant or palliative systemic treatment), EQ-5D-5L (<1 or 1), presence or absence of each comorbidity in the list, any comorbidity (yes/no), <5 or ≥5 comorbidities, level of concern for COVID-19 and melanoma (zero, low, moderate, high and very high; 0-100), and current or past SARS-CoV-2 infections affecting the participants (yes/no), household members (yes/no) or close acquaintances (yes/no). Differences were tested for statistical significance using Chi-square tests for categorical variables and Mann-Whitney-U-tests for linear variables due to lack of normal distribution.

Associations between characteristics and changes in appointments were further investigated using multiple logistic regression analyses. The basic model contained postponed/missed appointments as a dependent variable and sex, age, AJCC stage, current treatment, anxiety disorder, concern for COVID-19 and melanoma and number of comorbidities (<5 vs. ≥5) as independent variables. To assess the impact of specific comorbidities, we additionally calculated regression models for each comorbidity instead of including the number of comorbidities. A *p* value ≤0.05 was considered significant.

## Results

A total of 784 patients were contacted by post. Of these, 324 provided informed consent and returned completed questionnaires (response rate: 41.3%). All questionnaires were included in the final analyses.

*EJD, vol. 31, n° 4, July-August 2022*

### Sociodemographic and disease-related characteristics

Among all participants, 57.4% were male, and the mean age was 67.9 years (*table 1*). Seventy-one percent lived in a partnership, and 27.9% were working. Approximately one third (34.3%) rated their health state as optimal (EQ-5D-5L = 1). Most participants suffered from melanoma stage I (48.5%), followed by stage II (20.1%), stage III (17.6%) and stage IV (13.9%) (*supplementary table 1*). The average time since diagnosis was 32.1 months. One hundred and four participants (32.1%) received treatment between February 1<sup>st</sup> 2020 and the time of data collection. Among these, 63.5% obtained systemic treatment, 47.1% surgery and 2.9% radiotherapy (*supplementary table 1*). The treatment goal was curative in 74.0%. One third of all participants (32.1%) received systemic treatment.

### Impairment by the COVID-19 pandemic

One patient probably acquired COVID-19 during a hospital stay for wide excision of his melanoma and sentinel lymph node biopsy (SLNB) in March 2020. He was treated as an inpatient in an isolation ward for nine days and fully recovered. One participant reported SARS-CoV-2 infection of his wife. SARS-CoV-2 infections among close acquaintances were recorded by 15 participants (*table 2 table 2*).

The mean score for concern for COVID-19 was 35.1 on a scale of 0-100, and the mean score for concern for melanoma was 38.1. Altogether, 15.8% of participants reported a high level and 4.7% a very high level of concern for COVID-19 (*table 2, figure 1A*), while 19.8% reported a high and 5.6% a very high level of concern for their melanoma (*table 2, figure 1B*). More than three quarters (76.3%) reported a high or very high level of decreased social contact during the pandemic. Among working participants, 57.4% indicated a high or very high level of decreased professional contact (*table 2*).

### Changed or postponed treatments

Four of 104 participants currently receiving melanoma treatment (3.8%) changed or postponed their therapy due to the pandemic (*supplementary table 2*). The first participant received hypofractionated radiotherapy after neurosurgery for brain metastasis. The second deferred wide excision of primary melanoma due to COVID-19 outbreak in another hospital. The third postponed wide excision and SLNB at her own request. For the fourth participant, adjuvant pembrolizumab was changed from 200 mg, three times a week, to 400 mg, six times a week. Moreover, one patient each reported cancellation of rehabilitation and physiotherapy.

### Postponed or missed appointments

Between February 1<sup>st</sup> 2020 and the start of study participation, 48 patients (14.8%) postponed or cancelled a melanoma-related appointment because of the pandemic, most frequently at their own request (81.3%) and due to fear of SARS-CoV-2 infection (68.8%) (*figure 2*). Participants were most afraid of SARS-CoV-2 infection from other patients (54.2% of 72 answers), followed by

**Table 1.** Sociodemographic characteristics of the whole cohort and subgroups of individuals with or without postponed/missed appointments.

