

Aus der Hautklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

„Eine Analyse zu Akzeptanz, sozioökonomischen Faktoren und Outcome des
Hautkrebsscreenings im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie“

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Maike Victoria Kaufhold
aus Offenbach am Main

Mainz, 2024

Meinen Eltern



Sowie meiner Schwester



1 Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Inhaltsverzeichnis | 4 |
| 2 | Abkürzungsverzeichnis | 8 |
| 3 | Abbildungsverzeichnis | 10 |
| 4 | Tabellenverzeichnis | 11 |
| 5 | Einleitung / Ziel der Dissertation | 14 |
| 6 | Literaturdiskussion | 16 |
| 6.1 | <i>Hautkrebs</i> | 16 |
| 6.1.1 | Nicht-melanozytärer Hautkrebs - Basalzellkarzinom | 16 |
| 6.1.2 | Nicht-melanozytärer Hautkrebs - Spinaliom | 18 |
| 6.1.3 | Melanozytärer Hautkrebs | 21 |
| 6.2 | <i>Inzidenz von Hautkrebs</i> | 24 |
| 6.3 | <i>Vergleich der Mortalität durch melanozytären und nicht-melanozytären Hautkrebs</i> | 27 |
| 6.4 | <i>Prädispositionsfaktoren für die Entstehung von Hautkrebs</i> | 28 |
| 6.4.1 | Berufliche UV-Belastung als Prädispositionsfaktor für die Entstehung von Hautkrebs..... | 28 |
| 6.4.2 | Immunsuppression als Prädispositionsfaktor für die Entstehung von Hautkrebs..... | 29 |
| 6.5 | <i>Primärprävention von Hautkrebs</i> | 30 |
| 6.6 | <i>Sekundärprävention von Hautkrebs</i> | 31 |
| 6.6.1 | Etablierung des Hautkrebsscreenings in Deutschland | 32 |
| 6.6.2 | Durchführung des gesetzlichen Hautkrebsscreenings..... | 33 |
| 6.6.3 | Outcome des gesetzlichen Hautkrebsscreenings | 34 |
| 6.6.4 | Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings | 35 |
| 6.6.5 | Inanspruchnahme und Outcome des Hautkrebsscreenings in Abhängigkeit von einem Screening beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner | 36 |
| 6.6.6 | Kritische Sichtweise auf die Praxis des Hautkrebsscreenings..... | 37 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 7 | Material und Methoden | 39 |
| 7.1 | <i>Studiendesign der Gutenberg-Gesundheitsstudie</i> | 39 |
| 7.2 | <i>Rekrutierung der Studienteilnehmer</i> | 39 |
| 7.3 | <i>Zeitlicher Ablauf der Gutenberg-Gesundheitsstudie</i> | 41 |
| 7.4 | <i>Ablauf der Untersuchung im Studienzentrum</i> | 42 |
| 7.5 | <i>Dermatologische Datenerhebung im Rahmen des Computer-assistierte</i> <i>persönlichen Interviews</i> | 44 |
| 7.6 | <i>Einwilligung und Datenschutz</i> | 46 |
| 7.7 | <i>Datenauswertung</i> | 47 |
| 7.7.1 | Statistische Auswertung und Analyse..... | 47 |
| 7.7.2 | Definition des „Sozioökonomischen Status“ | 52 |
| 7.7.3 | Definition „UV-exponierte Berufe“ | 52 |
| 7.7.4 | Definition von „Immunsuppression“ | 53 |
| 7.7.5 | Definition von „Krebserkrankungen“ | 54 |
| 8 | Ergebnisse | 55 |
| 8.1 | <i>Verteilung von Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status im</i> <i>Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie</i> | 55 |
| 8.2 | <i>Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings im Patientenkollektiv der</i> <i>Gutenberg-Gesundheitsstudie</i> | 57 |
| 8.2.1 | <i>Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings in Abhängigkeit von Alter,</i> <i>Geschlecht und sozioökonomischem Status</i> | 57 |
| 8.2.2 | <i>Berufsbedingte UV-Belastung als Einflussfaktor auf die Teilnahme am</i> <i>Hautkrebsscreening</i> | 58 |
| 8.2.3 | <i>Immunsuppression als Einflussfaktor auf die Teilnahme am</i> <i>Hautkrebsscreening</i> | 59 |
| 8.2.4 | <i>Teilnahme am Hautkrebsscreening in Abhängigkeit von onkologischen</i> <i>Vorerkrankungen</i> | 60 |
| 8.2.5 | <i>Logistisches Regressionsmodell zur Inanspruchnahme des</i> <i>Hautkrebsscreenings</i> | 61 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 8.2.6 | Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner..... | 63 |
| 8.2.7 | Logistisches Regressionsmodell zum Vergleich der Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner..... | 66 |
| 8.2.8 | Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings im Vergleich zur Inanspruchnahme gynäkologischer und urologischer Vorsorgeuntersuchungen | 68 |
| 8.3 | <i>Hautkrebsdiagnosen und Hautkrebsvorstufen im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie</i> | 71 |
| 8.4 | <i>Klinischer Outcome des Hautkrebsscreenings im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie</i> | 72 |
| 8.4.1 | Klinischer Outcome des Hautkrebsscreenings in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status | 72 |
| 8.4.2 | Berufsbedingte UV-Belastung als Einflussfaktor auf den klinischen Outcome des Hautkrebsscreenings | 78 |
| 8.4.3 | Immunsuppression als Einflussfaktor auf den klinischen Outcome des Hautkrebsscreenings..... | 79 |
| 8.4.4 | Klinischer Outcome des Hautkrebsscreenings in Abhängigkeit von onkologischen Vorerkrankungen | 80 |
| 8.4.5 | Logistische Regressionsmodelle zum klinischen Outcome des Hautkrebsscreenings..... | 82 |
| 8.4.6 | Klinischer Outcome des Hautkrebsscreenings beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner..... | 88 |
| 8.4.7 | Logistisches Regressionsmodell zum klinischen Outcome des Hautkrebsscreenings beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner..... | 90 |
| 9 | Diskussion | 92 |
| 9.1 | <i>Verteilung von Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie</i> | 92 |
| 9.2 | <i>Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie</i> | 92 |
| 9.2.1 | Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status | 92 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 9.2.2 | Berufsbedingte UV-Belastung als Einflussfaktor auf die Teilnahme am Hautkrebsscreening | 95 |
| 9.2.3 | Immunsuppression als Einflussfaktor auf die Teilnahme am Hautkrebsscreening | 97 |
| 9.2.4 | Teilnahme am Hautkrebsscreening in Abhängigkeit von onkologischen Vorerkrankungen | 99 |
| 9.2.5 | Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner | 100 |
| 9.2.6 | Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings im Vergleich zur Inanspruchnahme anderer Screeninguntersuchungen | 102 |
| 9.3 | <i>Hautkrebsdiagnosen und Hautkrebsvorstufen im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie</i> | <i>103</i> |
| 9.4 | <i>Klinischer Outcome des Hautkrebsscreenings im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie</i> | <i>106</i> |
| 9.4.1 | Klinischer Outcome des Hautkrebsscreenings in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und sozioökonomischem Status | 106 |
| 9.4.2 | Berufsbedingte UV-Belastung als Einflussfaktor auf den klinischen Outcome des Hautkrebsscreenings | 108 |
| 9.4.3 | Immunsuppression als Einflussfaktor auf den klinischen Outcome des Hautkrebsscreenings | 109 |
| 9.4.4 | Klinischer Outcome des Hautkrebsscreening in Abhängigkeit von onkologischen Vorerkrankungen | 110 |
| 9.4.5 | Klinischer Outcome des Hautkrebsscreenings beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner | 111 |
| 9.5 | <i>Diskussion Material und Methoden</i> | <i>112</i> |
| 10 | Zusammenfassung | 113 |
| 11 | Literaturverzeichnis | 115 |
| 12 | Danksagung | 127 |

2 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|---|
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| ATC | Anatomisch-Therapeutisch-Chemische |
| BG | Berufsgenossenschaft |
| BK | Berufskrankheit |
| ca. | circa |
| CAPI | Computer-assistiertes persönliches Interview |
| CATI | Computer-assistiertes telefonisches Interview |
| CI | Confidence Interval |
| CTLA4 | cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 |
| e.V. | eingetragener Verein |
| GCP | Good Clinical Practices |
| GEP | Good Epidemiological Practices |
| GHS | Gutenberg Health Study, Gutenberg-Gesundheitsstudie |
| HKS | Hautkrebsscreening |
| HPV | Humane Papillomviren |
| ICD | International Classification of Diseases |
| KIdB | Klassifikation der Berufe |
| MEK | Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase |
| Nr. | Nummer |
| OR | Odds Ratio |
| PDT | Photodynamische Therapie |
| PD-1 | programmed death-1 |
| PSA | Prostata-spezifisches Antigen |

| | |
|---------------|---|
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RLP | Rheinland-Pfalz |
| SCREEN | S kin C ancer R esearch to provide E vidence for E ffectiveness of Screening in N orthern Germany |
| SES | Sozioökonomischer Status |
| T-VEC | Talimogen laherparepvec |
| USA | United States of America |
| USPSTF | United States Preventive Services Task Force |
| UV- Strahlung | Ultraviolettstrahlung |
| vs | versus |
| 5-FU | 5-Fluoruracil |

3 **Abbildungsverzeichnis**

| | |
|---|----|
| Abbildung 1- Therapiealgorithmus Basalzellkarzinom | 18 |
| Abbildung 2- Algorithmus zum Vorgehen bei aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen..... | 21 |
| Abbildung 3- Prozentualer Anteil der häufigsten Lokalisationen aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016..... | 25 |
| Abbildung 4- Rekrutierung der Studienteilnehmer der GHS | 40 |
| Abbildung 5 - Altersverteilung im Patientenkollektivs der GHS | 56 |
| Abbildung 6- Teilnahmequote am Hautkrebsscreening bei Tätigkeit in einem Outdoor-Beruf im Vergleich zur Teilnahme am Hautkrebsscreening im Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS..... | 59 |
| Abbildung 7- Teilnahmequote am Hautkrebsscreening in Abhängigkeit von onkologischen Vorerkrankungen im Vergleich zur Teilnahmequote am Hautkrebsscreening im Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS | 61 |
| Abbildung 8- Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings im Patientenkollektiv der GHS in Abhängigkeit des Untersuchers | 66 |
| Abbildung 9- Histologische Diagnosen nach der Exzision von Hautveränderungen im Patientenkollektiv der GHS | 72 |
| Abbildung 10- Prozentualer Anteil der Studienteilnehmern mit der Diagnose eines Melanoms im Patientenkollektiv der GHS in Bezug auf das Alter (in Jahren) | 76 |
| Abbildung 11- Prozentualer Anteil der Studienteilnehmern mit der Diagnose eines nicht-melanozytären Hautkrebs im Patientenkollektiv der GHS in Bezug auf das Alter (in Jahren)..... | 76 |
| Abbildung 12- Vergleich der Operationen in Folge eines Hautkrebsscreenings bei vergangener/ aktueller Krebserkrankung mit den Operationen in Folge eines Hautkrebsscreenings im Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS | 81 |

4 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1- Meldung von C43-Patienten (Malignes Melanom) und D03-Patienten (Melanoma in situ) an das Landeskrebsregister Rheinland-Pfalz zwischen 2010-2020 | 27 |
| Tabelle 2- Meldung von C44-Patienten (Nicht-melanozytärer Hautkrebs) an das Landeskrebsregister Rheinland-Pfalz zwischen 2007-2017 unterteilt in Altersklassen | 27 |
| Tabelle 3- Übersicht der Untersuchungen im Studienzentrum | 43 |
| Tabelle 4- Fragebogen zu Hautarztverhalten und Hautkrebs | 45 |
| Tabelle 5- Darstellung der für die Auswertung berücksichtigten Variablen | 47 |
| Tabelle 6- Übersicht der logistischen Regressionsmodelle | 49 |
| Tabelle 7- Berufsgruppen mit erhöhter UV-Exposition | 53 |
| Tabelle 8- Verteilung von Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status im Patientenkollektiv der GHS | 56 |
| Tabelle 9- Inanspruchnahme des Hautkrebscreenings im Patientenkollektiv der GHS unterteilt nach Geschlecht..... | 57 |
| Tabelle 10- Inanspruchnahme des Hautkrebscreenings im Patientenkollektiv der GHS unterteilt nach Alter und sozioökonomischem Status | 58 |
| Tabelle 11- Teilnahmequote am Hautkrebscreening im Patientenkollektiv der GHS unterteilt in Altersdekaden | 58 |
| Tabelle 12- Teilnahmequote am Hautkrebscreening bei einer Tätigkeit in einem Outdoor-Beruf im Vergleich zur Teilnahmequote am Hautkrebscreening im Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS..... | 59 |
| Tabelle 13- Einfluss von Immunsuppression auf die Teilnahmequote am Hautkrebscreening im Vergleich zur Teilnahme am Hautkrebscreening im Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS..... | 60 |
| Tabelle 14- Teilnahmequote am Hautkrebscreening in Abhängigkeit von onkologischen Vorerkrankungen im Vergleich zur Teilnahmequote am Hautkrebscreening im Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS | 61 |
| Tabelle 15- Logistisches Regressionsmodell zur Inanspruchnahme des Hautkrebscreenings im Patientenkollektiv der GHS | 62 |
| Tabelle 16- Vergleich des sozioökonomischen Status beim Screening durch den Dermatologen/ Allgemeinmediziner im Patientenkollektiv der GHS | 65 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 17- Vergleich der Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner in Abhängigkeit von einer Tätigkeit in einem Outdoor-Beruf oder einer onkologischen Vorerkrankung im Vergleich zum Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS | 65 |
| Tabelle 18- Logistisches Regressionsmodell zur Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings beim Allgemeinmediziner im Vergleich zum Dermatologen im Patientenkollektiv der GHS | 67 |
| Tabelle 19- Vergleich der Inanspruchnahme von weiteren Screeninguntersuchungen mit dem Hautkrebsscreening im Patientenkollektiv der GHS unterteilt nach Geschlecht | 69 |
| Tabelle 20- Vergleich der Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings bei bestehender Inanspruchnahme anderer Vorsorgeuntersuchungen für das weibliche Geschlecht im Patientenkollektiv der GHS | 70 |
| Tabelle 21- Vergleich der Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings bei bestehender Inanspruchnahme anderer Vorsorgeuntersuchungen für das männliche Geschlecht im Patientenkollektiv der GHS | 70 |
| Tabelle 22- In Folge des Hautkrebsscreenings entfernte Hautveränderungen unterteilt nach Geschlecht im Patientenkollektiv der GHS..... | 73 |
| Tabelle 23- In Folge des Hautkrebsscreenings entfernte Hautveränderungen in Bezug auf das Alter im Patientenkollektiv der GHS, Angabe des Alters in Jahren.... | 75 |
| Tabelle 24- In Folge des Hautkrebsscreenings entfernte Hautveränderungen in Bezug auf den sozioökonomischen Status im Patientenkollektiv der GHS | 78 |
| Tabelle 25- Vergleich der Operationen in Folge eines Hautkrebsscreenings bei einer Tätigkeit in einem Outdoor-Beruf mit dem Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS | 79 |
| Tabelle 26- Vergleich der Operationen in Folge eines Hautkrebsscreenings unter Therapie mit Immunsuppressiva oder Glucocorticoiden mit dem Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS | 80 |
| Tabelle 27- Vergleich der Operationen in Folge eines Hautkrebsscreenings bei vergangener/ aktueller Krebserkrankung mit den Operationen in Folge eines Hautkrebsscreenings im Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS | 81 |
| Tabelle 28- Logistisches Regressionsmodell zu den Operationen nach einem Hautkrebsscreening | 82 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 29- Logistisches Regressionsmodell zu der Diagnose eines Melanoms | 84 |
| Tabelle 30- Logistisches Regressionsmodell zu der Diagnose von nicht-melanozytärem Hautkrebs | 85 |
| Tabelle 31- Logistisches Regressionsmodell zu der Diagnose von aktinischen Keratosen..... | 86 |
| Tabelle 32- Logistisches Regressionsmodell zu der Diagnose von Naevi | 88 |
| Tabelle 33- Vergleich der Exzisionen von Hautveränderungen beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner mit den Exzisionen im Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS | 89 |
| Tabelle 34- Logistisches Regressionsmodell zum Vergleich des klinischen Outcomes des Hautkrebsscreenings durch den Allgemeinmediziner/ Dermatologen | 91 |

5 Einleitung / Ziel der Dissertation

Hautkrebs ist die häufigste Krebsneuerkrankung der Bundesrepublik Deutschland und hat damit eine hohe gesellschaftliche und medizinische Relevanz (1). Es wird zwischen dem melanozytären und nicht-melanozytären Hautkrebs unterschieden. Der melanozytäre Hautkrebs ist für die meisten Hautkrebstodesfälle verantwortlich, da er zur frühzeitigen Metastasierung neigt. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt bei 63,5 Jahren (2). Der nicht-melanozytäre Hautkrebs umfasst als häufigste Entitäten das Basalzellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom sowie eine Vielzahl weiterer Hauttumoren. Hierbei spielt neben der Mortalität vor allem auch die Morbidität eine große Rolle, da das invasive und infiltrative Wachstum mit einer hohen Krankheitslast einhergeht.

Das Hautkrebsscreening als Form der sekundären Prävention bietet die Möglichkeit, Hautkrebs und seine Vorstufen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Seit 2008 haben alle gesetzlich Versicherten, die das 35. Lebensjahr vollendet haben, alle zwei Jahre Anspruch auf ein Hautkrebsscreening. Je früher Hautkrebs erkannt wird, desto weniger fortgeschritten ist das Tumorstadium und desto besser sind die Behandlungsmöglichkeiten.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings am Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie zu analysieren und den klinischen Outcome zu bewerten. Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine seit dem Jahr 2007 in Mainz etablierte prospektive Kohortenstudie, die ursprünglich mit 15.000 Teilnehmern aus der Stadt Mainz und dem Kreis Mainz-Bingen angelegt wurde (3). Die Studie umfasst verschiedene medizinische Fachrichtungen, unter anderem die Dermatologie. In dieser Arbeit zur Inanspruchnahme und dem Outcome des Hautkrebsscreenings wurde ein Kollektiv von über 5.000 Patienten ausgewertet.