Characteristic	Whole cohort	Postponed/missed appointments		p <sup>b</sup>
	n = 324 <sup>a</sup> n (%)	Yes, n = 48 <sup>a</sup> n (%)	No, n = 276 <sup>a</sup> n (%)	
<b>Sex</b>				
Female	138 (42.6)	18 (37.5)	120 (43.5)	0.439
Male	186 (57.4)	30 (62.5)	156 (56.5)	
<b>Age, years</b>				
Mean (SD)	67.9 (13.4)	69.4 (12.3)	67.6 (13.6)	0.450
Median (IQR, range)	69 (20, 28-95)	70.5 (16.5, 37-90)	69 (20, 28-95)	
<60	85 (26.2)	10 (20.8)	75 (27.2)	0.357
≥60	239 (73.8)	38 (79.2)	201 (72.8)	
<b>Partnership</b>				
Single <sup>c</sup>	94 (29.0)	17 (35.4)	77 (27.9)	0.289
Partner <sup>d</sup>	230 (71.0)	31 (64.6)	199 (72.1)	
<b>Living alone<sup>e</sup></b>				
Yes	76 (23.5)	12 (25.5)	64 (23.2)	0.726
No	247 (76.5)	35 (74.5)	212 (76.8)	
<b>School degree<sup>e</sup></b>				
Low/intermediate	163 (50.8)	23 (50.0)	140 (50.9)	0.909
High <sup>f</sup>	158 (49.2)	23 (50.0)	135 (49.1)	
<b>Education<sup>e</sup></b>				
None	18 (5.6)	5 (10.6)	13 (4.7)	0.301
Apprenticeship	135 (41.9)	20 (42.6)	115 (41.8)	
Master qualification	36 (11.2)	3 (6.4)	33 (12.0)	
University degree	133 (41.3)	19 (40.4)	114 (41.5)	
<b>Employment status<sup>e</sup></b>				
Not working	233 (72.1)	37 (78.7)	196 (71.0)	0.276
Working	90 (27.9)	10 (21.3)	80 (29.0)	
<b>EQ-5D-5L<sup>e</sup></b>				
Mean (SD)	0.877 (0.184)	0.846 (0.213)	0.882 (0.178)	0.433
<1	209 (65.7)	33 (70.2)	176 (64.9)	
1	109 (34.3)	14 (29.8)	95 (35.1)	0.482

EQ-5D-5L: EuroQoL 5-Dimension 5-Level health-related quality of life score; IQR: Interquartile range; n: number; SD: standard deviation.

<sup>a</sup> For calculation of proportions, the total number of participants in each group (n = 324 in the total cohort, n = 48 in the subgroup of individuals who postponed/missed an appointment and n = 276 in the subgroup of individuals who did not postpone or miss consultations) was set to 100%.

<sup>b</sup> Differences between participants who postponed/missed their appointment and participants who kept all appointments were tested for significance using the Chi-square test for binary and categorical variables and Mann-Whitney-U tests for linear variables.

<sup>c</sup> No partner, divorced or widowed.

<sup>d</sup> In a partnership or married.

<sup>e</sup> Missing data: living alone n = 1; school degree n = 3; education n = 2; employment status n = 1; EQ-5D-5L n = 6.

<sup>f</sup> A-levels or higher education entrance qualification.

infection during travel (25%) and infection transmitted by medical staff (20.9%). Medical provider-related reasons, including risk-benefit assessment, closure of a practice, scarcity of resources, and SARS-CoV-2 infection from the practicing dermatologist, were responsible for 27.1% of all postponements/cancellations (figure 2). Appointments in doctors' practices and in the HTZ were postponed/missed equally frequently (n=25 each). Seventy percent of the consultations were postponed, 26% were cancelled, and 4% were initially postponed and then cancelled. Subgroup analyses according to sociodemographic and disease-related factors and concern for COVID-19 and melanoma (tables 1, 2, supplementary table 1, figure 1) revealed that patients currently receiving treatment were less likely to have postponed/missed appointments than those without current treatment (p=0.005) (supplementary table 1). Conversely, a high or very high level of

concern for COVID-19 (p=0.050) (table 2, figure 1A) and SARS-CoV-2 infection among close acquaintances (p=0.041) (table 2) were associated with a higher proportion of postponed/missed consultations. Significant association between current treatment (OR = 0.208, table 3 table 3), concern for COVID-19 (high: OR = 6.806; very high: OR = 10.097) (table 3) or SARS-CoV-2 infection among close acquaintances (OR = 4.251, p=0.026) and postponement/cancellation of consultations was confirmed by logistic regression analysis. The models additionally suggested a higher probability of postponing/missing appointments for individuals with AJCC stage IV compared to stage I (OR = 3.108) (table 3). Other disease-related or sociodemographic characteristics and concern for melanoma did not show significant association with the appointment variable (tables 1-3, supplementary table 1, figure 1B).