Es wurde betrachtet, welchen Einfluss das Alter, das Geschlecht und der sozioökonomische Status auf die Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings ausüben. Außerdem wurde verglichen, ob besondere Risikogruppen, wie beispielsweise beruflich UV-Exponierte und Immunsupprimierte, das Hautkrebsscreening häufiger in Anspruch nehmen als Patienten ohne Risikofaktoren. Das gesetzliche Hautkrebsscreening kann sowohl durch einen Dermatologen als auch

Einleitung / Ziel der Dissertation

durch einen Allgemeinmediziner durchgeführt werden. Es wurde analysiert, ob es Unterschiede bei der Wahl des Untersuchers abhängig vom Geschlecht, vom sozioökonomischen Status, vom Beruf und von einer onkologischen Vorgeschichte gab. Durch den Vergleich der Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings mit der Inanspruchnahme von anderen Screeninguntersuchungen wurde versucht, die Akzeptanz des Hautkrebsscreenings im Vergleich zu anderen Screeninguntersuchungen in unserem Kollektiv zu bewerten.

Außerdem wurde der klinische Outcome des Hautkrebsscreenings in den Fokus gestellt. Hierbei wurde nach Geschlecht, Alter und sozioökonomischem Status differenziert. Insbesondere das Patientenkollektiv jünger als 35 Jahre wurde betrachtet, um zu bewerten, ob anhand unserer Daten die Empfehlung der Erstattung des Hautkrebsscreenings durch die Krankenkassen bereits zu einem früheren Lebensalter sinnvoll ist. Außerdem wurde analysiert, ob die Faktoren Immunsuppression, berufliche UV-Exposition und onkologische Vorerkrankungen in unserem Kollektiv vermehrt zu Auffälligkeiten beim Hautkrebsscreening geführt haben. Hautkrebsvorerkrankungen wurden als onkologische Vorerkrankung nicht berücksichtigt, um eine Verwechslung der Hautkrebsvorsorge und -nachsorge zu vermeiden. Es wurde untersucht, ob der klinische Outcome nach einem Hautkrebsscreening beim Dermatologen sich von dem klinischen Outcome nach einem Hautkrebsscreening beim Allgemeinmediziner unterscheidet.

6 Literaturdiskussion

6.1 Hautkrebs

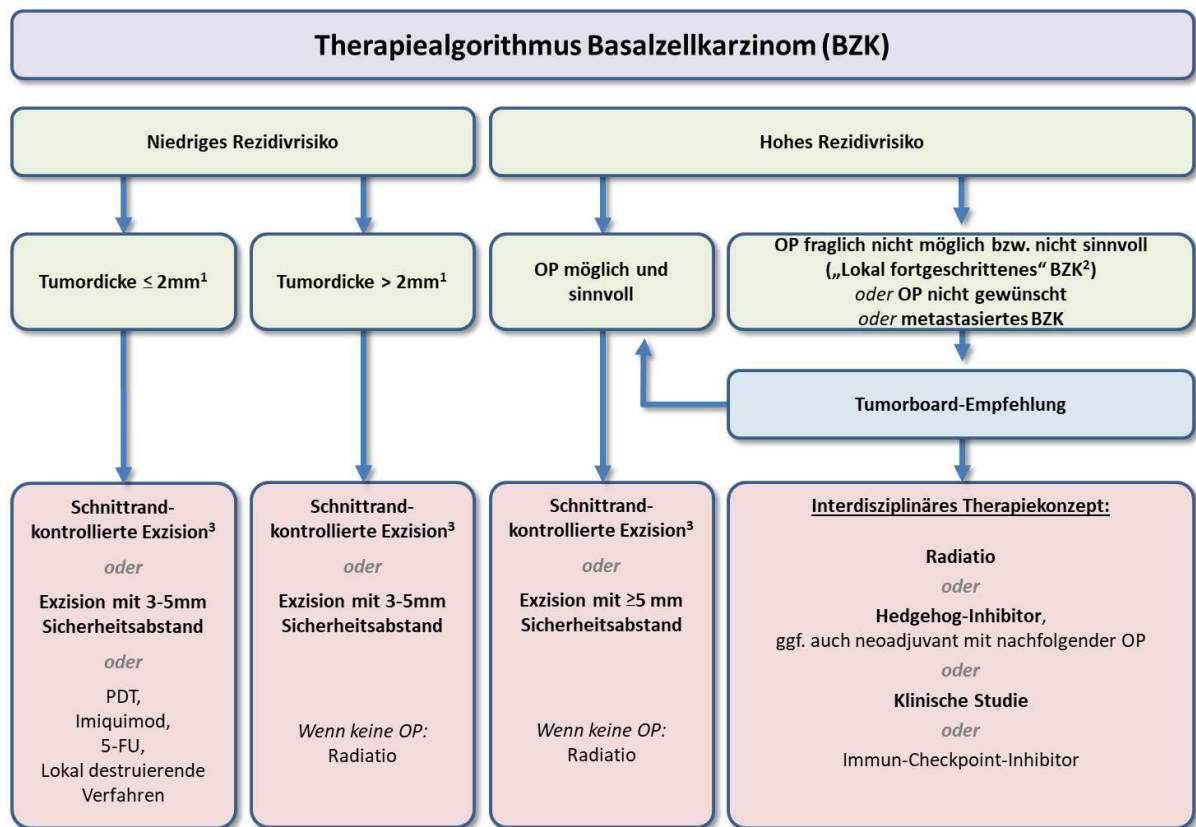
Hautkrebs ist mit mehr als 200.000 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste Krebserkrankung der Bundesrepublik Deutschland (4). Generell ist Hautkrebs ein Überbegriff für jegliche bösartige Tumorbildung aus entarteten Zellen der Haut (5). Man unterscheidet zwischen „weißem“ und „schwarzem“ Hautkrebs. Der Begriff „weißer“ oder auch „nicht-melanozytärer“ Hautkrebs umfasst als häufigste Entitäten das Plattenepithelkarzinom (Spinaliom) und das Basalzellkarzinom (Basaliom), weitere Subtypen des nicht-melanozytären Hautkrebs wie zum Beispiel das Merkelzellkarzinom treten deutlich seltener auf (6). Unter dem schwarzen Hautkrebs versteht man den melanozytären Hautkrebs. Plattenepithelkarzinome, Basalzellkarzinome und Melanome stellen die häufigsten Subtypen von Hautkrebs dar (5). Es existieren eine Vielzahl weiterer Hauttumoren, wie zum Beispiel bösartige Neubildungen des Unterhautfettgewebes, des Drüsengewebes oder Zellen des Nervensystems (5), auf die in dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird.

6.1.1 Nicht-melanozytärer Hautkrebs - Basalzellkarzinom

Basalzellkarzinome stellen die in Mitteleuropa am weitesten verbreitete maligne Tumorentität dar (7). Beim selben Patienten können im Laufe der Zeit multiple Primärtumoren auftreten (8). Basalzellkarzinome gehen aus follikulären Keratinozyten der Basalzellen hervor und sind somit nur an der behaarten Haut zu finden (9). Das Basalzellkarzinom wird den semimaligen Tumoren zugeordnet (9). Bis auf sehr seltene Ausnahmen fehlt die Fähigkeit zur Metastasierung (10). Das Basalzellkarzinom wächst langsam, aber lokal infiltrierend und destruierend und bei verzögerter Behandlung kann es zu weitreichender Destruktion von Knochen und Weichteilen kommen (10). Prädispositionsstelle ist das Gesicht, wo der infiltrierende Charakter besonders problematisch werden kann (9). Die Ätiopathogenese ist multifaktoriell: Bevorzugt sind Patienten des Hauttyps 1 oder 2 nach Fitzpatrick betroffen (9). Wesentlicher Risikofaktor ist die Ultraviolettstrahlung (UV-Strahlung), vor allem der UVB-Anteil, der DNA-Mutationen induzieren kann (9). Zu den weiteren Risikofaktoren zählen Immunsuppression, ionisierende Strahlung, bestimmte Karzinogene wie zum Beispiel Arsen, Teer, genetische Prädisposition und chronische Hautschädigungen (9). Die Therapie der ersten Wahl des Basalzellkarzinoms besteht

Literaturdiskussion

grundsätzlich aus der Schnittrand-kontrollierten Exzision (11). Ebenfalls möglich ist die Exzision mit Sicherheitsabstand und anschließender konventioneller Histologie (12). In den meisten Fällen erfolgt durch die chirurgische Therapie eine sichere und vollständige Behandlung der Basalzellkarzinome (13). Für Tumoren geringer Tumordicke und niedrigem Rezidivrisiko stehen topische Verfahren mit beispielsweise Imiquimod oder 5-Fluoruracil (5-FU) als Alternative zu der chirurgischen Exzision zur Verfügung, vorzugsweise wenn Kontraindikationen gegen die chirurgische Behandlung bestehen (14, 15). Eine weitere nicht-chirurgische Therapieoption für Tumoren mit geringer Tumordicke und niedrigem Rezidivrisiko stellt die photodynamische Therapie dar, welche sich aus einem topisch aufgetragenen Photosensibilisator in Kombination mit einer Rotlichtbestrahlung zusammensetzt, infolgedessen kommt es zu einer Zerstörung der Tumorzellen (16). Bezüglich des Rezidivrisikos ist die operative Therapie den nicht histologisch kontrollierten topischen Verfahren überlegen (12). Bei Kontraindikationen gegen eine Operation des Basalzellkarzinoms wird für Tumoren mit einer Tumordicke über 2 mm als Therapie der 2. Wahl eine Radiatio als kurative Therapie empfohlen (17). Eine randomisierte Studie von Avril et al. aus dem Jahr 1997 zeigte die Überlegenheit einer Operation gegenüber der Strahlentherapie bezüglich lokaler Kontrolle nach vier Jahren, allerdings liegen keine weiteren randomisierten Vergleichsstudien vor (18). Im Fall eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Basalzellkarzinoms empfiehlt sich die Diskussion in einem interdisziplinären Tumorboard (8). Mögliche Therapieoptionen bei inoperablen oder mit Radiatio nicht kurativ behandelbaren Tumoren sind die Anwendung eines Hedgehog-Inhibitors, eines Immuncheckpoint-Inhibitors oder der Einschluss in eine klinische Studie (19). Der Therapiealgorithmus gemäß der aktuellen Leitlinie „Basalzellkarzinom“ wird in Abbildung 1 dargestellt.



Fett gedruckt: starke Empfehlung, normal gedruckt: abgeschwächte bzw. offene Empfehlung

¹ Der Grenzwert der Tumordicke ist nicht hinreichend evidenzbelegt und beruht auf interdisziplinärer Konsentierung. Daher ist dieser Grenzwert als Orientierung und nicht als feststehende Größe zu verstehen.

² Unter „lokal-fortgeschrittenen“ Basalzellkarzinomen versteht man eine Untergruppe von Tumoren, die aufgrund von Ausdehnung und insbesondere destruierendem Tiefenwachstum ein interdisziplinäres Therapiekonzept bedürfen.

³ Die Schnittrand-kontrollierte Exzision wird - sofern diese möglich ist - grundsätzlich als Therapie der ersten Wahl angesehen.

Abbildung 1- Therapiealgorithmus Basalzellkarzinom

Empfehlung der S2k-Leitlinie „Basalzellkarzinom“ (Aktualisierung 2017/18) (8)

6.1.2 Nicht-melanozytärer Hautkrebs - Spinaliom

Spinozelluläre Karzinome sind nach den Basalzellkarzinomen die am zweithäufigsten auftretenden bösartigen Hauttumoren (20). Die Entstehung erfolgt aus proliferierenden atypischen Keratinozyten und aus Präkanzerosen, wie zum Beispiel aktinischen Keratosen oder dem Morbus Bowen (21). Hauptrisikofaktor stellt die kumulative UV-Dosis dar (21). Weitere Risikofaktoren sind chronische Entzündungen, chemische Agentien, onkogene Viren wie humane Papillomviren (HPV), Immunsuppression und persönliche Risikofaktoren wie Alkohol- und Tabakkonsum (21). Die Prognose ist abhängig von der Lokalisation, der Tumordicke, Größe und Differenzierungsgrad des Tumors. Generell haben spinozelluläre Karzinome, die sich aus aktinischen Keratosen entwickeln, eine bessere Prognose, da eine Metastasierung deutlich seltener auftritt. Tumoren, die sich auf einer chronischen Entzündung entwickeln oder bei Immunsuppression auftreten, sind in der Regel deutlich aggressiver und gehen mit

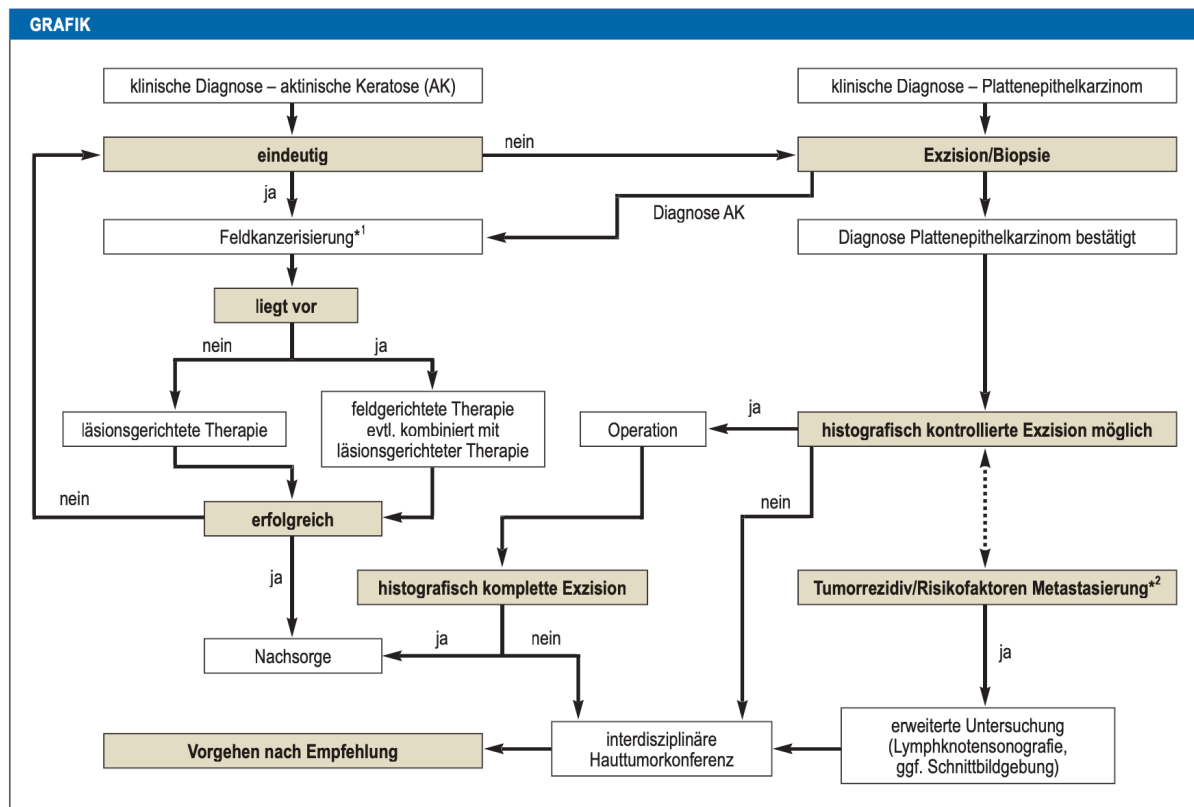
Literaturdiskussion

einem erhöhten Metastasierungsrisiko einher (22). Die Therapie des Plattenepithelkarzinoms der Haut besteht laut Leitlinienempfehlung analog zur Therapie des Basalzellkarzinoms primär aus der operativen Entfernung und histologischen Schnittrandkontrolle, alternativ wird die Radiotherapie empfohlen (23, 24). Insbesondere in frühen Tumorstadien stellt die definitive Radiotherapie eine gute Alternative dar, wenn die operative Resektion zu ausgedehnten funktionellen oder kosmetischen Einschränkungen führen würde (24). Im Fall einer unvollständigen Tumorsektion (R1- oder R2-Resektion), einem ausgedehnten oder intraparotidealem Lymphknotenbefall besteht die Empfehlung zur postoperativen Radiatio zur Reduzierung des lokalen oder lokoregionären Rezidivrisikos (23). Die Empfehlung zur adjuvanten Radiatio besteht bei Vorliegen einer Perineuralscheideninfiltration oder nach knapper Tumorsektion (25). Je früher ein Spinaliom erkannt und therapiert wird, desto besser ist die Prognose (26). Für metastasierte oder lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome, die für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, wurde der PD-1-Inhibitor Cemiplimab zugelassen. Bisher wurde diese Therapie nicht in die offizielle klinische Leitlinie integriert. Eine Veröffentlichung von Rischin et al. aus dem Jahr 2021 beschreibt die Ergebnisse der Phase-2-Studie R2810-ONC-1540, welche einen wesentlichen Beitrag für die Zulassung von Cemiplimab leistete (27). Betrachtet wurde das Ansprechen auf verschiedene Dosierungsschemata von Cemiplimab in drei verschiedenen Patientengruppen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom (27). Die Ergebnisse zeigten, dass 46% der Patienten objektiv auf die Behandlung ansprachen und dass dieses Ansprechen auch nach 12 Monaten anhielt (27). Zudem konnte eine nachhaltige klinische Aktivität bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom festgestellt werden (28). Mit 193 Patienten stellt diese Auswertung die größte klinische Datensammlung für einen PD-1-Inhibitor in der Behandlung von fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinomen dar (27).

Aktinische Keratosen stellen eine Vorstufe des spinozellulären Karzinoms dar (21). Das Synonym „Solare Keratose“ gibt Hinweis auf den Entstehungsmechanismus, da UV-Strahlung die DNA der Keratinozyten schädigt und unkontrolliertes Wachstum begünstigt (21). Es entsteht eine Störung der Keratinisierung, die klinisch als „raue

Literaturdiskussion

Stelle“ imponiert. Am häufigsten betroffen sind Gesicht, Kopf und Handrücken, also Körperstellen, die chronischer Lichtexposition ausgesetzt sind (21). Meist treten aktinische Keratosen multipel auf und mehrere klinische und subklinische Läsionen bestehen über große Bereiche der sonnenexponierten Haut nebeneinander hinweg, was zu einer Feldkanzerisierung führt (21, 29). Solange die atypischen Zellen oberhalb der Basalmembran liegen, handelt es sich um ein In-situ-Karzinom. Schätzungsweise 5-10% aller aktinischen Keratosen gehen schließlich in ein invasives Wachstum über, was die Therapienotwendigkeit der aktinischen Keratosen verdeutlicht (21). Meist sind hellhäutige Personen vom Hauttyp 1 oder 2 nach Fitzpatrick betroffen (21). Bei immunsupprimierten Patienten ist das Risiko für das Auftreten von invasiven Plattenepithelkarzinomen 200-fach erhöht (21). Die Therapie von aktinischen Keratosen umfasst eine Vielzahl von Ansätzen, darunter topische Anwendungen sowie ablativ Verfahren. Therapieziel ist die Destruktion der in der Epidermis liegenden karzinogen veränderten Zellen. In Übereinstimmung mit den Richtlinien der S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ aus dem Jahr 2020 empfiehlt sich vor allem die Anwendung feldgerichteter Therapien. Dies ermöglicht eine effektive Behandlung sowohl einzelner Läsionen als auch der umgebenden Hautpartien, die potenziell von subklinischen Läsionen und der sogenannten Feldkanzerisierung betroffen sind (23). Im Sinne einer umfassenden Therapie können hyperkeratotische aktinische Keratosen vor einer feldgerichteten Behandlung gezielt vorbehandelt werden, ebenso ist es möglich, verbleibende aktinische Keratosen nach einer solchen feldgerichteten Therapie gezielt nachzubehandeln (29). Läsionsgerichtete Therapien durch Kryotherapie, Kürettage, Lasertherapie oder Exzision sind für die Behandlung einzelner, disseminierter Läsionen geeignet (29). Eine im Jahr 2010 veröffentlichte randomisierte Studie von Jorizzo et al. zeigte, dass eine Behandlung mit Imiquimod-Creme nach einer läsionsgerichteten Kryotherapie gut vertragen wird und zusätzliche therapeutische Vorteile gegenüber der alleinigen Kryotherapie bietet (30). Außerdem eignet sich die photodynamische Therapie als effektives feldgerichtetes Verfahren (31). Hierbei wird ein photosensibilisierendes Agens aufgetragen, gefolgt von einer Lichtbestrahlung, um maligne Zellen gezielt zu destruieren. Der Algorithmus zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen wird in Abbildung 2 dargestellt.