**Table 2.** Effect of the COVID-19 pandemic and its association with postponed/missed appointments.

Characteristic	Whole cohort	Postponed/missed appointment		p <sup>b</sup>
	n=324 <sup>a</sup> n (%)	Yes, n=48 <sup>a</sup> n (%)	No, n=276 <sup>a</sup> n (%)	
<b>SARS-CoV-2 infections</b>				
No	308 (95.1)	43 (89.6)	265 (96.0)	0.058
Yes	16 (4.9)	5 (10.4)	11 (4.0)	
Patient <sup>c</sup>	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0.676
Household	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0.676
Close acquaintances <sup>c</sup>	15 (4.6)	<b>5 (10.4)</b>	<b>10 (3.6)</b>	<b>0.041</b>
<b>Concern about COVID-19<sup>c</sup></b>				
Scale 0-100				
Mean (SD)	35.1 (27.2)	41.5 (29.5)	34.0 (26.6)	0.110
Median (IQR, range)	30 (40, 0-100)	30 (47.5, 0-100)	30 (40, 0-100)	
5-point scale				
None	38 (11.8)	<b>2 (4.2)</b>	<b>36 (13.1)</b>	<b>0.050</b>
Little	115 (35.7)	<b>18 (37.5)</b>	<b>97 (35.4)</b>	
Some	103 (32.0)	<b>12 (25.0)</b>	<b>91 (33.2)</b>	
Much	51 (15.8)	<b>11 (23.0)</b>	<b>40 (14.6)</b>	
Very much	15 (4.7)	<b>5 (10.4)</b>	<b>10 (3.7)</b>	
<b>Concern about melanoma<sup>c</sup></b>				
Scale 0-100				
Mean (SD)	38.1 (27.7)	39.8 (29.6)	37.8 (27.4)	0.707
Median (IQR, range)	35 (50, 0-100)	32.5 (52.5, 0-100)	35 (50, 0-100)	
5-point scale				
None	33 (10.2)	3 (6.3)	30 (11.0)	0.513
Little	96 (29.7)	18 (37.5)	78 (28.4)	
Some	112 (34.7)	13 (27.1)	99 (36.0)	
Much	64 (19.8)	11 (23.0)	53 (19.3)	
Very much	18 (5.6)	3 (6.3)	15 (5.5)	
<b>Social contact reduction<sup>c</sup></b>				
None	12 (3.8)	3 (6.3)	9 (3.3)	0.180
Little	25 (7.8)	0 (0.0)	25 (9.2)	
Some	39 (12.2)	6 (12.5)	33 (12.1)	
Much	115 (35.9)	16 (33.3)	99 (36.4)	
Very much	129 (40.3)	23 (47.9)	106 (39.0)	
<b>Professional contact reduction</b>				
Total <sup>d</sup>	94 (100.0)	11 (100.0)	83 (100.0)	0.144
None	20 (21.3)	0 (0.0)	20 (24.1)	
Little	6 (6.4)	1 (9.1)	5 (6.0)	
Some	14 (14.9)	2 (18.2)	12 (14.5)	
Much	14 (14.9)	4 (36.4)	10 (12.0)	
Very much	40 (42.6)	4 (36.4)	36 (43.4)	

Significant findings are highlighted in bold. IQR: Interquartile range; n: number; SD: standard deviation.

<sup>a</sup> For calculation of proportions, the number of participants in each group was set to 100%.

<sup>b</sup> Differences between participants who postponed/missed their appointment and participants who kept all appointments were tested for significance using the Chi-square test for binary and categorical variables and Mann-Whitney-U tests for linear variables.

<sup>c</sup> Missing data: SARS-CoV-2 infection of participants n=1; SARS-CoV-2 infection among close acquaintances n=3; concern for COVID-19 scale 0-100: n=10, 5-point scale: n=2; concern for melanoma scale 0-100: n=4, 5-point scale: n=1; social contact reduction n=4.

<sup>d</sup> 94 patients provided information on professional contacts.

### Impact of comorbidities on postponed/missed appointments

More than a half of the participants (55.9%) suffered from hypertension, 33.3% from other cardiovascular diseases, 12.7% from pulmonary diseases, and 4.6% were immunosuppressed. In addition, 8.3% had depression and 4.6% anxiety disorder (supplementary table 3). Patients with anxiety disorder postponed/missed their

appointment significantly more frequently than participants without this condition ( $p=0.005$ ) (supplementary table 3), a finding confirmed by logistic regression analysis (OR = 5.465,  $p=0.016$ ) (table 3). Other comorbidities were not significantly associated with delayed/missed appointments, neither based on bivariate analysis (supplementary table 3) nor individual logistic regression models for each comorbidity including age, sex, AJCC stage, current treatment, concern for COVID-19, concern for melanoma, and