Algorithmus zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinom

*1 Feldkanzerisierung: multiple aktinische Keratosen und Zeichen von UV-Schädigung in einem zusammenhängenden Hautareal

*2 Risikofaktoren: Tumordicke > 6 mm oder Tumordicke > 2 mm und zusätzliche Risikofaktoren (histologisches Grading \geq G3, perineurales oder desmoplastisches Wachstum, Lokalisation Unterlippe oder Ohr, Immunsuppression), oder auffälliger klinischer Befund (zum Beispiel Tastbefund regionale Lymphknoten)

Abbildung 2- Algorithmus zum Vorgehen bei aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen

(31)

6.1.3 Melanozytärer Hautkrebs

Das maligne Melanom ist ein vom melanozytären Zellsystem ausgehender Tumor (32). Es manifestiert sich überwiegend an der Haut, aber auch an Schleimhäuten und der behaarten Kopfhaut (32). Das Melanoma in situ stellt ein frühes Melanom dar, welches bei intakter Basalmembran noch nicht zu invasivem Wachstum führt. Die Aggressivität des malignen Melanoms wird durch die frühzeitige lymphogene und hämatogene Metastasierung bedingt (32). Klinisch imponieren Melanome meist als unregelmäßig begrenzte Tumoren mit atypischem Pigmentnetzwerk und unregelmäßiger Pigmentierung (32). Wichtigster Risikofaktor des malignen Melanoms ist die UV-Strahlung, insbesondere multiple Sonnenbrände in der Kindheit erhöhen das spätere Melanomrisiko signifikant (33, 34). Weitere Risikofaktoren sind der Hauttyp (insbesondere Hauttyp 1 und 2), die Anzahl der Muttermale (>50 Naevi), genetische Faktoren und eine Melanomerkrankung in der Vergangenheit (21). Zwar

Literaturdiskussion

entstehen 30-40% der Melanome in Assoziation mit einem Naevus, die meisten Melanome entstehen jedoch auf zuvor klinisch unauffälliger Haut (21). Das maligne Melanom ist für ca. 75% aller Hautkrebstodesfälle verantwortlich (35). Ausschlaggebend für die Prognose des malignen Melanoms ist die Tumordicke zu dem Zeitpunkt der Diagnosestellung (36). Zur Therapie des In-Situ-Melanoms wird eine Exzision in toto mit histopathologischer Kontrolle empfohlen (37). Die Therapieempfehlung des invasiven Melanoms in kurativer Intention besteht aus einer radikalen Resektion mit Sicherheitsabstand zum Tumorrand (35). Bis zu 2mm Tumordicke wird ein Sicherheitsabstand von 1cm empfohlen, bei einer Tumordicke >2mm wird ein Sicherheitsabstand von 2cm empfohlen (38). Ab einer Tumordicke von 1mm sollte eine Resektion und Untersuchung des Wächterlymphknotens erfolgen, wobei das Vorliegen von Mikrometastasen im Wächterlymphknoten mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert ist (39). Bei zusätzlichen Risikofaktoren für einen positiven Wächterlymphknoten, wie dem Vorliegen einer Ulzeration, einer erhöhten Mitoserate oder einem jüngeren Lebensalter unter 40 Jahren sollte die Wächterlymphknoten-Biopsie auch bei dünneren Primärtumoren von 0,75–1 mm Dicke durchgeführt werden (40). Gemäß der zuletzt veröffentlichten S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ wird empfohlen, zur Behandlung im Stadium IIA-C eine adjuvante Interferontherapie in Betracht zu ziehen (41). Allerdings haben neueste Studien zur Zulassung von anti-PD1-Inhibitoren zu einer Veränderung der Empfehlung ab Stadium IIB geführt. Anstelle der Interferontherapie wird die Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren empfohlen. Die randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie KEYNOTE-716 aus dem Jahr 2022 von Luke et al. zeigte, dass der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab als adjuvante Therapie bei Melanomen im Stadium IIB oder IIC im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verringerung des Rezidivrisikos oder des Todes bei einem beherrschbaren Sicherheitsprofil führte (42, 43). Unter einer Therapie mit Pembrolizumab entwickelten 15% der Patienten ein erstes Rezidiv, währenddessen 24% der Patienten unter Placebobehandlung ein Rezidiv entwickelten (42). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 20,9 Monate (42). Eine weitere adjuvante Phase-III-Studie (CheckMate-76-K) untersuchte den Nutzen des PD-1-Inhibitors Nivolumab im Stadium IIB und IIC (44). Die Verabreichung von Nivolumab führte im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion der Rezidivrate oder des Todes um 58% (45). Auch im AJCC 2017 Tumorstadium IIIA-D soll laut Leitlinienempfehlung eine

Literaturdiskussion

adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden (41). In zwei randomisierten Studien für die Therapie maligner Melanome im Stadium III nach AJCC konnte ein signifikanter Vorteil für eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper in Bezug auf das rezidivfreie Überleben gezeigt werden (46, 47). Die Gabe von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo im Tumorstadium III führte zu einem signifikant längeren rezidivfreien Überleben (75,4% vs. 61%) (46). Die CheckMate-238-Studie zeigte einen besseren Outcome in Hinblick auf das rezidivfreie Überleben bei der Gabe von Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab im Stadium IIIB-C (70,5% vs. 60,8%) (47). Somit ist Pembrolizumab ab dem Tumorstadium IIb-IIIc zugelassen. Eine Therapie mit Nivolumab ist basierend auf den Ergebnissen der CheckMate-76K- und der CheckMate-238-Studie für das Stadium IIb-IV zugelassen (48). Liegt ein AJCC 2017 Tumorstadium IIIA-D mit einer BRAF-V600E- oder /-V600K-Mutation vor, besteht in der Adjuvans eine weitere Therapieoption neben den anti-PD1-Inhibitoren mittels eines BRAF- und MEK-Inhibitors (49). Im nicht resektablen oder fernmetastasierten Stadium sind Therapien mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF- und MEK-Inhibitoren), Immuncheckpointinhibitoren und chemotherapeutische Ansätze zugelassen (41). Bei Melanompatienten im Stadium IV ist eine kombinierte Immuntherapie bestehend aus dem PD-1-Antikörper Nivolumab und dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab basierend auf den Ergebnissen der IMMUNED-Studie zugelassen (50). Verglichen wurde die alleinige Gabe von Nivolumab und die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab mit Placebo bei Melanompatienten im Stadium IV nach vollständiger Tumorresektion oder Bestrahlung ohne bilddiagnostisch feststellbare Resterkkrankung, die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 49,2 Monate. Das remissionsfreie Überleben nach vier Jahren betrug für den Nivolumab/Ipilimumab-Arm 64,2%, für den Nivolumab-Arm 31,4% und für Placebo 15,0%. Auch das Gesamtüberleben nach vier Jahren zeigte in dem Nivolumab/Ipilimumab-Arm im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserung (84% vs. 63%) (50). Die im Jahr 2022 veröffentlichte Phase-III-Studie CheckMate-67 untersuchte den langfristigen klinischen Nutzen einer Kombinationstherapie mit Ipilimumab/Nivolumab und Nivolumab allein im Vergleich zu Ipilimumab (51). Bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 77 Monaten war sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben in den Nivolumab-haltigen Behandlungsgruppen länger als in der Ipilimumab-Gruppe, die Autoren stellten nach

Literaturdiskussion

6,5 Jahren ein Gesamtüberleben von 49% unter der Kombinationstherapie, von 42% unter der Nivolumab-Monotherapie und von 23% unter der Ipilimumab-Monotherapie fest (51). Ein systematischer Review von Hassel et al. betrachtete das Auftreten von Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab, Nivolumab allein oder Ipilimumab allein (52). Laut Hassel et al. war die Toxizität der Kombinationstherapie mit einer Gesamtinzidenzrate von 95% deutlich höher als die Toxizität der Monotherapie (Nivolumab: 78%, Ipilimumab: 86%) (52). Außerdem traten unter der Kombinationstherapie häufiger schwere Nebenwirkungen (54%) im Vergleich zur Monotherapie auf (Nivolumab: 14%, Ipilimumab: 27%) (52). Somit empfiehlt sich eine engmaschige Überwachung der Patienten insbesondere unter der Immunkombinationstherapie. Für die Therapie des zuvor unbehandelten metastasierten oder inoperablen Melanoms wurde im Rahmen der Phase-II/III-Studie RELATIVITY-047 ebenfalls die Kombination aus dem LAG-3-blockierenden-Antikörper Relatlimab und dem PD-1-Inhibitor Nivolumab gegen eine alleinige Nivolumab-Therapie geprüft (53). Das progressionsfreie Überleben betrug im Median 10,1 Monate unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu 4,6 Monaten unter der Nivolumab-Monotherapie, somit erbrachte die Kombinationstherapie einen größeren Nutzen im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben als die alleinige PD-1-Hemmung (53). In der S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ aus dem Jahr 2020 wird für Melanome im Stadium IV empfohlen, bei BRAF-V600-Mutation eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie (PD-1-Monotherapie oder PD-1+CTLA-4-Antikörpertherapie) durchzuführen (41). Diese Therapieempfehlung basiert auf Studien von Larkin et al., Anforth et al. und Long et al. (54-56). Als weitere Therapieoption für Melanome in Stadium IIIB, IIIC oder IVM1a wurde in Form einer intraläsionalen Therapie Talimogen laherparepvec (T-VEC) als erster Vertreter einer onkolytischen Immunbehandlung im Jahr 2015 in der EU zugelassen (57). Die hoch signifikanten Ergebnisse einer im Jahr 2015 veröffentlichten Studie von Andtbacka et al. waren maßgeblich für die Zulassung (58).

6.2 Inzidenz von Hautkrebs

Die Deutsche Krebsgesellschaft hat für das Jahr 2015 224.000 Hautkrebsneuerkrankungen registriert (59). Im Jahr 2016 wurden in Deutschland 11.150 neue Fälle des malignen Melanoms bei Frauen und 12.090 Fälle bei Männern

Literaturdiskussion

gezählt (60). Betrachtet man alle Krebsneuerkrankungen 2016 in Deutschland, so steht das maligne Melanom bei Frauen mit 4,8% der Krebsneuerkrankungen an vierter Stelle nach Brust- (29,5%), Darm- (11,1%) und Lungenkrebs (9,2%). Bei Männern steht es mit 4,7% der Krebsneuerkrankungen an fünfter Stelle nach Prostata- (22,7%), Lungen- (13,9%), Darm- (12,5%) und Harnblasenkrebs (4,7%) (60). In Abbildung 3 ist der prozentuale Anteil der häufigsten Tumoren in Deutschland im Jahr 2016 graphisch dargestellt. Das mittlere Erkrankungsalter für das maligne Melanom betrug bei den Frauen 60 Jahre und bei den Männern 68 Jahre (61). Seit 1970 hat sich die Inzidenz des Melanoms mehr als verfünffacht, wobei nur bei den Männern die Mortalitätsrate leicht angestiegen ist (4).

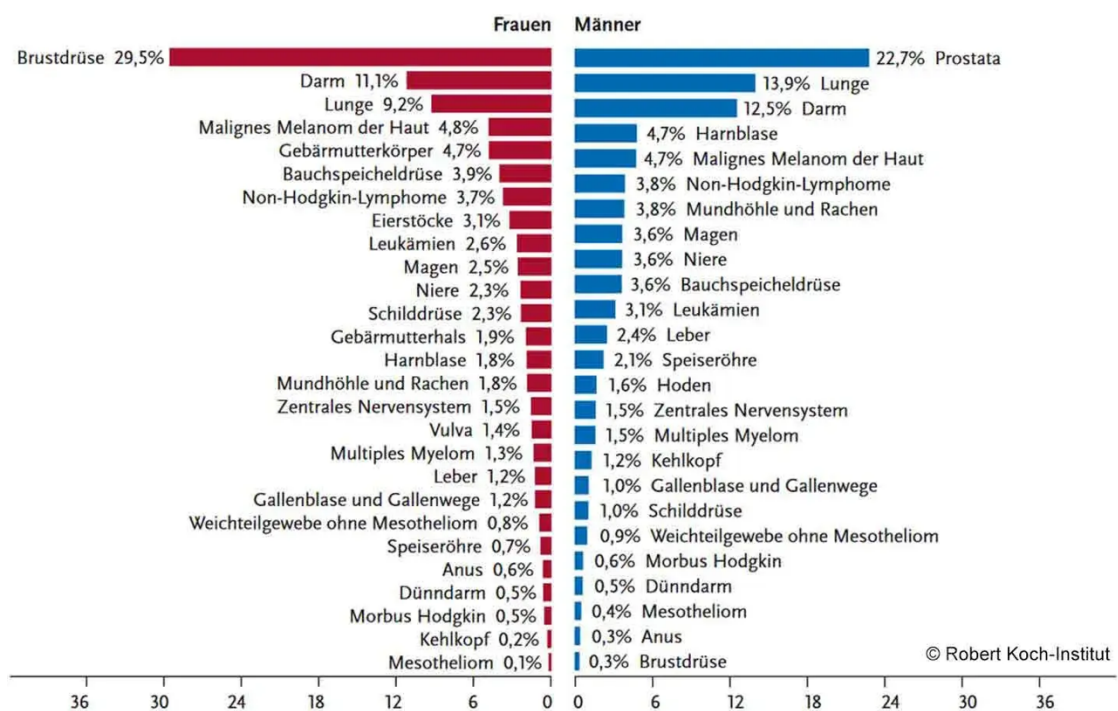


Abbildung 3- Prozentualer Anteil der häufigsten Lokalisationen aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016 (60)

Den nicht-melanozytären Hautkrebs betreffend wurden bei Frauen im Jahr 2016 107.020 Fälle gemeldet und bei Männern 122.730 Fälle (60). Zu beachten ist, dass nicht-melanozytäre Hauttumoren in den Landeskrebsregistern unterschiedlich erfasst werden, so müssen z.B. Zweittumoren nicht gemeldet werden, außerdem sind Plattepithelkarzinome <5mm, Basalzellkarzinome und aktinische Keratosen nicht mehr meldepflichtig. Die tatsächliche Inzidenz ist somit aller Wahrscheinlichkeit nach wesentlich höher (62, 63). Die Mehrheit der nicht-melanozytären Hautkrebsentitäten

Literaturdiskussion

sind Basalzellkarzinome (71,6%), gefolgt vom Plattenepithelkarzinom (26,1%), während „andere“ nicht-melanozytäre Hautkrebsarten, wie beispielsweise das Merkelzellkarzinom, Karzinome der Talg- und Schweißdrüsen und Dermatofibrosarkome, nur eine kleine Minderheit ausmachen (2,3%) (64, 65). Als „Nicht-melanozytärer Hautkrebs“ werden alle unter dem ICD-10-Code (International Classification of Diseases-Code) C44 (Sonstige bösartige Neubildungen der Haut) zusammengefassten Diagnosen erfasst. Der ICD-Code ist ein weltweit verwendetes System, um Diagnosen zu klassifizieren.

Seit der Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 stiegen die Inzidenzraten sowohl für das maligne Melanom als auch für den nicht-melanozytären Hautkrebs deutlich an, haben sich aber zuletzt stabilisiert (4, 61). Das weist darauf hin, dass die temporäre Zunahme an Hauttumoren mit der verbesserten Detektion durch das Hautkrebsscreening in Verbindung gebracht werden kann (62, 66). Der Anstieg war überwiegend auf Tumorerkrankungen in frühen Stadien zurückzuführen, die oft nur durch gezielte Screeninguntersuchungen erkannt werden (4).

In Rheinland-Pfalz wurden dem Landeskrebsregister im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 29.05.2020 13.714 maligne Melanome (ICD-10 C43) gemeldet, davon 844 Melanome (6%) bei Patienten jünger als 35 Jahre (63). In dem gleichen Zeitraum wurden 3.345 Melanoma in situ (ICD-10 D03) gemeldet, wovon 147 (4%) bei unter 35-Jährigen registriert wurden. Der nicht-melanozytäre Hautkrebs (ICD-10 C44) wurde vom Landeskrebsregister Rheinland-Pfalz bis September 2017 systematisch über Meldungen registriert, im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.12.2017 wurden insgesamt 110.962 Fälle nicht-melanozytären Hautkrebs gemeldet. In Tabelle 1 und 2 sind die C43-, D03- und C44-Diagnosen nach Diagnosealter dargestellt.