**Table 3.** Logistic regression model including potential determinants for postponed/missed appointments.

Characteristics	OR <sup>a</sup>	CI	p
Male	1.170	0.562-2.434	0.675
Age	1.010	0.979-1.041	0.542
AJCC stage			
II	0.552	0.214-1.422	0.218
III	0.659	0.208-2.085	0.478
IV	<b>3.108</b>	<b>1.010-9.570</b>	<b>0.048</b>
Current treatment	<b>0.208</b>	<b>0.073-0.594</b>	<b>0.003</b>
Anxiety disorder	<b>5.465</b>	<b>1.364-21.900</b>	<b>0.016</b>
≥5 comorbidities	0.934	0.430-2.028	0.862
Concern about COVID-19			
Little	3.845	0.774-19.096	0.100
Some	2.484	0.460-13.399	0.290
Much	<b>6.806</b>	<b>1.156-40.064</b>	<b>0.034</b>
Very much	<b>10.097</b>	<b>1.138-89.591</b>	<b>0.038</b>
Concern about melanoma			
Little	1.761	0.443-6.994	0.421
Some	0.998	0.228-4.363	0.998
Much	1.573	0.327-7.562	0.571
Very much	0.813	0.093-7.130	0.851

Reference categories were as follows: Male: female; AJCC stages II, III and IV: AJCC stage I; current treatment: no current treatment; anxiety disorder: no anxiety disorder; ≥5 comorbidities: <5 comorbidities; concern for COVID-19: none; concern for melanoma: none. Age was incorporated as a linear variable. Significant findings are highlighted in bold.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; CI: 95% confidence interval; OR: odds ratio.

<sup>a</sup> The dependent variable was postponed/missed appointments (yes=1, no=0), all other independent variables were integrated simultaneously into the model.

anxiety disorder (data not shown). Participants with ≥five comorbidities did not differ from those with <five comorbidities regarding postponed/missed appointments (table 3, supplementary table 3).

## Discussion

Many oncology centres experienced substantial reductions in melanoma referrals and/or diagnoses during the first COVID-19 wave [13, 15, 23] while in others, melanoma defied the lockdown [24]. Fortunately, the German healthcare system did not tend to collapse during the first wave of pandemic. This has enabled us to continue care for melanoma patients using extensive precautions, following German Onkopedia guidelines [25], recommendations by the Robert-Koch-Institute [26, 27] and guidelines for protection of medical staff and patients [4]. Safety measures included accurate hygiene and disinfection, SARS-CoV-2 swabs prior to plannable procedures and hospital admissions, compulsory face masks for patients and staff, FFP2 masks during surgery in the head/neck region and/or during general anaesthesia, isolation of SARS-CoV-2 infected patients in separate wards, accommodation of patients with unclear COVID-19 status in separate rooms, safety distancing, limitation of concurrent appointments in melanoma clinics and restraint of visitors and escorts. One participant probably acquired SARS-CoV-2 infection from another inpatient in the same room at the beginning of the pandemic, when routine preadmission SARS-CoV-2 swabs had not yet been

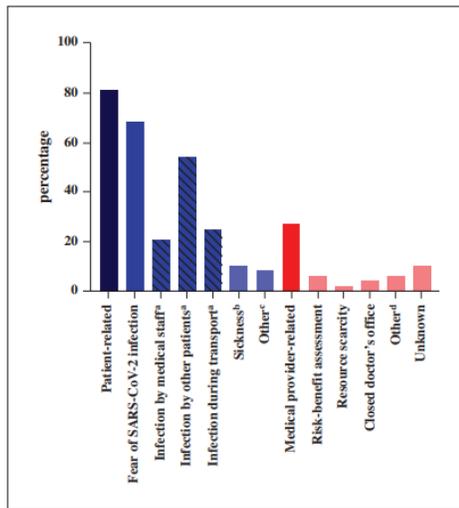
implemented. To our knowledge, this was the only nosocomial SARS-CoV-2 infection in a patient from the HTZ.

## Treatment changes or postponements

Treatment postponement/change was rare in our cohort. Surgery was postponed in only two patients. In countries more severely affected by the pandemic, such as the USA, the UK and Italy, melanoma surgery had to be triaged more strictly [28-31]. For example, based on multidisciplinary recommendations from the USA, it was proposed to postpone surgery of T1 melanomas for three months if there was no macroscopic residual disease and to delay definite treatment of ≥T2 melanomas if biopsy margins were negative [28].

One patient received hypofractionated radiotherapy for brain metastasis, as recommended by radiotherapy associations [32]. In another, intervals between pembrolizumab infusions were prolonged in accordance with guidelines for management of melanoma during the COVID-19 pandemic [25, 29]. Many other patients already received nivolumab or pembrolizumab at long intervals (*i. e.*, every four or six weeks).