Literaturdiskussion

Tabelle 1- Meldung von C43-Patienten (Malignes Melanom) und D03-Patienten (Melanoma in situ) an das Landeskrebsregister Rheinland-Pfalz zwischen 2010-2020

Auswertungen zum Hautkrebs des Landeskrebsregisters Rheinland-Pfalz (63)

| Diagnose | < 35 Jahre N (%) | ≥ 35 Jahre N (%) | gesamt |
|---------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| C43 (Malignes Melanom) | 844 (6) | 12.875 (94) | 13.714 |
| D03 (Melanoma in situ) | 147 (4) | 3.198 (96) | 3.345 |

Tabelle 2- Meldung von C44-Patienten (Nicht-melanozytärer Hautkrebs) an das Landeskrebsregister Rheinland-Pfalz zwischen 2007-2017 unterteilt in Altersklassen

Auswertungen zum Hautkrebs des Landeskrebsregisters Rheinland-Pfalz (63)

| Diagnose | <40 Jahre N (%) | 40-79 Jahre N (%) | 60-79 Jahre N (%) | ≥80 Jahre N (%) | gesamt |
|---|--------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|---------|
| C44 (Nicht- melanozytärer Hautkrebs) | 1.970 (2) | 20.262 (18) | 61.397 (55) | 27.333 (25) | 110.962 |

6.3 Vergleich der Mortalität durch melanozytären und nicht-melanozytären Hautkrebs

Das maligne Melanom ist für über 90% der Hautkrebstodesfälle verantwortlich (41). Nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) sind im Jahr 2016 1.226 Frauen und 1.700 Männer an einem malignen Melanom verstorben, was einer Sterberate von 1,5/100.000 bei Frauen und 2,7/100.000 bei Männern entspricht (60). Das mittlere Sterbealter betrug bei Frauen 76 Jahre und bei Männern 74 Jahre (60). In einer Beobachtungsstudie basierend auf der Todesursachenstatistik der Weltgesundheitsorganisation von 1985 bis 2015 in 31 Ländern, konnte ein allgemeiner Anstieg der Mortalität durch das maligne Melanom in den letzten 30 Jahren

Literaturdiskussion

verzeichnet werden (67). In einer deutschen Studie von Hubner et al., welche die Hautkrebsmortalität in Deutschland anhand der Todesursachenstatistik von 1998 bis 2017 untersuchte, wurde ein Anstieg der Melanommortalität bis 2013 bestätigt (68). Ab 2013 ging die Melanomsterblichkeit in Deutschland kontinuierlich zurück (68). Als mögliche Ursachen für diesen Trend wurde die Einführung des bundesweiten Hautkrebscreenings im Jahr 2008 sowie die neuen hochwirksamen Therapien des malignen Melanoms in Betracht gezogen (68). In einer deutsche Studie von Datzmann et al. gab es Hinweise darauf, dass Patienten, die am Screening-Programm teilnahmen, eine niedrigere Mortalität aufwiesen als diejenigen, die sich keinem Screening unterzogen haben (69).

Der nicht-melanozytäre Hautkrebs ist für weniger Hautkrebstodesfälle verantwortlich als das maligne Melanom, obwohl er in Deutschland ca. 6,5-mal häufiger vorkommt (37). Im Jahr 2016 sind 378 Frauen und 520 Männer an einem nicht-melanozytären Hautkrebs verstorben, was einer Sterberate von 0,3/100.000 bei Frauen und 0,7/100.000 bei Männern entspricht (60). Unter nicht-melanozytärem Hautkrebs werden alle ICD-10 C44-Diagnosen subsummiert, jedoch unterscheiden sich die Mortalitätsraten in den einzelnen Subgruppen deutlich. Die Sterberate beim Merkelzellkarzinom ist beispielsweise deutlich höher als die Sterberate beim Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom (70). Das Merkelzellkarzinom neigt zu einer deutlich früheren Metastasierung als das Plattenepithelkarzinom oder das Basalzellkarzinom, weshalb die Mortalitätsrate durch das Merkelzellkarzinom vergleichsweise höher ist (71).

6.4 Prädispositionsfaktoren für die Entstehung von Hautkrebs

6.4.1 Berufliche UV-Belastung als Prädispositionsfaktor für die Entstehung von Hautkrebs

2,4 Millionen Deutsche sind berufsbedingt einer erhöhten UV-Strahlung ausgesetzt und haben somit im Vergleich zur übrigen Bevölkerung durchschnittlich ein doppelt so hohes Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken (72). Nach jetzigem Stand der Forschung können Plattenepithelkarzinome und multiple aktinische Keratosen durch die arbeitsbedingte UV-Exposition mitbegründet werden (73, 74). Seit 2015 erkennt die Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung als

Literaturdiskussion

Berufskrankheit Nummer (Nr.) 5013 an (37). Die Entstehung des Basalzellkarzinoms wird ebenfalls durch chronische UV-Exposition begünstigt, weshalb zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Arbeit diskutiert wird, auch das Basalzellkarzinom als offizielle Berufskrankheit anzuerkennen (72, 73). Inzwischen ist Hautkrebs mit ca. 20% der gemeldeten Verdachtsfälle für Berufskrankheiten die zweithäufigste gemeldete Berufskrankheit in der Bauwirtschaft und baunahen Dienstleistungen, die Tendenz der gemeldeten Fälle ist steigend (75). Die tatsächliche Sonnenexposition der im Freien arbeitenden Menschen wird häufig unterschätzt und die somit noch tolerable UV-Dosis überschritten (76). In einer Umfrage zum Sonnenschutzverhalten unter Auszubildenden der Berufsgenossenschaft Bau konnte festgestellt werden, dass die meisten Befragten sich der Gefahr durch UV-Strahlung bewusst waren, sich aber dennoch nicht adäquat schützten (77). Laut der Umfrage trugen nur 15% der Befragten bei der Arbeit im Sommer lange, abdeckende Kleidung. Auch ab wann eine Schädigung der Haut durch UV-Strahlung eintrat, wurde massiv unterschätzt. So glaubten laut der Umfrage fast 60% der Studienteilnehmer, dass keine Gefahr von Sonnenbränden ausgehe und weniger als 20% nutzten auf der Arbeit Sonnencreme (77).

6.4.2 Immunsuppression als Prädispositionsfaktor für die Entstehung von Hautkrebs

Eine bestehende chronische Immunsuppression ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung eines nicht-melanozytären Hautkrebs (21, 78). So haben organtransplantierte Patienten unter medikamentöser Immunsuppression im Vergleich zu Kontrollgruppen ein bis zu 200-fach erhöhtes Risiko, ein Plattenepithelkarzinom der Haut zu entwickeln (21). Das Risiko, unter Immunsuppression nach Organtransplantation ein Plattenepithelkarzinom zu entwickeln ist höher als das Risiko für die Entstehung eines Basalzellkarzinom, also invertiert zu dem Auftreten von Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen in der Bevölkerung (79). Die Plattenepithelkarzinome unter medikamentöser Immunsuppression neigen zu aggressiverem Wachstum, häufigerer Metastasierung und weisen eine circa (ca.) 10-fach erhöhte Mortalität im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen von Nicht-Immunsupprimierten auf (79). An lichtexponierten Hautarealen trägt die UV-Strahlung wesentlich zur Krebsentstehung bei und auch ein HPV-Befall kann das Hautkrebsrisiko

Literaturdiskussion

insbesondere im Genitalbereich signifikant erhöhen (80). Alle chronisch immunsupprimierten Patienten sollten regelmäßige Hautkrebsvorsorgeuntersuchungen bei ihrem Dermatologen wahrnehmen (80, 81). Eine erhöhte Inzidenz des malignen Melanoms unter Immunsuppression konnte zum jetzigen Stand der Forschung nicht eindeutig nachgewiesen werden (82).

6.5 Primärprävention von Hautkrebs

Die Primärprävention richtet sich an den gesunden Menschen mit dem Ziel, Gesundheit zu erhalten oder Krankheit zu verhindern (83). Für den melanozytären und nicht-melanozytären Hautkrebs konkret bedeutet das unter anderem, eine Verringerung der UV-Strahlenexposition sowohl im Beruf als auch in der Freizeit anzustreben (84). Das setzt Bewusstsein und Wissen über Hautkrebs in der Bevölkerung voraus (85). An der Stelle ist es wichtig, adäquate Aufklärungsarbeit zu leisten, wie beispielsweise über Kampagnen oder durch mündliche Information im Rahmen des Hautkrebsscreenings. In der Vergangenheit wurden Kampagnen zur Primärprävention beispielsweise in Australien eingesetzt, wo die überwiegend hellhäutige Bevölkerung durch die intensive UV-Strahlung einem besonders hohen Hautkrebsrisiko ausgesetzt ist (86). In den 1980er Jahren wurde das Präventionsprojekt SunSmart eingeführt, welches das weltweit am längsten etablierte und erfolgreichste Hautkrebspräventionsprogramm darstellt (87). Zur Prävention in Deutschland bietet die Arbeitsgemeinschaft dermatologische Prävention eine Informationsplattform rund um Sonne, Strahlung und Hautkrebs im Internet an (88). Im Rahmen des Hautkrebsscreenings wird außerdem primärpräventives Wissen durch den behandelnden Arzt vermittelt. In einer 2019 veröffentlichten Studie von Krensel et al. wurde festgestellt, dass 74% derjenigen, die in der Vergangenheit ein Hautkrebsscreening durchführen ließen, im Zuge des Screenings mündliche oder schriftliche Informationen zum Schutz vor UV-Strahlung erhalten haben (89). Unter den durchführenden Dermatologen gaben 70% an, im Rahmen des Screenings Informationen zu Sonnenschutz und Selbstbeobachtung der Haut zu vermitteln (89). Es bedarf einer Längsschnittstudie, um zu überprüfen, inwieweit die Empfehlungen zur Primärprävention von den Teilnehmern am Hautkrebsscreening tatsächlich umgesetzt werden (89). In einer in Schweden durchgeführten randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass die persönliche ärztliche Beratung zu Prävention besseren

Literaturdiskussion

Einfluss auf die Probanden hatte als alleinige schriftliche Information (90). In der Bevölkerung ist zu beobachten, dass Sonnenschutz häufig vernachlässigt oder falsch angewandt wird. Beispielsweise werden Sonnenschutzcremes viel zu dünn und zu selten aufgetragen oder dazu genutzt, sich länger der Sonne auszusetzen (5, 91). Da als Hauptrisikofaktor für das maligne Melanom die UV-Belastung in der Kindheit zählt, gilt es, bereits Kinder entsprechend vor der Sonne zu schützen (5). Primärprävention bietet das Potential, das Bewusstsein für Hautkrebs in der Bevölkerung zu erhöhen und somit Hautkrebsneuerkrankungen zu reduzieren.

6.6 Sekundärprävention von Hautkrebs

Die Sekundärprävention zielt auf die Früherkennung von Hautkrebs ab. Seit 2008 existiert in Deutschland das gesetzliche Hautkrebsscreening, bei dem alle zwei Jahre für gesetzlich Versicherte ab dem 35. Lebensjahr die Kosten für das Hautkrebsscreening erstattet werden (92). Vom Gemeinsamen Bundesausschuss wurde ein Beginn des Hautkrebsscreenings ab dem Alter von 35 Jahren festgelegt, mit der Begründung, dass basierend auf den Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein aus dem Jahr 2002 der melanozytäre Hautkrebs in 84% der Fälle und der nicht-melanozytäre Hautkrebs in 99% der Fälle ab dem Alter von 35 Jahren auftritt (93). Ein früherer Screeningbeginn wird aufgrund der niedrigen Inzidenz und Mortalität in der Altersgruppe unter 35 Jahren vom Gemeinsamen Bundesausschuss als wirtschaftlich nicht effektiv betrachtet (93). Durch das Eingrenzen der Zielpopulation, den Kosten der Screeningstests, dem Screeningsintervall und der Teilnahmeraten können die Kosten pro diagnostizierten Hautkrebs reduziert werden. Eine australische Studie analysierte die Kosteneffizienz des Hautkrebsscreenings und kam zu dem Schluss, dass insbesondere ein Hautkrebsscreening im 5-Jahres-Intervall für Männer ab dem 50. Lebensjahr besonders kosteneffizient wäre (94). Laut Gemeinsamen Bundesausschuss sollte aus epidemiologischer Sicht vor dem Alter von 50 Jahren bereits mit dem Screening begonnen werden, da bereits ab dem Alter von 35 Jahren die Melanominzidenz steigt (93). Die Kosteneffizienz des Hautkrebsscreenings wird durch den Gemeinsamen Bundesausschuss als positiv bewertet, da es durch eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts zu geringeren Therapiekosten kommt (95). Jedes Jahr erkranken 2.500 junge Patienten unter 35 Jahren an einem schwarzen Hautkrebs, weshalb sich der Berufsverband der deutschen Dermatologen sogar dafür

Literaturdiskussion

einsetzt, die Kosten für das gesetzliche Hautkrebsscreening ab dem Alter von 18 Jahren zu erstatten (96, 97). Einige Krankenkassen erstatten die Untersuchung auch für Patienten jüngeren Alters (98, 99). Die Durchführung des Screenings darf von allen Allgemeinmedizинern, Dermatologen, Internisten und praktischen Ärzten unternommen werden, die eine 8-stündige Schulung erfolgreich durchlaufen haben (98). Zusätzlich zum regelmäßigen Hautkrebsscreening durch einen geschulten Mediziner sollte der Patient im Rahmen des Screeningbesuchs auch zur Selbstbeobachtung der Haut angeleitet werden.

6.6.1 Etablierung des Hautkrebsscreenings in Deutschland

Den Grundstein für die Etablierung des Hautkrebsscreenings in Deutschland hat das von 2003-2004 in Schleswig-Holstein durchgeführte SCREEN-Projekt gelegt (**S**kin **C**ancer **R**esearch to provide **E**vidence for **E**ffectiveness of Screening in **N**orthern Germany) (100). Es handelte sich um ein systematisches, populationsbasiertes Hautkrebsscreening in Kombination mit einer Aufklärungskampagne. Ziel des Projekts war eine Reduktion der Mortalität durch das maligne Melanom. Im Rahmen des SCREEN-Projekts wurde bei 360.000 Teilnehmern ab dem Alter von 20 Jahren eine visuelle Ganzkörperinspektion mit Fokus auf auffällige Läsionen der Haut durchgeführt (100). Zusätzlich zum Screening wurden die Patienten zu UV-Schutz und individuellem Hautkrebsrisiko beraten. Im Anschluss an das Screening wurde Informationsmaterial über die Primär- und Sekundärprävention von Hautkrebs ausgegeben. Dem Screeningprojekt ging eine große mediale Aufklärungskampagne voran, um das SCREEN-Projekt in der gesamten Population Schleswig-Holsteins anzukündigen und Wissen über Hautkrebs und seine Risikofaktoren in der Bevölkerung zu verbreiten. Die 1.800 teilnehmenden Ärzte besuchten vorher eine achtstündige Schulung zur Durchführung des Hautkrebsscreenings. An einen Dermatologen überwiesen wurde bei auffälligen Läsionen der Haut und bei anamnestisch erhöhtem Risiko für Hautkrebs. Die Verwendung eines Dermatoskops war nicht obligat. Insgesamt wurde in 3.103 Fällen Hautkrebs diagnostiziert, davon handelte es sich in 585 der Fälle um ein malignes Melanom, in 1.961 der Fälle um ein Basalzellkarzinom, in 392 der Fälle um ein Plattenepithelkarzinome und in 165 der Fälle um andere maligne Tumorentitäten (100). In einer Studie aus dem Jahr 2018 von Eisemann et al. wurde untersucht, inwieweit das SCREEN-Projekt zu einer Reduktion der

Literaturdiskussion

Melanomsterblichkeit beigetragen hat (101). Dafür wurde die Melanomsterblichkeit der Kohorte des SCREEN-Projekts im Zeitraum von 2003-2008 determiniert und mit einer Vergleichskohorte ohne Screening verglichen. Als Vergleichskohorte wurde die Bevölkerung des Saarlands herangezogen, in der bis zur Etablierung des gesetzlichen Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 kein generelles Hautkrebsscreening angeboten wurde. Anhand der Krebsregisterdaten wurde in der Vergleichsgruppe die Inzidenz- und Mortalitätsrate des malignen Melanoms von 2003-2008 bestimmt und mit den Resultaten der Kohorte des SCREEN-Projekts verglichen. In der Kohorte des SCREEN-Projekts betrug die Melanomsterblichkeitsrate 1,56/100.000, währenddessen in der Kohorte ohne Screening die Melanomsterblichkeitsrate 1,93/100.000 betrug (101). Somit konnte die Studie eine signifikante Reduktion der Melanommortalität der gescreenten Kohorte feststellen (101, 102). Die umfassende Informationskampagne, die dem SCREEN-Projekt vorausging, konnte das Wissen über und das Bewusstsein für Hautkrebs in der Bevölkerung signifikant verbessern und zusätzlich die Teilnahmequote am Hautkrebsscreening erhöhen (103).

6.6.2 Durchführung des gesetzlichen Hautkrebsscreenings

Im Jahr 2008 wurde auf der Datengrundlage des SCREEN-Projekts das gesetzliche Hautkrebsscreening in Deutschland eingeführt (100). Es bestehen leichte Unterschiede in der Durchführung des gesetzlichen Hautkrebsscreenings im Vergleich zum SCREEN-Projekt: Anspruch auf das Hautkrebsscreening haben gesetzlich Versicherte ab dem Alter von 35 Jahren in zweijährigen Intervallen, im SCREEN-Projekt wurde ab einem Alter von 20 Jahren gescreent (104). Das gesetzliche Hautkrebsscreening beinhaltet eine gezielte Anamnese, die visuelle Ganzkörperinspektion, Befundmitteilung und Dokumentation (105). Außerdem sollte der Untersucher über Lichtschutzmaßnahmen aufklären und zur Selbstuntersuchung anleiten. In der Anamnese sollte nach Risikofaktoren für Hautkrebs gefragt und auf Hautkrebs in der Eigen- und Familienanamnese eingegangen werden. Während beim SCREEN-Projekt die Patienten bei vorhandenen Risikofaktoren für Hautkrebs verpflichtend von einem Dermatologen untersucht wurden, ist dies beim gesetzlichen Hautkrebsscreening nicht obligat. Wird das Screening durch einen Allgemeinmediziner durchgeführt und es besteht der Verdacht auf Hautkrebs, soll an einen Dermatologen verwiesen werden. Der Facharzt wiederholt die Ganzkörperinspektion mit dem

Literaturdiskussion

Dermatoskop und führt beim Vorliegen verdächtiger Läsionen Biopsien zur histopathologischen Diagnosesicherung durch (62, 104).