The effects of immune checkpoint inhibitors (ICIs) on SARS-CoV-2 infection are a matter of debate [33-36]. On the one hand, ICIs are suspected to exacerbate cytokine-release syndrome, which may contribute to a fatal outcome of COVID-19. ICI-related pneumonitis might be mistaken for COVID-19-related interstitial pneumonia and vice versa. Co-occurrence of both is likely to be life-threatening. Steroids used for the management of immune-related adverse events contribute to



**Figure 2.** Reasons for postponing or missing appointments. The number of patients who delayed or missed their appointments (n=48) was set at 100%.

<sup>a</sup> Regarding fear of SARS-CoV-2 infection, several participants marked more than one answer. Percentages were calculated based on the total number of answers (n=72, 100%).

<sup>b</sup> Sickness other than SARS-CoV-2 infection.

<sup>c</sup> Other patient-related reasons reported as free text included fear of infecting an immunosuppressed wife with SARS-CoV-2, lack of childcare, wish to postpone follow-up as long as the patient felt healthy and legal requirements for contact.

<sup>d</sup> Other medical provider-related reasons comprised SARS-CoV-2 infection of the practicing dermatologist and lack of possibility to realize the planned examinations.

immunosuppression and thereby to a higher risk of severe COVID-19. On the other hand, adjuvant and palliative immunotherapy significantly improve survival of melanoma patients [37]. According to the UK Coronavirus Cancer Monitoring Project [12] and experience from an oncology centre in Milan, Italy [38], immunotherapy did not correlate with particularly severe outcome of COVID-19. Melanoma patients treated with ICIs in Milan or Turin had a lower incidence of symptomatic SARS-CoV-2 infection compared to the general Italian population, indicating that immunotherapy can be safely pursued in the majority of cases [39]. Consensus guidelines recommend to continue offering adjuvant and palliative ICIs when indicated, preferably with PD-1 monotherapy with four- or ideally six-week intervals [25, 29]. The same applies to targeted therapies with BRAF and MEK inhibitors [25, 29].

### Changes in appointments

Following consensus guidelines [29], staging and follow-up examinations were condensed and consultation by phone was offered when appropriate. Of our participants, 14.8% postponed/missed appointments, almost always in

agreement with medical providers. Most cancellations were made by the patients themselves due to fear of COVID-19. According to a WhatsApp messenger-based survey of cancer patients from Italy, 37% requested postponement of their appointment [40]. The emotion reported most frequently was fear. In line with this, major impact factors on postponed/cancelled appointments identified in our study were concern for COVID-19 and anxiety disorder. It is likely that participants with close acquaintances with COVID-19 also cancelled consultations more frequently because of increased concern.

Patients with melanoma Stage IV were more likely to postpone/cancel appointments than patients with Stage I, possibly because intervals for close follow-up could be prolonged or because stage IV patients had a worse performance status. According to the WhatsApp survey, patients with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 2 requested a delay for visits and/or treatment more frequently than those with a better performance status [40].

Current treatment was associated with a reduced risk of postponing/missing appointments, probably because patients currently requiring therapy set greater value on cure from melanoma or relief from symptoms than on avoidance of nosocomial SARS-CoV-2 infection.

Notably, neither advanced age nor comorbidities, except anxiety disorder, conferred a higher likelihood of postponing/missing appointments, even though older age and comorbidities, such as cardiovascular disease, diabetes, chronic obstructive lung disease and immunosuppression, are known to contribute to an increased risk of severe COVID-19 [41].

Delaying melanoma follow-up is a double-edged sword. On the one hand, it contributes to minimizing nosocomial SARS-CoV-2 infection and generates resources for patients with COVID-19. On the other hand, missing melanoma recurrence or progression may be worse than the small residual risk of SARS-CoV-2 infection that remains despite careful prevention [6, 16, 42]. Clearly, telemedicine provides great potential for optimizing care for melanoma patients during the ongoing pandemic [19, 32, 43], even though this method cannot replace laboratory tests, staging examinations and treatments.

### Limitations

The conclusions based on the results of this study may not be applicable to countries more severely affected by the pandemic. The rate of treatment change and/or postponed/cancelled appointments may have been different among patients who did not participate in the study. More than two thirds of our respondents had no current treatment. It was probably easier to postpone appointments for these patients who were potentially cured than for patients with ongoing therapy. Furthermore, determinants for postponed/missed appointments may have been overlooked due to the limited cohort size.

Anxiety disorder was self-reported and not further validated. Information about postponed/missed appointments with practicing dermatologists was obtained exclusively from the patient questionnaire. Last, but not least, concern for COVID-19 depends on the development of the pandemic. Our data were collected at the end of the first wave in

Germany, and fear of COVID may decrease thereafter and rise again during further waves.

## Conclusion

Among our participants, treatment changes were rare and the percentage of missed/delayed appointments was rather small. Clearly, decisions on delaying or continuing melanoma treatment and follow-up depend on the development of the pandemic, availability of resources, legal requirements, and individual risk-benefit assessment. Instructing patients in-depth about prevention of COVID-19 and discussing individual trade-offs is essential to provide optimal care in this turbulent time [30, 32, 40, 44]. ■

**Disclosures.** Financial support: none. Conflict of interests: M.-L. Schaarschmidt has been an advisor and/or received speakers' honoraria and/or received grants and/or participated in clinical trials of the following companies: AbbVie, Ammirall, Biogen Inc., Böhlinger-Ingelheim, Celgene, Janssen-Cilag, Eli Lilly, Merck Serono, MSD, Novartis Pharma and UCB.

J. Weilandt obtained speaker's honoraria from Novartis. B. Sasama participated in clinical trials from Array Biopharma, Janssen-Cilag, MSD and Sandoz and obtained financial support for participation in conferences from Janssen-Cilag.

J. Ohletz served as investigator for Novartis and received financial support for participation in conferences from Janssen-Cilag and Novartis.

W. Harth was a member of advisory boards of Novartis, obtained honoraria from Novartis and LEO Pharma, and received support for conferences from AbbVie, Almirall Hermal, Beiersdorf, Dermo Medical, Biofrontera, Celgene, Dermapharm, Dr. Pflieger, Galderma, Hexal, Janssen-Cilag, Jenapharm, Kosmetik vom Waßerfall, LEO Pharma, Medac, Novartis and Pfizer.

U. Hillen served as investigator for Magosco and Novartis, was a member of advisory boards of Novartis and Takeda, obtained honoraria from AbbVie, Novartis and OmniaMed, and received support for conferences from Almirall Hermal, Amgen, Biofrontera, BMS, L'Oreal, MSD, Novartis, Roche, Pierre Fabre and Takeda.

W. K. Peitsch served as investigator for AbbVie, Array Biopharma, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen-Cilag, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma, was a member of advisory boards of BMS, Eli Lilly, LEO Pharma, MSD, Novartis, Pfizer, Roche and UCB Pharma, obtained honoraria from ALK-Abello, AbbVie, Biotest, BMS, Janssen-Cilag, MSD, Novartis, Pfizer, Dr. Pflieger and Roche, and received support for conferences from AbbVie, Actelion, ALK-Abello, Alma Lasers, Almirall Hermal, ARC Lasers, Asclepion, Beiersdorf, BMS, Celgene, Dermapharm, Dermasence, Eli Lilly, Galderma, GSK, Immunocore, Janssen-Cilag, L'Oreal, La Roche Posay, LEO Pharma, Medac, MSD, Mylan, Novartis, Pierre Fabre, P&M Cosmetics, Pfizer, Roche, Sanofi and Sun Pharma.

M. Teuscher, K. Diehl and A. Könncke declare no conflicts of interest. The study was performed without support from the pharmaceutical industry, and the conflicts of interest have no impact on the content of the manuscript.

## Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1684/ejd.2021.4098.

Table S1. Disease and treatment characteristics and their association with postponed/missed appointments.

Table S2. Treatment changes or postponement due to the pandemic.

Table S3. Comorbidities and their association with postponed/missed appointments.

Fig. S1. Number of new SARS-CoV-2 infections per day in Germany and Berlin between February 1<sup>st</sup> 2020 and July 1<sup>st</sup> 2020.

## References

1. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Geneva: World Health Organization; 2020. Available at: <https://covid19.who.int/>. [accessed: 05 Aug 2020].
2. Robert Koch-Institut (RKI). Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 30.06.2020-aktualisierter Stand für Deutschland. 2020. Available at: [www.rki.de/DE/Content](http://www.rki.de/DE/Content) [accessed 05 Aug 2020].
3. Wollina U. Challenges of COVID-19 pandemic for dermatology. *Dermatol Ther* 2020; 33(5): e13430.
4. Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). AWMF-S1-Leitlinie: Interdisziplinär abgestimmte Empfehlungen zum Personal- und Patientenschutz bei Durchführung planbarer Eingriffe zur Zeit der SARS-CoV-2-Pandemie. [AWMF Registry No. 017-080, June 2020] AWMF. 2020. Available at: [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/). [accessed 05 Aug 2020].
5. Raymond E, Thiebmont C, Alran S, Faivre S. Impact of the COVID-19 outbreak on the management of patients with cancer. *Target Oncol* 2020; 15: 249-59.
6. Gomolin T, Cline A, Handler MZ. The danger of neglecting melanoma during the COVID-19 pandemic. *J Dermatolog Treat* 2020; 31: 444-5.
7. Sud A, Jones ME, Broggio J, et al. Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic. *Ann Oncol* 2020; 31: 1065-74.
8. Alhalabi O, Subbiah V. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic and beyond. *Trends Cancer* 2020; 6: 533-5.
9. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21: 335-7.
10. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol* 2020; 21: e181.
11. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 2020; 10: 783-91.
12. Lee LYW, Cozier JB, Starkey T, Turnbull CD, Kerr R, Middleton G. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1919-26.
13. Earnshaw CH, Hunter HJA, McMullen E, Griffiths CEM, Warren RB. Reduction in skin cancer diagnosis, and overall cancer referrals, during the COVID-19 pandemic. *Br J Dermatol* 2020; 183(4): 792-4.
14. Mugele K, Tschöep C, Kohlstädt S. Corona-Taskforce warnt weiterhin vor zu spät diagnostizierten Krebserkrankungen. *DKG Forum aktuell* 2020; 35: 178.
15. London JW, Fazio-Eynullayeva E, Palchuk MB, Sankey P, McNair C. Effects of the COVID-19 pandemic on cancer-related patient encounters. *JCO Clin Cancer Inform* 2020; 4: 657-65.