6.6.3 Outcome des gesetzlichen Hautkrebsscreenings

Auf der Datengrundlage des SCREEN-Projekts gab es starke Hinweise darauf, dass die Mortalität des malignen Melanoms durch das Hautkrebsscreening signifikant gesenkt werde (100, 106). In Schleswig-Holstein nahm die Melanomsterblichkeit in den fünf Jahren unmittelbar nach Beginn des SCREEN-Projekts ab (106). Außerdem zeigte die Auswertung von Krebsregisterdaten von 1999-2009 in Schleswig-Holstein, dass die regionale Inzidenz fortgeschrittener Melanome der TNM-Stadien T2, T3 und bei Frauen T4 in Folge des SCREEN-Projekts leicht abnahm, währenddessen dünnere Tumoren, also In-situ- und T1-Melanome häufiger auftraten (107). Im Gegensatz zu der Bevölkerung Schleswig-Holsteins, in der die Melanomsterblichkeit in den fünf Jahren nach Einführung des Screenings abnahm, nahm die Melanomsterblichkeit in Deutschland in den Jahren direkt nach der Einführung des gesetzlichen Hautkrebsscreenings nicht ab (1). Es fehlen ausreichende Datengrundlagen, um die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen des SCREEN-Projekts und dem nationalen gesetzlichen Hautkrebsscreening zu erklären (108). Eine Erklärung ist, dass das Screening weniger sorgfältig durchgeführt wurde, als es noch im Pilotprojekt der Fall war (1, 62). Um die Effektivität des Screenings hinreichend beurteilen zu können, bedarf es außerdem einer sorgfältigen Dokumentation und einer Verknüpfung der Screeningdaten mit den klinischen Krebsregistern, die bis dato nur unzureichend existiert. Das Meldewesen des gesetzlichen Hautkrebsscreenings sieht vor, dass der untersuchende Arzt Verdachtsdiagnosen, die Anzahl der Biopsien oder weitere Maßnahmen, wie zum Beispiel die Überweisung an einen Chirurgen, dokumentiert (109). Im Praxisalltag erfolgt diese Dokumentation in der Regel durch medizinische Fachangestellte, die nicht selten unzureichend geschult sind. Die histologische Diagnose soll nachträglich dokumentiert werden, was Probleme bereitet, insofern ein anderer Arzt die Biopsie durchführt oder Termine durch die Patienten nicht wahrgenommen werden. Die Meldungen an die Krebsregister erfolgen unabhängig von der Dokumentation des Hautkrebsscreenings (110). Außerdem werden nicht-melanozytärer Hautkrebs und aktinische Keratosen durch die Krebsregister unvollständig erfasst. Ein weiterer Grund für den besseren Outcome des Pilotprojekts

Literaturdiskussion

im Vergleich zum bundesweiten Hautkrebsscreening könnte die Öffentlichkeitsarbeit und die umfassenden Schulungen sein, die dem Pilotprojekt vorausgingen (111). Um endgültige Aussagen über die Effektivität einer Screeninguntersuchung treffen zu können, bedarf es längerer Beobachtungszeiträume. Eine 2019 veröffentlichten Studie von Hübner et al. beobachtete, dass die Melanommortalität ab 2013 gesunken sei (68). Der Autor führt dies zum einen auf die Einführung des gesetzlichen Hautkrebsscreenings, zum anderen auf die zunehmende Verfügbarkeit hochwirksamer Therapien zurück (68). Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Arbeit sind keine Studien der höchsten Evidenzstufe bekannt, die den Nutzen des Hautkrebsscreenings belegen (37, 62, 112). Die Ganzkörperuntersuchung der Haut bietet das Potential, Hautkrebserkrankungen in früheren Stadien zu erkennen und die Morbidität und Mortalität zu verringern (113).

6.6.4 Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings

Betrachtet man die Datenlage zum Hautkrebsscreening von Versicherten der Techniker Krankenkasse, so fällt auf, dass jährlich nur jeder fünfte das Hautkrebsscreening in Anspruch nimmt (114). Da die Vorsorge nur alle zwei Jahre durchgeführt werden kann, liegt die Inanspruchnahme also unter 40% (114). In weiteren Studien lag die Teilnahmequote am Hautkrebsscreening zwischen 17-40% (115-117). In einer telefonisch durchgeführten Querschnittsstudie unter einer Zufallsstichprobe von 1.004 gesetzlich Versicherten über 18 Jahren wurde eine Teilnahmequote von 39% am Hautkrebsscreening ermittelt (118). Weibliche Befragte gaben mit 44% eine höhere Teilnahmequote an als männliche Befragte, die nur eine Teilnahmequote von 34% verzeichneten. Die Hälfte der Teilnehmer gab an, von der Möglichkeit des Hautkrebsscreenings gewusst zu haben (118). Es gibt Hinweise darauf, dass ein höherer Bildungsabschluss mit einer erhöhten Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings einhergeht (115), andere Studien konnten dies jedoch nicht bestätigen (105). Voraussetzung für die Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings ist eine hohe Akzeptanz und eine geringe Belastung der Teilnehmer (119). Eine geringe Belastung der Teilnehmer schließt ein, dass es sich bei der visuellen Ganzkörperinspektion um keine invasive Untersuchung handelt und durch die Untersuchung selbst kein potentieller Schaden zu erwarten ist (93). Vom Gemeinsamen Bundesausschuss wird das Schadenspotential des

Literaturdiskussion

Hautkrebsscreenings als gering angesehen (120). Die Arbeitsgemeinschaft dermatologische Prävention e.V. hat ein Aufklärungsvideo veröffentlicht, das auf die Häufigkeit von Hautkrebs und die Möglichkeit der Früherkennung durch Screening aufmerksam macht (121, 122).

Im Vergleich zu anderen gesetzlich finanzierten Screening-Untersuchungen wie zum Beispiel dem Mammographie-Screening, dem PAP-Test, dem Test auf okkultes Blut im Stuhl und Koloskopien, wird das Hautkrebsscreening schlechter akzeptiert (105). So besuchten 71,3% der Anspruchsberechtigten in den letzten zwei Jahren eine Mammographie, 52,8% der Anspruchsberechtigten ließen im letzten Jahr einen PAP-Abstrich durchführen, 54,8% der Befragten nahmen in den letzten 10 Jahren eine Koloskopie in Anspruch und 53,0% der Befragten ließen in den letzten zwei Jahren einen Stuhltest auf okkultes Blut durchführen (105). Das Hautkrebsscreening wurde in den letzten zwei Jahren nur von 24,2% der Befragten durchgeführt (105). Von allen Frauen, die in den letzten zwei Jahren eine Mammographie in Anspruch nahmen, gaben 80,7% an, nach einer persönlichen Einladung die radiologische Untersuchung der Brust in Anspruch genommen zu haben (123). Das Mammographie-Screening war über einen langen Zeitraum die einzige „organisierte gesetzliche Krebsfrüherkennungsuntersuchung“, welche durch eine regelmäßige Einladung, verbunden mit begleitenden Informationen für die Versicherten über die jeweilige Untersuchung, Datenschutz, Widerspruchsrechte, sowie die Durchführung der Untersuchung und die Programmeurteilung charakterisiert ist (124). Seit dem 01.07.2019 werden Anspruchsberechtigte zur Koloskopie eingeladen, seit dem 01.01.2023 werden Anspruchsberechtigte zur Früherkennung des Zervixkarzinoms eingeladen (124). Eine offizielle Einladung zum Hautkrebsscreening ist zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Arbeit nicht vorgesehen.

6.6.5 Inanspruchnahme und Outcome des Hautkrebsscreenings in Abhängigkeit von einem Screening beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner

Das gesetzliche Hautkrebsscreening kann von Allgemeinmedizinerinnen und Dermatologen durchgeführt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass Versicherte mit einem höheren Bildungsstand und einem höheren Einkommen das Hautkrebsscreening eher von einem Dermatologen durchführen lassen als Empfänger

Literaturdiskussion

von Arbeitslosengeld (125). Betrachtet man den Outcome des Hautkrebscreenings in Abhängigkeit des Untersuchers, so diagnostizierten Dermatologen in 10% der Screeninguntersuchungen eine Hautkrebserkrankung, während dies bei Allgemeinmedizinern in 2,6% der Screeninguntersuchungen der Fall war (125). Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass Patienten mit Risikofaktoren häufiger direkt einen Dermatologen konsultieren, doch auch die diagnostische Sicherheit durch den Facharzt ist der des Allgemeinmediziners überlegen (125, 126). Operative Eingriffe bei Melanomen, Karzinomen und melanozytären Naevi werden laut einer Studie von Augustin et al. mehrheitlich von Dermatologen durchgeführt, Allgemeinmediziner spielen in der operativen Versorgung eine eher untergeordnete Rolle (127). Laut einer Studie, die 2019 von der Forsa Gesellschaft für Sozialforschung und statistische Analysen unter 1.015 gesetzlich Versicherten ab dem Alter von 18 Jahren durchgeführt wurde, haben 35,4% der Teilnehmer das gesetzliche Hautkrebscreening in Anspruch genommen (119). Von allen Teilnehmern gaben 38,3% an, durch ihren Hausarzt von dem Angebot erfahren zu haben. Der größte Anteil der Befragten (76%) ließ das Screening von einem Dermatologen durchführen, obwohl oft längere Anfahrtszeiten von über 30 Minuten oder Terminwartezeiten häufig länger als 2 Wochen dafür anfielen (119). Ärzte, die das Hautkrebscreening durchführen dürfen, müssen vorher verpflichtend eine 8-stündige Fortbildung besuchen. In einer Studie von Anders et al. wurde die Qualität dieser Fortbildung evaluiert, indem die diagnostischen Fähigkeiten vor und nach der Fortbildung verglichen wurden (126). Betrachtet wurden sowohl Allgemeinmediziner als auch Dermatologen. Vor dem Training diagnostizierten Allgemeinmediziner im Schnitt 7,45 von 12 Hautläsionen korrekt und nach dem Training 9,26 von 12 Hautläsionen. Die Dermatologen diagnostizierten vor der Schulung 10,03 von 12 Hautläsionen korrekt und nach der Schulung 10,21 Läsionen. Die Anzahl der korrekten Diagnosen war beim Dermatologen sowohl vor als auch nach dem Training höher, der Benefit der Schulung war somit für den Dermatologen marginal. Vor allem die Hausärzte konnten ihre diagnostischen Fähigkeiten durch die Schulung signifikant verbessern (126).

6.6.6 Kritische Sichtweise auf die Praxis des Hautkrebscreenings

Weltweit ist Deutschland das einzige Land, in dem ein bevölkerungsweites Massenscreening angeboten wird (128). Namhafte Gesundheitsbehörden wie die

Literaturdiskussion

United States Preventive Services Task Force (USPSTF) empfehlen kein generelles Hautkrebsscreening (129). Die USPSTF zweifelt die Ergebnisse der SCREEN-Studie an: Laut USPSTF müssten über 100.000 Patienten gescreent werden, um einen Todesfall durch ein Melanom zu verhindern. Es bestehe durch das Hautkrebsscreening ein großes Schadenspotential durch Überdiagnostik und Überbehandlung und weiterhin werde befürchtet, dass eine hohe Rate an unnötigen Biopsien zu kosmetischen oder funktionellen Nebenwirkungen führen könne (129). In den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) wird keine Empfehlung für ein flächendeckendes Hautkrebsscreening ausgesprochen, da die Datenlage hierfür als zu schwach beurteilt wird (129, 130). Betrachtet wurde von der USPSTF hauptsächlich die Melanomsterblichkeit. Weitere kritische Sichtpunkte aus den Vereinigten Staaten äußerten Welch et al. (131). Die Autoren sind der Überzeugung, dass eine in den USA festgestellte Zunahme der Melanomdiagnosen in erster Linie auf eine erhöhte diagnostische Überwachung zurückzuführen sei. Als Beweis hierfür sehen sie die konstant bleibende Mortalitätsrate bei steigender Melanominzidenz und sprechen von einer „Überdiagnose“ im Kontext des malignen Melanoms (131). Auch in Deutschland wurde das Hautkrebsscreening durch die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) kritisch beurteilt, da ihrer Meinung nach das Hautkrebsscreening von Gesunden zu viele Ressourcen verbrauchen würde, die an anderer Stelle für die Versorgung von Kranken fehlen (132).

7 Material und Methoden

7.1 Studiendesign der Gutenberg-Gesundheitsstudie

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie (Gutenberg Health Study, GHS) ist eine bevölkerungsbasierte Beobachtungsstudie mit über 15.000 Teilnehmern, die seit 2007 monozentrisch an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wird (133). Dem voran ging eine zweijährige Pilotphase. Die Studie wurde ins Leben gerufen, um durch eine langfristige Beobachtung der Studienteilnehmer, die repräsentativ für die Bevölkerung der Stadt Mainz und des Landkreises Mainz-Bingen ausgewählt wurden, wertvolle Daten zur Entwicklung von sogenannten „Volkskrankheiten“ zu gewinnen. Durch die detaillierte Befragung und Untersuchung der Studienteilnehmer sollen Informationen zu Risiko- und Schutzfaktoren für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Augenerkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems, Stoffwechsel- und Krebserkrankungen gewonnen werden. Zusätzlich wurden Bioproben entnommen, um die Ätiologie und komplexen Zusammenhänge von häufigen Erkrankungen genauer zu analysieren. Durch die im Vergleich große Stichprobe von 15.010 Individuen, sowie die detaillierten und umfangreichen medizinischen Untersuchungen besteht großes lokales und internationales Interesse (133). Ursprünglich lag der Fokus der Studie auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, dieser wurde aufgrund des großen Potentials jedoch anschließend interdisziplinär ausgeweitet.

7.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer

In der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurden in die Baseline-Kohorte, welche alle Teilnehmer bezeichnet, die zwischen 2007 und 2012 in die Studie aufgenommen wurden, insgesamt 15.010 Studienteilnehmer aus der Stadt Mainz und dem Landkreis Mainz-Bingen eingeschlossen. Laut dem statistischen Bundesamt Rheinland-Pfalz lebten zu Beginn der Studie im Jahr 2007 196.425 Einwohner in der Stadt Mainz und 201.371 Einwohner im Landkreis Mainz-Bingen, insgesamt also eine Population von 397.796 Einwohnern. Davon wurden alle 210.867 Einwohner im Alter zwischen 35 und 74 Jahren als Zielgruppe definiert und per Zufallsstichprobe eine Auswahl von 35.008 Personen getroffen. Um ein homogenes Studienkollektiv zu erhalten und die Repräsentativität der Studie zu gewährleisten, wurde die Zufallsstichprobe nach bestimmten Kriterien stratifiziert. So wurde zu gleichen Teilen aus dem Landkreis Mainz-Bingen und der Stadt Mainz rekrutiert, es wurden zu gleichen Teilen Personen

Material und Methoden

beider Geschlechter ausgewählt und es wurden pro Altersdekade die gleiche Anzahl an Personen in die Studie aufgenommen (133). Endgültig in die Baseline-Kohorte aufgenommen wurden unter Beachtung der oben genannten Stratifizierungskriterien 15.010 zufällig ausgewählte Studienteilnehmer. Für die Teilnahme an der Studie gab es keine strengen Ausschlusskriterien, nichtsdestotrotz wurden aus Gründen der Umsetzbarkeit Personen mit aus physischen oder psychischen Gründen verringerter Mobilität und mangelnden Kenntnissen der deutschen Sprache ausgeschlossen (3). Die endgültigen Studienteilnehmer wurden anhand der Adressdaten des Einwohnermeldeamts schriftlich zur Teilnahme an der Gutenberg-Gesundheitsstudie aufgerufen. Die Teilnahme konnte durch einen Anruf, eine E-Mail oder eine Antwortkarte bestätigt werden. Die Einladungen wurden über einen Fünfjahreszeitraum in Wellen versandt, um die Termine im Studienzentrum koordinieren zu können. Innerhalb der Teilstichproben wurden ebenfalls die Stratifizierungskriterien beachtet, um die Repräsentativität der Teilstichproben zu gewährleisten und Zwischenauswertungen zu ermöglichen (3). Falls keine Reaktion auf das Einladungsschreiben erfolgte, wurden zwei weitere Erinnerungsschreiben verschickt. Erfolgte daraufhin nach wie vor keine Reaktion, wurde ein Fragebogen zu möglichen Hinderungsgründen an der Studienteilnahme zugestellt. In Abbildung 4 wird die Rekrutierung der Studienteilnehmer graphisch dargestellt.

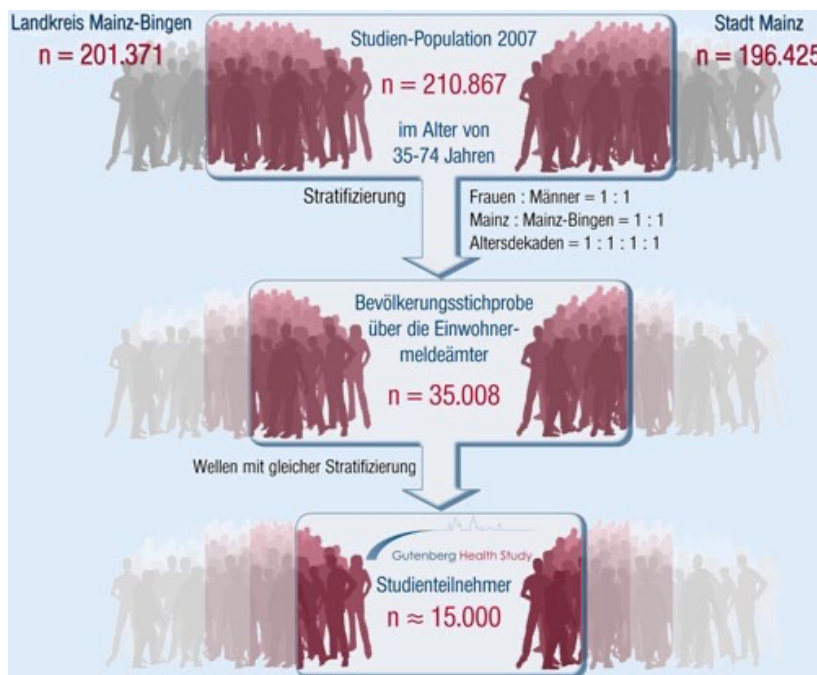


Abbildung 4- Rekrutierung der Studienteilnehmer der GHS

(3)

7.3 Zeitlicher Ablauf der Gutenberg-Gesundheitsstudie

Im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurden in den Jahren von 2007 bis 2012 15.010 Teilnehmer im Alter von 35-74 Jahren als Baseline-Kohorte rekrutiert (133). Zu Beginn der Teilnahme wurde eine ausführliche Basisuntersuchung (Baseline Assessment) der Teilnehmer im Studienzentrum durchgeführt. Um Veränderungen im Gesundheitszustand möglichst schnell zu erfassen, waren die Studienteilnehmer dazu angehalten, jegliche Arztbriefe zu stationären Aufenthalten an die Gutenberg-Gesundheitsstudie zu übermitteln und ein Gesundheitstagebuch zu führen, in das alle länger als vier Wochen bestehenden gesundheitlichen Veränderungen dokumentiert werden sollten. In 2,5-Jahresintervallen wurde mit den Studienteilnehmern ein standardisiertes computerassistiertes Telefoninterview (CATI) durchgeführt, in dem Veränderungen des Gesundheitszustandes abgefragt wurden (Follow-up 1). In 5-Jahresintervallen wurden die Teilnehmer zu Folgeuntersuchungen (Follow-up 2) in das Studienzentrum eingeladen, die ähnlich der Basisuntersuchung abliefen. Die erste Phase der Gutenberg- Gesundheitsstudie war nach 10 Jahren im Jahr 2017 abgeschlossen. Zum Zeitpunkt dieser Publikation befindet sich die Studie in der zweiten Phase, in der die Teilnehmer der Baseline-Kohorte bereits zum 3. Mal im Studienzentrum (Follow-up 4) untersucht werden. Im Rahmen der zweiten Phase der Studie wurde das Kollektiv der Teilnehmer um weitere Altersgruppen ergänzt. Es wurden Teilnehmer ab einem Alter von 25 Jahren rekrutiert, da erste symptomlose Veränderungen der Gesundheit möglichst früh erkannt werden sollen (133). Die Teilnehmer zwischen 25-44 Jahren werden als Young-Kohorte bezeichnet. Auch im Alter von 75-85 Jahren wurden gezielt neue Teilnehmer in die Studie aufgenommen und Teilnehmer der Baseline-Kohorte weiterverfolgt, um den Gesundheitszustand bis ins hohe Alter verfolgen zu können. Die Teilnehmer zwischen 75-85 Jahren werden als Senior-Kohorte bezeichnet, welche sich sowohl aus Teilnehmern der ursprünglichen Baseline-Kohorte als auch aus Neurekrutierungen zusammensetzt. Der zeitliche Ablauf der Gutenberg-Gesundheitsstudie wird in Abbildung 5 dargestellt.