16. Tejera-Vaquero A, Nagore E. Estimated effect of COVID-19 lockdown on melanoma thickness and prognosis: a rate of growth model. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e351-3.
17. Ricci F, Fania L, Paradisi A, et al. Delayed melanoma diagnosis in the COVID-19 era: increased breslow thickness in primary melanomas seen after the COVID-19 lockdown. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(12): e778-9.
18. Gentileschi S, Caretto AA, Tagliaferri L, Salgarello M, Peris K. Skin cancer plastic surgery during the COVID-19 pandemic. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 1194-5.
19. Tagliaferri L, Di Stefani A, Schinzari G, et al. Skin cancer triage and management during COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: 1136-9.
20. Caliendo V, Picciotto F, Quaglino P, Ribero S. COVID infection and sentinel lymph node procedure for melanoma: management in a dermatology center in a high-risk pandemic area. *Dermatol Ther* 2020; 33(4): e13536.
21. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: agility and collaboration toward a common goal. *J Natl Compr Canc Netw* 2020: 1-4.
22. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011; 20: 1727-36.
23. Barrassotti S, Giorgini C, Brazzelli V, et al. A significant reduction in the diagnosis of melanoma during the COVID-19 lockdown in a third level center in the north of Italy. *Dermatol Ther* 2020; 33(6): e14074.
24. Schauer AA, Kulakov EL, Martyn-Simmons CL, Bunker CB, Edmonds E. Melanoma defies "lockdown": ongoing detection during COVID-19 in central London. *Clin Exp Dermatol* 2020; 45(7): 900.
25. von Lilienfeld-Toal M, Greinix H, Hein A, et al. Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen. *Onkopedia* 2020, accessed 05 Aug 2020 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/>.
26. Robert Koch-Institut (RKI). *Empfehlungen des RKI zu Hygienemaßnahmen im Rahmen der Behandlung und Pflege von Patienten mit einer Infektion durch SARS-CoV-2*. 2020. Available at: <https://www.rki.de/DE/Content/> (accessed 05 Aug 2020).
27. Robert Koch-Institut (RKI). *Coronavirus SARS-CoV-2 - Erweiterte Hygienemaßnahmen im Gesundheitswesen im Rahmen der COVID-19 Pandemie*. 2020. Available at: <https://www.rki.de/DE/Content/> (accessed 05 Aug 2020).
28. Baumann BC, MacArthur KM, Brewer JD, et al. Management of primary skin cancer during a pandemic: Multidisciplinary recommendations. *Cancer* 2020; 126: 3900-6.
29. Nahm SH, Rembielak A, Peach H, Lorigan PC. Consensus guidelines for the management of melanoma during the COVID-19 pandemic: surgery, systemic anti-cancer therapy, radiotherapy and follow-up. *Clin Oncol* 2020; 33(1): e54-7.
30. Rossi E, Trakatelli M, Giacomelli L, et al. The COVID-19 outbreak in dermatologic surgery: resetting clinical priorities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(10): e543-5.
31. Elmas ÖF, Demirbaş A, Düzayak S, Atasoy M, Türsen Ü, Lotti T. Melanoma and COVID-19: a narrative review focused on treatment. *Dermatol Ther* 2020; 33(6): e14101.
32. Nguyen NP, Vinh-Hung V, Baumert B, et al. Older cancer patients during the COVID-19 epidemic: practice proposal of the International Geriatric Radiotherapy Group. *Cancers* 2020; 12: 1287.
33. Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy* 2020; 12: 269-73.
34. Kattan J, Kattan C, Assi T. Do checkpoint inhibitors compromise the cancer patients' immunity and increase the vulnerability to COVID-19 infection? *Immunotherapy* 2020; 12: 351-4.
35. Citarella F, Russano M, Pantano F, et al. Facing SARS-CoV-2 outbreak in immunotherapy era. *Future Oncol* 2020; 16: 1475-85.
36. Quaglino P, Fava P, Brizio M, et al. Metastatic melanoma treatment with checkpoint inhibitors in the COVID-19 era: experience from an Italian Skin Cancer Unit. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: 1395-6.
37. Leonardi GC, Candido S, Falzone L, Spandidos DA, Libra M. Cutaneous melanoma and the immunotherapy revolution (review). *Int J Oncol* 2020; 57: 609-18.
38. Trapani D, Marra A, Curigliano G. The experience on coronavirus disease 2019 and cancer from an oncology hub institution in Milan, Lombardy Region. *Eur J Cancer* 2020; 132: 199-206.
39. Pala L, Conforti F, Saponara M. Data of Italian cancer centers from two regions with high incidence of SARS CoV-2 infection provide evidence for the successful management of patients with locally advanced and metastatic melanoma treated with immunotherapy in the era of COVID-19. *Semin Oncol* 2020; 47(5): 302-4.
40. Gebbia V, Piazza D, Valerio MR, Borsellino N, Firenze A. Patients with cancer and COVID-19: a whatsapp messenger-based survey of patients' queries, needs, fears, and actions taken. *JCO Glob Oncol* 2020; 6: 722-9.
41. U.S. Centers for disease control and prevention (CDC). *People of any age with underlying medical conditions*. U.S. Department of Health & Human Services, U.S. centers for disease control and prevention (CDC). 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/> (accessed 05 Aug 2020).
42. Cortiula F, Petke A, Bartoletti M, Puglisi F, Helleday T. Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect. *Ann Oncol* 2020; 31: 553-5.
43. Janda M, Swetter SM, Horsham C, Soyler HP. Virtual melanoma checks during a pandemic. *Br J Dermatol* 2020; 183(4): 752-3.
44. Shankar A, Saini D, Roy S. Cancer care delivery challenges amidst coronavirus disease - 19 (COVID-19) outbreak: specific precautions for cancer patients and cancer care providers to prevent spread. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020; 21: 569-73.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



# Publikationsliste

## Originalarbeiten

Teuscher M, Diehl K, Schaarschmidt ML, Weilandt J, Sasama B, Ohletz J, Könnecke A, Harth W, Hillen U, Peitsch WK. Effects of the COVID-19 pandemic on care of melanoma patients in Berlin, Germany: the Mela-COVID survey. *Eur J Dermatol* 2022; 31(4): 521-529.

Journal Impact Factor 2019: 2,782

Micek A, Diehl K, Teuscher M, Schaarschmidt ML, Sasama B, Ohletz J, Burbach G, Kiecker F, Hillen U, Harth W, Peitsch WK. Melanoma care during one year pandemic in Berlin: decreasing appointment cancellations despite increasing COVID-19 concern. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022 Jul; 20(7): 962-978.

Journal Impact Factor 2020: 5,584

## Abstracts

Teuscher M, Diehl K, Schaarschmidt ML, Weilandt J, Sasama B, Ohletz J, Könnecke A, Harth W, Hillen U, Ludwig-Peitsch WK. Poster, P092: Effects of the COVID-19 pandemic on care of melanoma patients in Berlin: the Mela-COVID survey. Abstractband anlässlich des 47. Treffens der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF-Jahrestagung) 04.-06.03.2021. *Exp Dermatol* 2021; Suppl 47: P092.

Journal Impact Factor 2020: 3,960

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich einigen Personen meinen Dank aussprechen, ohne diese die Realisierung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zunächst bedanke ich mich herzlich bei meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Ludwig-Peitsch, für die Überlassung des Themas und die sowohl fachlich exzellente als auch persönlich zugewandte, höchst engagierte Betreuung meiner Arbeit.

Mein großer Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Katharina Diehl für die sorgfältige statistische Aufarbeitung der Daten dieser Erhebung und für die ausgezeichnete Kooperation.

Weiterhin möchte ich all meinen Koautorinnen und Koautoren für die hervorragende Zusammenarbeit und die zahlreichen hilfreichen Ergänzungen für diese Arbeit danken.

Auch allen Kolleginnen und Kollegen des Vivantes HTZ und den Patienten, die an dieser Umfrage teilgenommen haben, gilt mein großer Dank.

Nicht zuletzt möchte ich mich herzlich bei meinen Freunden, meiner Familie und ganz besonders meinem Ehemann für die Unterstützung in jeder Hinsicht bedanken.