Material und Methoden

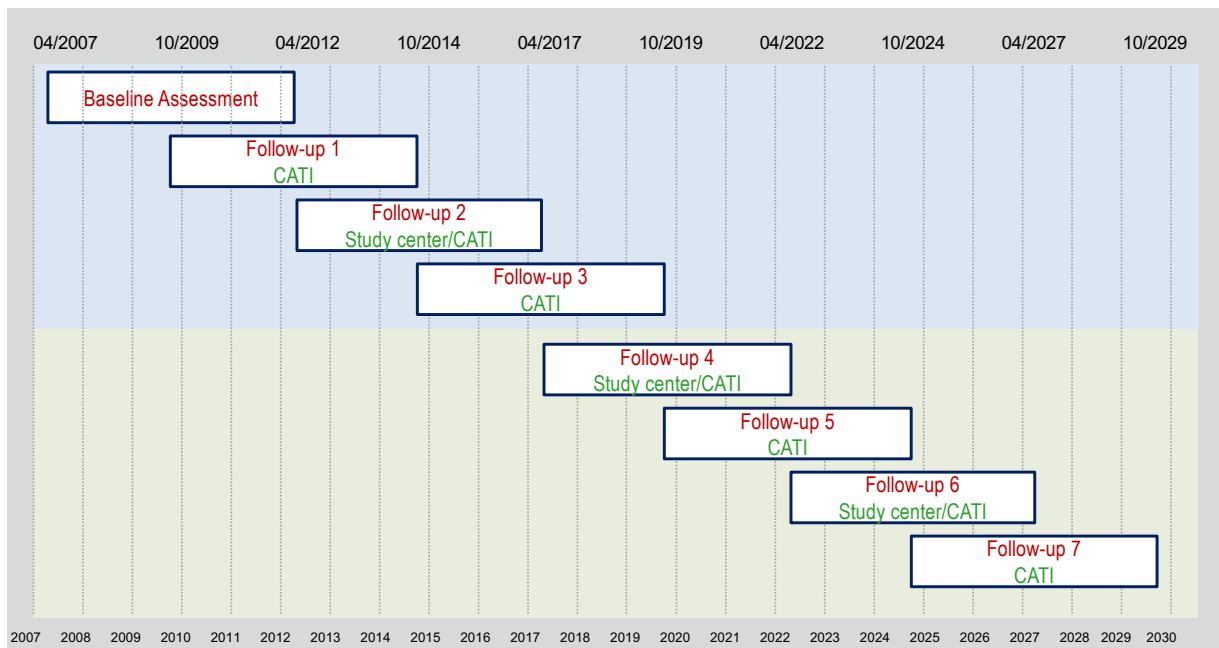


Abbildung 5- Zeitlicher Ablauf der GHS

(133)

7.4 Ablauf der Untersuchung im Studienzentrum

Zu der fünf- bis sechsstündigen Basisuntersuchung wurden die Studienteilnehmer in das Studienzentrum auf dem Gelände der Universitätsmedizin Mainz eingeladen. Eine ausführliche Basisuntersuchung erfolgte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, also für die Baseline-Kohorte zwischen 2007-2012 und für alle Neurekrutierungen zwischen 2017-2022. Am Untersuchungstermin wurden die Teilnehmer ausführlich über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zu der Teilnahme ab. Es bestand jederzeit die Möglichkeit, Fragen zu stellen oder das Einverständnis zu widerrufen. Die Untersuchungen im Studienzentrum wurden durch medizinisches Fachpersonal durchgeführt und waren für die Teilnehmer kostenlos, weiterhin konnten auf Wunsch die medizinisch relevanten Untersuchungsergebnisse in einem ausführlichen Befund schriftlich zusammengestellt werden (133). In der zweiten Phase der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurden die in Tabelle 3 dargestellten Untersuchungen im Studienzentrum durchgeführt, die je nach Altersgruppe leicht variieren konnten. Für die Baseline-Kohorte handelte es sich hierbei um das 4. Follow-up mit Assessment im Studienzentrum, für die Neurekrutierungen handelte es sich hierbei um die erste Basisuntersuchung.

Material und Methoden

Tabelle 3- Übersicht der Untersuchungen im Studienzentrum

Modifiziert nach der Gutenberg-Gesundheitsstudie (133)

| | |
|--|--|
| Bestimmung der Körpermaße | Gewicht, Bauch-, Taillen-, Bein- und Halsumfang |
| Untersuchung und Vermessung der Beine | Fotographische Dokumentation des Zustands der oberflächlichen Venen und Untersuchung auf das Vorhandensein von Ödemen |
| Dokumentation der Medikation | Erfassung der Medikation der letzten vier Wochen anhand der Medikamentenverpackung, des Einnahmemodus und ob die Einnahme auf ärztliche Verordnung hin erfolgte |
| Blutentnahme, Gewinnung von Urin- und Stuhlproben | Bestimmung von Routinelaborwerten, Sammlung von Biomaterial und Kryokonservierung |
| Computer-assistiertes persönliches Interview mittels Fragebögen (CAPI) | Anamnese mit Einschluss der Familienanamnese, des Lebensstils, gesundheitlichen Risikofaktoren, des beruflichen und häuslichen Umfelds und der Inanspruchnahme medizinischer Hilfe |
| Mobilitätstests | Gehtest, Aufstehtest (entfallen für <45 Jahre), Messung der Handkraft |
| Lungenfunktionsprüfung | Messung Lungenkapazität |
| Audiometrie und Sprachaudiometrie | Testung der Hörfähigkeit und der Spracherkennung |
| Dermatologische Untersuchung, Fotodokumentation der Hautoberfläche sowie Feuchtigkeitsmessung der Haut | Zur Erkennung von Hauterkrankungen oder innerer Erkrankungen durch die Analyse der Haut |

Material und Methoden

| | |
|--------------------------------------|--|
| Augenuntersuchung | Prüfung Sehschärfe, Messung Brechkraft, Hornhautdicke, Augeninnendruck, Gesichtsfeldprüfung, Aufnahmen Augenhintergrund |
| Echokardiographie | Zur Messung der Herzkammern und des Herzmuskels |
| Sonographie Carotisbifurkation | Bestimmung Intima-Media-Dicke, Aussage über beginnende Arteriosklerose, arterielle Hypertonie, Plaques, Gefäßstenosen |
| Sonographie Bauchorta | Hinweise auf Aneurysmata, Erweiterungen oder Plaques (nur >45 Jahre) |
| Periphere Verschlussdruckmessung | Durchblutungsstörung der Beine |
| Ruhe-Blutdruck und Ruhe-Herzfrequenz | Mehrfachmessung unter standardisierten Bedingungen |
| Echokardiogramm | Aufzeichnung Herzstromkurven |
| Neurokognitiver Test | Je nach Alter Erfassung der allgemeinen geistigen Leistungsfähigkeit oder verschiedener kognitiver Fähigkeiten (>45 Jahre) |

7.5 Dermatologische Datenerhebung im Rahmen des Computer-assistierten persönlichen Interviews

Die in dieser Arbeit analysierten Daten basieren auf der Auswertung der dermatologischen Fragen des Computer-assistierten persönlichen Interviews (CAPI) der laufenden 10-Jahresuntersuchung bis zum Stichtag des 30.09.2019. Der Begriff 10-Jahresuntersuchung wurde verwendet, da für die Baseline-Kohorte die 2. Folgeuntersuchung im Studienzentrum genau zehn Jahre nach der Erstuntersuchung stattfand. Für die laufende 10-Jahresuntersuchung, die 2017 begonnen hat und planmäßig im April 2022 abgeschlossen sein wird, wurden zum Zeitpunkt der

Material und Methoden

Datenauswertung 380 Studienteilnehmer im Alter von 25 bis 45 Jahren befragt, die zusammenfassend als Young-Kohorte bezeichnet wurden. Die Core-Kohorte im Alter von 45-74 Jahren setzte sich aus 4.067 Teilnehmern zusammen. Außerdem wurden in der Senior-Kohorte für 75-bis 85-Jährige zum Zeitpunkt der Datenauswertung 843 Teilnehmer der ursprünglichen Baseline-Kohorte und 193 Neurekrutierungen ausgewertet. Somit wurden 5.483 Probanden in die dermatologische Auswertung der laufenden 10-Jahresuntersuchung eingeschlossen. Die dermatologischen Fragen des CAPI beinhalteten Fragen zur Haut- und Körperpflege, zu dermatologischen Vorerkrankungen, zum Präventionsverhalten in Form von Hautkrebsscreening, zu Risikofaktoren für eine venöse Insuffizienz und zu Erkrankungen atopischer Diathese. Außerdem wurde eine Hautmessung zur Ermittlung der Feuchtigkeit und des Fett-/Talggehalts durchgeführt sowie eine Ganzkörperfotoaufnahme. In Tabelle 4 werden alle Fragen mit entsprechenden Antwortmöglichkeiten zur Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings und zu Hautkrebserkrankungen detailliert dargestellt.

Tabelle 4- Fragebogen zu Hautarztverhalten und Hautkrebs

| | |
|--|------------------------------------|
| Haben Sie schon einmal ein Hautkrebsscreening bei einem Arzt durchführen lassen? | 0= nein 1= ja 99= weiß nicht |
| Wer hat Sie untersucht? | 0= Hausarzt 1= Hautarzt |
| Wurde bei Ihnen in Folge des Hautkrebsscreenings eine Hautveränderung operativ entfernt? | 0= nein 1= ja 99= weiß nicht |
| Schwarzer Hautkrebs (Malignes Melanom) | 0= nein 1= ja 99= weiß nicht |
| Weißer („heller“) Hautkrebs (Plattenepithelkarzinom, Spinaliom, Basaliom) | 0= nein 1= ja 99= weiß nicht |
| Anderer bösartiger Tumor | 0= nein 1= ja 99= weiß nicht |

Material und Methoden

| | |
|--|------------------------------------|
| Vorstufe des weißen („hellen“) Hautkrebs (aktinische Keratose) | 0= nein 1= ja 99= weiß nicht |
| Gutartiger Naevus (Muttermal) | 0= nein 1= ja 99= weiß nicht |
| Ich weiß nicht mehr, was entfernt wurde | 0= nein 1= ja 99= weiß nicht |
| Anderes | 0= nein 1= ja 99= weiß nicht |

7.6 Einwilligung und Datenschutz

Der Schutz von personenbezogenen Daten, insbesondere in Kombination mit medizinischen Ergebnissen, wird in der Gutenberg-Gesundheitsstudie gemäß der Vorgaben des geltenden Datenschutzgesetzes eingehalten (133). Vor Beginn der Studie wurde das Studienprotokoll von der unabhängigen Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, dem Datenschutzbeauftragten der Universitätsmedizin Mainz, sowie dem Datenschutzbeauftragten des Landes Rheinland-Pfalz geprüft (133). Alle Mitarbeiter der Studie unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht oder sind zur Einhaltung des Datenschutzgeheimnisses verpflichtet. Bei der Durchführung der Studie werden die die Leitlinien für „Gute klinische Praxis“ (GCP) und „Gute epidemiologische Praxis“ (GEP) eingehalten, zudem werden ethische Prinzipien der Deklaration von Helsinki beachtet. Die Speicherung der Daten und Proben erfolgt pseudonymisiert, weshalb es nicht möglich ist, Studienergebnisse bestimmten Personen zuzuordnen. Die Aufklärung über die Inhalte der Studie erfolgt individuell in einem ausführlichen Gespräch, infolgedessen um eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme gebeten wird.

7.7 Datenauswertung

7.7.1 Statistische Auswertung und Analyse

Ausgewertet wurde mit dem Statistiksoftwareprogramm „R“, Version 3.6.0 (26.04.2019, R Core Team, Wien, Österreich). Betrachtet wurden die in Tabelle 5 dargestellten Variablen, die anhand des computerassistenten persönlichen Interviews (CAPI) anamnestisch von den Studienteilnehmern erhoben wurden. Untersucht wurden sowohl allgemeine Variablen wie „Alter“, „Geschlecht“, „sozioökonomischer Status“ und „Outdoor-Beruf“, als auch spezifische Variablen zur Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings und zur dermatologischen Vorgeschichte. Um die Akzeptanz des Hautkrebsscreenings mit anderen gesetzlichen Screeninguntersuchungen zu vergleichen, wurden die Variablen „Prostata spezifisches Antigen-Bestimmung (PSA-Bestimmung)“ und „Mammographie“ eingeschlossen. Zudem wurden die Variablen „Einnahme von Glucocorticoiden“ und „Einnahme von anderweitigen Immunsuppressiva“ eingeschlossen, um eine eventuell erhöhte Inzidenz von Hautkrebs unter Immunsuppression zu untersuchen.

Tabelle 5- Darstellung der für die Auswertung berücksichtigten Variablen

| Variable | Antwort |
|--------------------------|------------------------|
| Geschlecht | 1= Männer 2= Frauen |
| Alter | kontinuierlich |
| Sozioökonomischer Status | kontinuierlich (3-21) |
| Outdoor-Beruf | 1= Nein 2= Ja |
| Krebsvorerkrankung | 1= Nein 2= Ja |
| Aktuelle Krebserkrankung | 1= Nein 2= Ja |
| Termin beim Dermatologen | 1= Nein 2= Ja |
| Hautkrebsscreening | 1= Nein 2= Ja |

Material und Methoden

| | |
|--|--|
| Durchführung des Hautkrebsscreenings | 1= Dermatologe 2= Allgemeinmediziner 3= andere 4= kein Hautkrebsscreening |
| Operation nach Screening | 1= Nein 2= Ja |
| Melanom (entfernt) | 1= Nein 2= Ja |
| Weißer Hautkrebs (entfernt) | 1= Nein 2= Ja |
| Anderer maligner Tumor (entfernt) | 1= Nein 2= Ja |
| Aktinische Keratose (entfernt) | 1= Nein 2= Ja |
| Naevus (entfernt) | 1= Nein 2= Ja |
| Unbekannte Läsion (entfernt) | 1= Nein 2= Ja |
| Andere (entfernt) | 1= Nein 2= Ja |
| Mammographie | 1= Nein 2= Ja |
| PSA-Bestimmung | 1= Nein 2= Ja |
| Glucocorticoide | 1= Nein 2= Ja |
| Therapie mit anderweitigen Immunsuppressiva | 1= Nein 2= Ja |

Die ausgewerteten Variablen wurden, insofern es sich um kategoriale Variablen handelte, als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Bei stetigen Variablen wurden die Mittelwerte einschließlich Standardabweichung ermittelt und der Median

Material und Methoden

und die Quartile dargestellt. Eine visuelle Darstellung erfolgte mittels Balkendiagrammen und Boxplots. Für die statistische Analyse wurden logistische Regressionsmodelle verwendet. Als abhängige Variablen wurden die „Teilnahme am Hautkrebscreening“, ein „Hautkrebscreening durch den Allgemeinmediziner“, eine „Operation nach dem Hautkrebscreening“, die „Diagnose eines malignen Melanoms“, die „Diagnose eines nicht-melanozytären Hautkrebs“, die „Diagnose von aktinischen Keratosen“ und die „Exzision eines Naevus“ definiert und mit unabhängigen Variablen in Beziehung gesetzt. Die abhängigen und unabhängigen Variablen der logistischen Regressionsmodelle wurden in Tabelle 6 genau definiert. Die logistischen Regressionsmodelle finden sich im Ergebnisteil unter den dazugehörigen Überschriften.

Tabelle 6- Übersicht der logistischen Regressionsmodelle

| Logistische Regressionsmodelle | Abhängige Variable | Unabhängige Variablen |
|---------------------------------------|---|--|
| Modell 1 | Teilnahme am Hautkrebscreening | Geschlecht Alter Outdoor-Beruf Sozioökonomischer Status Krebsvorgeschichte Aktuell bestehende Krebserkrankung Immunsuppression Glucocorticoidtherapie |
| Modell 2 | Inanspruchnahme des Hautkrebscreenings durch den Allgemeinmediziner im Vergleich zum Dermatologen | Geschlecht Alter Outdoor-Beruf Sozioökonomischer Status Krebsvorgeschichte Aktuell bestehende Krebserkrankung |

Material und Methoden

| | | |
|----------|--|--|
| | | <p>Immunsuppression Glucocorticoidtherapie</p> |
| Modell 3 | <p>Operation nach Hautkrebsscreening</p> | <p>Geschlecht Alter Outdoor-Beruf Sozioökonomischer Status Krebsvorgeschichte Aktuell bestehende Krebserkrankung Immunsuppression Glucocorticoidtherapie Melanom Nicht-melanozytärer Hautkrebs Aktinische Keratose Naevus unbekannte Hautveränderung</p> |
| Modell 4 | <p>Melanom</p> | <p>Geschlecht Alter Sozioökonomischer Status Outdoor-Beruf Krebsvorgeschichte Immunsuppression Glucocorticoidtherapie</p> |
| Modell 5 | <p>Nicht-melanozytärer Hautkrebs</p> | <p>Geschlecht Alter Sozioökonomischer Status Outdoor-Beruf Krebsvorgeschichte Immunsuppression Glucocorticoidtherapie</p> |

Material und Methoden

| | | |
|----------|--|---|
| Modell 6 | Aktinische Keratosen | Geschlecht Alter Sozioökonomischer Status Outdoor-Beruf Krebsvorgeschichte Immunsuppression Glucocorticoidtherapie |
| Modell 7 | Exzision eines Naevus | Geschlecht Alter Sozioökonomischer Status Outdoor-Beruf Krebsvorgeschichte Immunsuppression Glucocorticoidtherapie |
| Modell 8 | Outcome des Hautkrebsscreenings durch den Allgemeinmediziner im Vergleich zum Dermatologen | Geschlecht Alter Outdoor-Beruf Sozioökonomischer Status Krebsvorgeschichte Aktuell bestehende Krebserkrankung Immunsuppression Glucocorticoidtherapie Melanom Nicht-melanozytärer Hautkrebs Aktinische Keratose Naevus Andere |

7.7.2 Definition des „Sozioökonomischen Status“

Der sozioökonomische Status wurde gemäß dem Standard des Robert Koch-Instituts anhand des SES-Index von Lampert und Kroll bestimmt, welcher einen objektiven Vergleich der wirtschaftlichen und sozialen Stellung der Studienteilnehmer ermöglicht (134). Der SES-Index von Lampert und Kroll wird anhand eines Punktesystems bestimmt, welches Bildung, Berufsstatus und Einkommen berücksichtigt (135). Es ergibt sich ein Score zwischen 3 und 21, wobei 3 Punkte für einen niedrigen und 21 Punkte für einen hohen sozioökonomischen Status stehen (135). In dieser Arbeit wurde ein sozioökonomischer Status von weniger als 10 Punkten als niedrig bewertet, während eine Punktzahl im Bereich von 10-15 Punkten als mittlerer sozioökonomischer Status und eine Punktzahl von mehr als 15 Punkten als hoher sozioökonomischer Status betrachtet wurde. Die Ermittlung des sozioökonomischen Status anhand eines Punktesystems ermöglicht den direkten Vergleich von verschiedenen Bevölkerungsgruppen.

7.7.3 Definition „UV-exponierte Berufe“

Im Rahmen der Basisuntersuchung der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurden bei den Studienteilnehmern die aktuellen sowie vergangene berufliche Tätigkeiten erfragt. Die berufliche Tätigkeit wurde nach dem Klassifikation der Berufe-Code (KldB-Code) der Bundesagentur für Arbeit klassifiziert (136). In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit sich eine berufliche UV-Strahlenexposition auf die Entstehung von melanozytärem und nicht-melanozytärem Hautkrebs auswirkt. Laut S3-Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ gebe es aktuell keine klare Definition, welche Berufsgruppen zu den „Outdoor-Workern“ zählten (37). Voraussetzung, um ein Plattenepithelkarzinom oder multiple aktinische Keratosen als Berufskrankheit anerkennen zu können, ist eine langjährige UV-Exposition durch Arbeiten im Freien, für ein Alter von 50 Jahren sind beispielsweise 15 Jahre Tätigkeit im Freien Voraussetzung für die Anerkennung als Berufskrankheit BK 5103 (37). Die zweite Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) betrachtet Berufstätige mit einer beruflichen UV-Exposition von mehr als einer Stunde täglich als Outdoor-Worker (137). Basierend auf dieser Aussage wurden die Berufsgruppen der KldB gesichtet und die in Tabelle 7 aufgeführten Tätigkeiten als Berufe mit erhöhter UV-Belastung definiert. Diejenigen Studienteilnehmer, welche mindestens eine

Material und Methoden

Berufsphase im Leben in einem dieser Berufe gearbeitet haben, wurden in unser Kollektiv der „Outdoor-Worker“ aufgenommen.

Tabelle 7- Berufsgruppen mit erhöhter UV-Exposition

| Berufsgruppen mit erhöhter UV-Exposition |
|---|
| Landwirtschaft |
| Tierwirtschaft |
| Pferdewirtschaft |
| Fischwirtschaft |
| Tierpflege |
| Weinbau |
| Forst- und Jagdwirtschaft, Landschaftspflege |
| Gartenbau |
| Berg-, Tagebau und Sprengtechnik |
| Hochbau |
| Tiefbau |
| Aus- und Trockenbau, Isolierung, Zimmerei, Glaserei, Rollladen- und Jalousiebau |
| Ver- und Entsorgung |
| Lagerwirtschaft, Post und Zustellung, Güterumschlag |
| Tourismus und Sport |
| Soldaten |

7.7.4 Definition von „Immunsuppression“

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit sich eine bestehende Immunsuppression auf die Inanspruchnahme und den Outcome des Hautkrebsscreenings auswirkt. Eine bestehende Immunsuppression wurde definiert als die regelmäßige Einnahme von Glucocorticoiden oder anderweitigen Immunsuppressiva. Die Dauermedikation der Teilnehmer der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurde mittels des Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems (ATC-Klassifikationssystem) eingeteilt, welche ein Klassifizierungssystem für Arzneimittel des Bundesinstituts für Arzneimittel und

Material und Methoden

Medizinprodukte darstellt (138). In der ATC-Klassifikation sind sämtliche Immunsuppressiva mit Codierung aufgeführt, wie sie auch in der Gutenberg-Gesundheitsstudie verwendet wurden. Der Klassifizierungscode L04A steht für nicht-steroidale Immunsuppressiva, Glucocorticoide sind mit dem Klassifizierungscode H02AB definiert. Die Studienteilnehmer, welche Medikamente aus einer dieser Gruppen einnahmen, wurden in das Kollektiv „Immunsuppression“ aufgenommen.

7.7.5 Definition von „Krebserkrankungen“

In dem Computer-assoziierten persönlichen Interview (CAPI) der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurde den Studienteilnehmern die Frage gestellt, ob bei ihnen in der Vergangenheit jemals eine Krebserkrankung diagnostiziert wurde oder ob aktuell eine bösartige Krebserkrankung bestehe. Es kann bei den Angaben der Teilnehmer zu Überschneidungen kommen, da eine Krebserkrankung, die in der Vergangenheit diagnostiziert wurde, immer noch gegenwärtig sein kann. Ein Ziel der vorliegenden Dissertation ist der Vergleich, ob bei Krebserkrankungen in der Vergangenheit bzw. aktuell bestehenden Krebserkrankungen eine höhere Tendenz besteht, an Hautkrebs zu erkranken. Hierzu wurden die Angaben der Teilnehmer über eine Krebsvorgeschichte mit den Angaben zu Hautkrebserkrankungen verglichen. In dem Kollektiv „Krebserkrankungen in der Vergangenheit“ wurden die Vorerkrankungen an Hautkrebs nicht berücksichtigt, um eine Verwechslung von Hautkrebsvorsorge und -nachsorge zu vermeiden. Als „aktuell bestehende Krebserkrankungen“ wurden alle zum Zeitpunkt der Befragung bestehenden Krebserkrankungen definiert, auch hier wurden Hautkrebserkrankungen nicht berücksichtigt.

8 Ergebnisse

8.1 Verteilung von Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie

In die Auswertung aufgenommen wurden 5.483 Studienteilnehmer, die im Rahmen der 10-Jahresuntersuchung in dem Computer-assoziierten persönlichen Interview Angaben zur Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings und ihrer Hautkrebsvorgeschichte machten. Für jede Variable wurde nach Alter und Geschlecht differenziert. Für 5.463 Teilnehmer lag eine Zuordnung zu einer Altersdekade vor. Das Teilnahmealter lag bei 25-84 Jahren (durchschnittlich bei 62,4 Jahren), wobei die Altersdekade von 55-64 Jahren die meisten (n=1.484) und die Altersdekade von 25-34 Jahren die wenigsten Teilnehmer aufwies (n=165). Die nachträgliche Rekrutierung der Young-Kohorte erklärt die geringere Teilnehmerzahl im Alter von 25-44 Jahren. Studienteilnehmer ab dem Alter von 25 Jahren wurden erst ab dem Jahr 2017 rekrutiert, weshalb in dieser Zwischenauswertung aus dem Jahr 2019 die neu rekrutierte Young-Kohorte zahlenmäßig schlechter vertreten ist. Die genaue Altersverteilung ist in Abbildung 6 dargestellt. Die Geschlechterverteilung war mit 52% männlichen Teilnehmern (n=2.837) und 48% weiblichen Teilnehmern (n=2.626) homogen. Der sozioökonomische Status wurde nach einem von Lampert und Kroll etabliertem Punktesystem beurteilt, welches Bildung, Berufsstatus und Einkommen berücksichtigt (135). Daraus ergibt sich ein Score zwischen 3 und 21 Punkten, wobei 3 Punkte für einen niedrigen und 21 Punkte für einen hohen sozioökonomischen Status stehen (135). Im Studienkollektiv betrug der sozioökonomische Status durchschnittlich 13,57 Punkte mit einer Standardabweichung von 4,2 Punkten, was einem mittleren sozioökonomischen Status entspricht, wobei in der Altersdekade von 35-44 Jahren mit 15,86 Punkten der höchste und in der Altersdekade von 75-84 Jahren mit 12,01 Punkten der niedrigste sozioökonomische Status vorlag. Die folgende Tabelle 8 geht näher auf die genaue Alters- und Geschlechterverteilung sowie den sozioökonomischen Status geordnet nach Dekaden ein.

Ergebnisse

Tabelle 8- Verteilung von Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status im Patientenkollektiv der GHS

| Variable | Gesamt (5463) | 25-34 Jahre (165) | 35-44 Jahre (212) | 45-54 Jahre (1085) | 55-64 Jahre (1484) | 65-74 Jahre (1407) | 75-84 Jahre (1110) |
|---|------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Frauen | 48,1% (2626) | 49,7% (82) | 51,9% (110) | 52,8% (573) | 47,6% (707) | 47,3% (666) | 44,0% (488) |
| Männer | 51,9% (2837) | 50,3% (83) | 48,1% (102) | 47,2% (512) | 52,4% (777) | 52,7% (741) | 56,00% (622) |
| Alter (in Jahren) | 62,4±12,4 | 30,4±2,9 | 39,8±2,8 | 50,4±2,5 | 59,5±2,8 | 69,1±2,8 | 78,7 |
| Sozioökonomischer Status (in Punkten) | 13,57±4,24 | 14,97±3,28 | 15,86±3,55 | 14,68±3,76 | 14,12±4,01 | 12,74±4,36 | 12,01±4,37 |

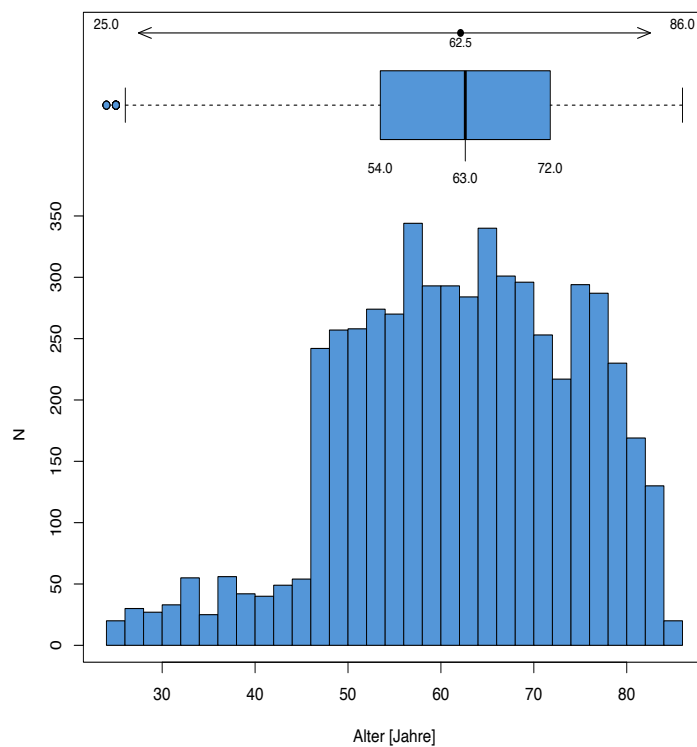


Abbildung 5 - Altersverteilung im Patientenkollektiv der GHS

Angabe des Alters in Jahren

8.2 Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie

8.2.1 Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status

Im Kollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie machten 5.452 Teilnehmer Angaben zu einem Hautkrebsscreening in der Vergangenheit. 62,1%, also 3.383 Teilnehmer, gaben an, bereits an einem Hautkrebsscreening teilgenommen zu haben, davon prozentual mehr Frauen. Die Teilnahmequote betrug bei den Männern 58,2% (n=1.650) und bei den Frauen 66,2% (n=1.733). Das mittlere Alter der Screeningteilnehmer war mit 63,0 Jahren höher als bei den Nicht-Screeningteilnehmern (61,7 Jahre). Der sozioökonomische Status nach Lampert und Kroll war bei den Screeningteilnehmern mit 13,74 Punkten im Vergleich zu 13,26 Punkten höher als bei den Nicht-Screeningteilnehmern (135). Die Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings nach Geschlecht, Alter und sozioökonomischem Status wird in Tabelle 9 und 10 verdeutlicht. In der Altersgruppe unter 35 Jahren gaben 38,8% (n=64) der Teilnehmer an, bereits an der Hautkrebsvorsorge teilgenommen zu haben. Ab dem Alter von 35 Jahren war die Teilnehmerate deutlich höher, bereits bei den 35-44-Jährigen lag die Teilnehmerate bei 59,0%. Am häufigsten an einem Hautkrebsscreening teilgenommen haben in unserem Kollektiv mit einer Teilnahmequote von 65,1% die 75-84-Jährigen. Die Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings nach Altersdekaden zeigt Tabelle 11.

Tabelle 9- Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings im Patientenkollektiv der GHS unterteilt nach Geschlecht

| | Gesamtkollektiv (5452) | Frauen (2618) | Männer (2834) |
|------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Keine Teilnahme am HKS | 37,9% (2069) | 33,8% (885) | 41,8% (1184) |
| HKS | 62,1% (3383) | 66,2% (1733) | 58,2% (1650) |

Ergebnisse

Tabelle 10- Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings im Patientenkollektiv der GHS unterteilt nach Alter und sozioökonomischem Status

| | Gesamtkollektiv 100% (5452) | Keine Teilnahme am HKS 37,9% (2069) | HKS 62,1% (3383) |
|--|--------------------------------|---|---------------------|
| Durchschnittliches Alter (in Jahren) | 62,5±12,5 | 61,7±13,2 | 63,0±12,0 |
| Durchschnittlicher Sozioökonomischer Status (in Punkten) | 13,56±4,24 | 13,26±4,33 | 13,74±4,18 |

Tabelle 11- Teilnahmequote am Hautkrebsscreening im Patientenkollektiv der GHS unterteilt in Altersdekaden

| Variable | Gesamtkollektiv (5463) | 25-34 (165) | 35-44 (212) | 45-54 (1085) | 55-64 (1484) | 65-74 (1407) | 75-84 (1110) |
|-------------|---------------------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| HKS | 62,1% (3375) | 38,8% (64) | 59,0% (124) | 64,2% (693) | 60,9% (899) | 62,7% (878) | 65,1% (717) |
| Kein HKS | 38,22% (2088) | 61,21% (101) | 41,51% (88) | 35,8% (392) | 41,58% (585) | 37,60% (529) | 35,41% (393) |

8.2.2 Berufsbedingte UV-Belastung als Einflussfaktor auf die Teilnahme am Hautkrebsscreening

Von den 5.452 Studienteilnehmern, die Angaben über die Screeningteilnahme machten, betrug der Anteil an Outdoor-Berufstätigen 22,7% (n=1.147). Von allen Outdoor-Workern aus unserem Kollektiv haben 644 (56,15%) bereits an einem Hautkrebsscreening teilgenommen, 43,85% der Teilnehmer (n=503) gaben an, nicht an einem Hautkrebsscreening teilgenommen zu haben. Damit war die Teilnahmerate am Hautkrebsscreening unter Outdoor-Workern im Vergleich zu der Teilnahmerate im Gesamtkollektiv reduziert. Im Gesamtkollektiv lag die Teilnahmerate bei 62,1%. Die

Ergebnisse

Teilnahme am Hautkrebsscreening in Outdoor-Berufen wird in Tabelle 12 und Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 12- Teilnahmequote am Hautkrebsscreening bei einer Tätigkeit in einem Outdoor-Beruf im Vergleich zur Teilnahmequote am Hautkrebsscreening im Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS

| | Gesamtkollektiv (5452) | Tätigkeit in Outdoor-Beruf (1147) |
|------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| Keine Teilnahme am HKS | 37,9% (2069) | 43,85% (503) |
| HKS | 62,1% (3383) | 56,15% (644) |

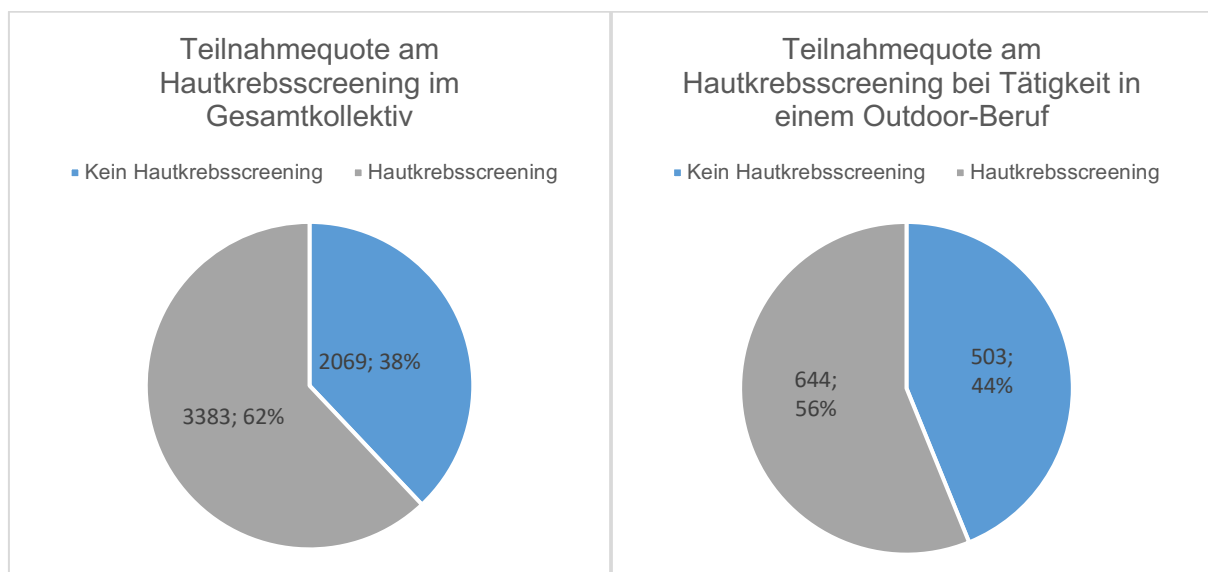


Abbildung 6- Teilnahmequote am Hautkrebsscreening bei Tätigkeit in einem Outdoor-Beruf im Vergleich zur Teilnahme am Hautkrebsscreening im Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS

8.2.3 Immunsuppression als Einflussfaktor auf die Teilnahme am Hautkrebsscreening

Eine bestehende chronische Immunsuppression ist ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung von nicht-melanozytärem Hautkrebs, weshalb ein Untersuchungsziel im Kollektiv der GHS war, inwiefern sich Immunsupprimierte ihres erhöhten Hautkrebsrisikos bewusst waren und ob eine höhere Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings daraus resultierte. Im Kollektiv der GHS nahmen 124 Studienteilnehmer Glucocorticoide und 42 Studienteilnehmer anderweitige Immunsuppressiva ein, die genaue Definition findet sich in Kapitel 7.7.4. Von allen 124 Teilnehmern unter einer Glucocorticoidtherapie haben 76 ein Hautkrebsscreening in

Ergebnisse

Anspruch genommen (61,29%) und 28 der 42 Teilnehmer unter anderweitiger Immunsuppression haben ein Hautkrebsscreening in Anspruch genommen (66,67%), siehe Tabelle 13. Teilnehmer, die Glucocorticoide einnahmen, nahmen das Hautkrebsscreening im Vergleich zum Gesamtkollektiv nicht häufiger in Anspruch. Bei den Teilnehmern unter einer bestehenden Therapie mit anderweitigen Immunsuppressiva zeigte sich in unserem Kollektiv mit einer Teilnahmequote von 66,67% eine höhere Bereitschaft ein Hautkrebsscreening in Anspruch zu nehmen im Vergleich zum Gesamtkollektiv, in dem die Teilnehmerate am Hautkrebsscreening bei 62,1% lag.

Tabelle 13- Einfluss von Immunsuppression auf die Teilnahmequote am Hautkrebsscreening im Vergleich zur Teilnahme am Hautkrebsscreening im Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS

| | Gesamtkollektiv (5452) | Einnahme von Glucocorticoiden (124) | Einnahme weiterer Immunsuppressiva (42) |
|---------------------------|-----------------------------------|--|--|
| Keine Teilnahme am HKS | 37,9% (2069) | 38,71% (48) | 33,33% (14) |
| HKS | 62,1% (3383) | 61,29% (76) | 66,67% (28) |

8.2.4 Teilnahme am Hautkrebsscreening in Abhängigkeit von onkologischen Vorerkrankungen

Eine Krebserkrankung in der Vergangenheit oder eine bestehende Krebserkrankung gingen in dem betrachteten Studienkollektiv mit einer erhöhten Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings im Vergleich zum Gesamtkollektiv einher. Von 387 in der Vergangenheit an Krebs erkrankten Studienteilnehmern gaben 75,19% (n=291) an, am Hautkrebsscreening teilgenommen zu haben. Unter den 141 Teilnehmern, die zum Zeitpunkt der Befragung von einer Krebserkrankung betroffen waren, haben 73,05% (n=103) der Teilnehmer ein Hautkrebsscreening in Anspruch genommen. Im Gesamtkollektiv lag die Teilnahmequote am Hautkrebsscreening bei 62,1% der Teilnehmer. Die Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings abhängig von einer onkologischen Vorgeschichte ist in Tabelle 14 und Abbildung 8 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 14- Teilnahmequote am Hautkrebsscreening in Abhängigkeit von onkologischen Vorerkrankungen im Vergleich zur Teilnahmequote am Hautkrebsscreening im Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS

| | Gesamtkollektiv (5452) | Krebserkrankung in der Vergangenheit (Hautkrebs ausgenommen) (387) | Aktuell bestehende Krebserkrankung (Hautkrebs ausgenommen) (141) |
|---------------------------|---------------------------|---|---|
| Keine Teilnahme am HKS | 37,9% (2069) | 24,81% (96) | 26,95% (38) |
| HKS | 62,1% (3383) | 75,19% (291) | 73,05% (103) |

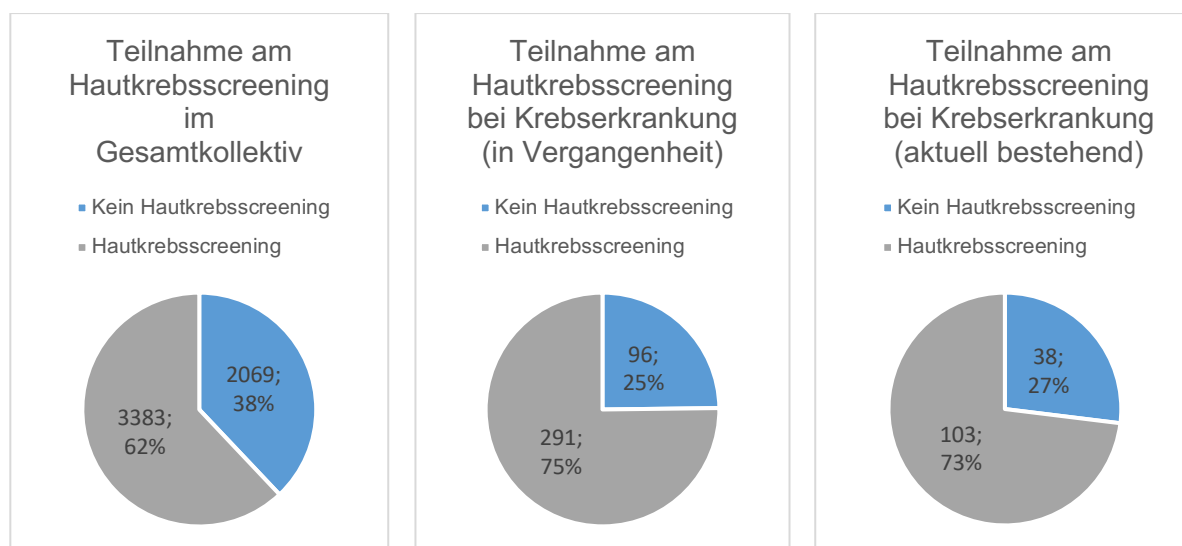


Abbildung 7- Teilnahmequote am Hautkrebsscreening in Abhängigkeit von onkologischen Vorerkrankungen im Vergleich zur Teilnahmequote am Hautkrebsscreening im Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS

8.2.5 Logistisches Regressionsmodell zur Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings

Die Variablen „Geschlecht“, „Alter“, „Outdoor-Beruf“, „sozioökonomischer Status“, „Krebserkrankungen in der Vergangenheit“, „Aktuell bestehende Krebserkrankung“, „Einnahme anderweitiger Immunsuppressiva“ und „Einnahme von Glucocorticoiden“ wurden als unabhängige Variablen in einem logistischen Regressionsmodell dargestellt, um den Einfluss auf die abhängige Variable „Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings“ zu evaluieren. Hierbei wurden 3.027 Teilnehmer betrachtet, zu

Ergebnisse

denen vollständige Informationen sowohl zu der abhängigen als auch den unabhängigen Variablen vorlagen. Es ergab sich ein signifikanter Einfluss auf die Teilnahme am Hautkrebsscreening bei den Variablen „Geschlecht“, „Outdoor-Beruf“, sozioökonomischer Status“ und „Krebserkrankungen in der Vergangenheit“. Frauen nahmen das Hautkrebsscreening 1,51-mal häufiger in Anspruch als Männer. Teilnehmer, die eine Tätigkeit in einem Outdoor-Beruf angegeben haben, gingen um den Faktor 1,19-mal seltener zur Hautkrebsvorsorge als Studienteilnehmer ohne Outdoor-Berufstätigkeit. Ein höherer sozioökonomischer Status der Teilnehmer ging mit einer 1,04-fach erhöhten Teilnahmerate am Hautkrebsscreening einher, somit beeinflusste der sozioökonomische Status die Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings im Patientenkollektiv der GHS zwar signifikant aber nur marginal. Eine um den Faktor 1,84 erhöhte Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings war bei allen Studienteilnehmern festzustellen, die in der Vergangenheit die Diagnose einer Krebserkrankung (außer Hautkrebs) erhalten haben. Weiterhin untersucht wurden in diesem logistischen Regressionsmodell die Variablen „Alter“, „aktuelle Krebserkrankung“ und „bestehende Immunsuppression“. Diese waren statistisch nicht signifikant. Das entsprechende logistische Regressionsmodell findet sich in Tabelle 15, die signifikanten p-Werte wurden hervorgehoben.

Tabelle 15- Logistisches Regressionsmodell zur Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings im Patientenkollektiv der GHS

| | N | Odds Ratio (OR) | Unteres 95% Konfidenzintervall | Oberes 95% Konfidenzintervall | p-Wert |
|--|------------------------|-----------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Hautkrebsscreening vs kein Hautkrebs-screening | 4798 (3027 Ereignisse) | | | | |
| Frauen | | 1,510 | 1,324 | 1,722 | <0,0001 |
| Alter | | 1,019 | 0,958 | 1,083 | 0,55 |

Ergebnisse

| | | | | | |
|--|--|-------|-------|-------|-------------------|
| Outdoor-Beruf | | 0,840 | 0,724 | 0,976 | 0,022 |
| Sozioökonomischer Status | | 1,040 | 1,025 | 1,056 | <0,0001 |
| Krebserkrankung in der Vergangenheit (Hautkrebs ausgenommen) | | 1,838 | 1,378 | 2,478 | <0,0001 |
| Aktuell bestehende Krebserkrankung (Hautkrebs ausgenommen) | | 1,110 | 0,713 | 1,755 | 0,65 |
| Einnahme anderweitiger Immunsuppressiva | | 1,431 | 0,706 | 3,089 | 0,34 |
| Einnahme von Glucocorticoiden | | 0,898 | 0,603 | 1,351 | 0,60 |

8.2.6 Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner

Im Kollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie machten 5.451 Studienteilnehmer Angaben zu dem durchführenden Arzt des Hautkrebsscreenings, wobei auffiel, dass deutlich mehr Teilnehmer ein Hautkrebsscreening bei einem Dermatologen wahrgenommen haben als bei einem Allgemeinmediziner: 51,6% der Teilnehmer (n=2.815) gaben an, für die Hautkrebsvorsorge den Dermatologen aufgesucht zu haben, 10% der Teilnehmer (n=545) gaben den Allgemeinmediziner als durchführenden Arzt an, 38% der Teilnehmer (n=2.069) verneinten die Teilnahme am Hautkrebsscreening und 0,4% (n=22) gaben die Option „Andere“ an. Von allen Teilnehmern, die angaben, ein Hautkrebsscreening durchgeführt zu haben, wählten also 2.815 von 3.360 Teilnehmern (83,78%) den Dermatologen, während 545

Ergebnisse

(16,22%) den Allgemeinmediziner für das Hautkrebsscreening bevorzugten, dies ist in Abbildung 9 dargestellt.

Ein höherer sozioökonomischer Status ging im Kollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie laut Angabe der Studienteilnehmer vermehrt mit einem Screening beim Dermatologen einher. Die Studienteilnehmer, die das Screening beim Dermatologen bevorzugten, hatten durchschnittlich einen sozioökonomischen Status von 13,89 Punkten nach Lampert und Kroll, währenddessen diejenigen Studienteilnehmer, die den Allgemeinmediziner wählten, einen sozioökonomischen Status von durchschnittlich 13,01 Punkten hatten.

Von allen 3.360 Studienteilnehmern, die ein Hautkrebsscreening in Anspruch nahmen und Angaben zu dem durchführenden Arzt machten, waren 640 Personen in einem Outdoor-Beruf tätig. Von den 640 Outdoor-Workern gaben 140 an, das Hautkrebsscreening bei einem Allgemeinmediziner in Anspruch genommen zu haben (21,88%). Damit ließen Outdoor-Worker das Hautkrebsscreening prozentual gesehen häufiger bei einem Allgemeinmediziner durchführen als die Teilnehmer im Gesamtkollektiv, welche in 16,22% (n=545) das Hautkrebsscreening beim Allgemeinmediziner durchführen ließen.

Von den 290 Studienteilnehmern, die laut Fragebogen in der Vergangenheit von Krebserkrankung einer Krebserkrankung betroffen waren (Hautkrebs ausgenommen), gaben 255 Teilnehmer (87,93%) an, das Hautkrebsscreening beim Dermatologen durchgeführt zu haben. Von den 102 Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Befragung von einer Krebserkrankung betroffen waren (Hautkrebs ausgenommen), nahmen 88 Studienteilnehmer (86,27%) laut eigener Angabe das Hautkrebsscreening bei einem Dermatologen in Anspruch. Eine Krebserkrankung in der Vergangenheit oder aktuell zum Zeitpunkt der Befragung führte damit prozentual zu einer höheren Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings beim Dermatologen im Vergleich zum Gesamtkollektiv, in dem 83,78% (n=2.815) der Teilnehmer den Dermatologen für die Durchführung des Screenings wählten.

Die Fallzahlen zur Inanspruchnahme in Abhängigkeit von dem sozioökonomischen Status, einer Tätigkeit in einem Outdoor-Beruf, einer Krebserkrankung in der

Ergebnisse

Vergangenheit oder einer aktuellen Krebserkrankungen werden in Tabelle 16 und 17 dargestellt.

Tabelle 16- Vergleich des sozioökonomischen Status beim Screening durch den Dermatologen/ Allgemeinmediziner im Patientenkollektiv der GHS

| Variable | Teilnahme am Hautkrebs-screening (3360) | HKS durch Dermatologen (2815) | HKS durch Allgemeinmediziner (545) |
|--------------------------|---|-------------------------------|------------------------------------|
| Sozioökonomischer Status | 13,74±4,18 | 13,89±4,19 | 13,01±4,05 |

Tabelle 17- Vergleich der Inanspruchnahme des Hautkrebscreenings beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner in Abhängigkeit von einer Tätigkeit in einem Outdoor-Beruf oder einer onkologischen Vorerkrankung im Vergleich zum Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS

| | Gesamtkollektiv (3360) | Outdoor-Beruf (640) | Krebsvorgeschichte (Hautkrebs ausgenommen) (290) | Aktuell bestehende Krebserkrankung (Hautkrebs ausgenommen) (102) |
|----------------------------------|------------------------|---------------------|--|--|
| HKS durch den Dermatologen | 83,78% (2815) | 78,12% (500) | 87,93% (255) | 86,27% (88) |
| HKS durch den Allgemeinmediziner | 16,22% (545) | 21,88% (140) | 12,07% (35) | 13,73% (14) |

Ergebnisse

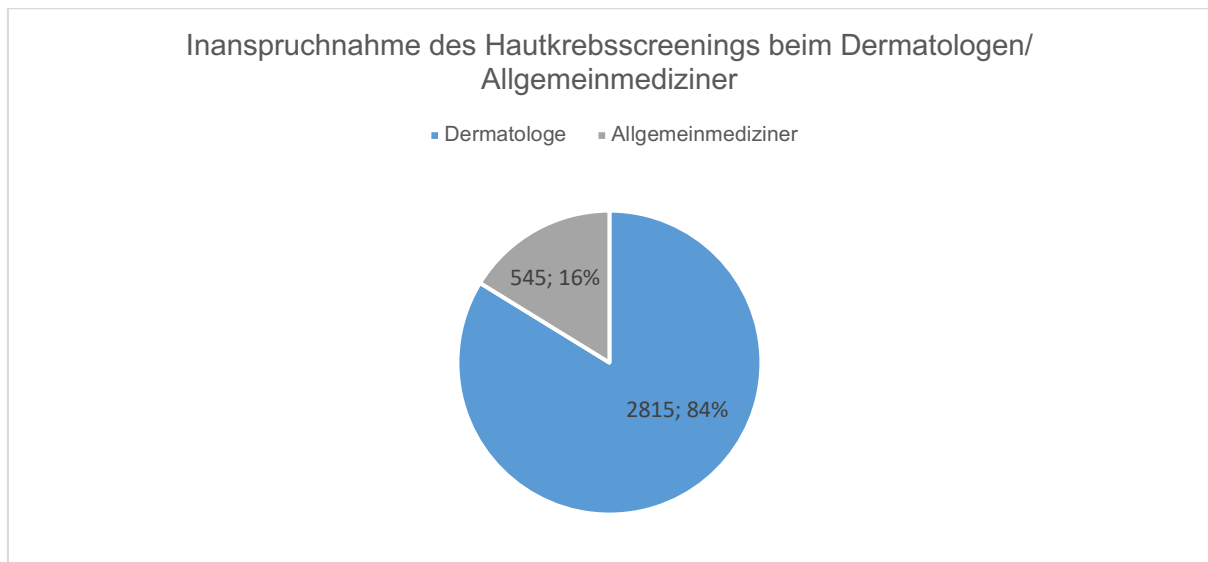


Abbildung 8- Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings im Patientenkollektiv der GHS in Abhängigkeit des Untersuchers

8.2.7 Logistisches Regressionsmodell zum Vergleich der Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner

Um die Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings beim Allgemeinmediziner mit der Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings beim Dermatologen zu vergleichen, wurde die Variable „Hautkrebsscreening beim Allgemeinmediziner“ als abhängige Variable in ein logistisches Regressionsmodell aufgenommen. Als unabhängige Variablen definiert wurden: „Geschlecht“, „Alter“, „Outdoor-Beruf“, „sozioökonomischer Status“, „Krebserkrankungen in der Vergangenheit“, „aktuelle Krebserkrankungen“, „Therapie mit anderweitigen Immunsuppressiva“ und „Therapie mit Glucocorticoiden“. Es ergaben sich signifikante Unterschiede für die Inanspruchnahme eines Screenings beim Allgemeinmediziner für das Alter, das Geschlecht, einen Outdoor-Beruf und den sozioökonomischen Status. Das weibliche Geschlecht und ein höherer sozioökonomischer Status waren mit der vermehrten Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings bei einem Dermatologen assoziiert: Frauen nahmen um den Faktor 1,33-mal häufiger ein Hautkrebsscreening bei einem Dermatologen wahr als bei einem Allgemeinmediziner. Bei einem höheren sozioökonomischen Status der Teilnehmer zeigte sich eine 1,08-mal höhere Wahrscheinlichkeit, das Hautkrebsscreening bei einem Dermatologen in Anspruch zu nehmen, also nur ein geringer Einfluss. Die Teilnehmer, die in einem Outdoor-Beruf arbeiten oder gearbeitet haben, wählten häufiger den Allgemeinmediziner für das Hautkrebsscreening als den Dermatologen (OR=1,39, Tabelle 18). Das logistische Regressionsmodell wird in der

Ergebnisse

folgenden Tabelle 18 aufgeführt, statistisch signifikante p-Werte wurden hervorgehoben.

Tabelle 18- Logistisches Regressionsmodell zur Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings beim Allgemeinmediziner im Vergleich zum Dermatologen im Patientenkollektiv der GHS

| | N | OR | Unteres 95% Konfidenz- intervall | Oberes 95% Konfidenz- intervall | p-Wert |
|---|--------------------------|-------|---|--|-------------------|
| Allgemeinmediziner vs Dermatologe | 3005 (502 Ereignisse) | | | | |
| Frauen | | 0,752 | 0,605 | 0,934 | 0,0098 |
| Alter (in Jahren) | | 0,761 | 0,685 | 0,844 | <0,0001 |
| Outdoor-Beruf | | 1,388 | 1,090 | 1,761 | 0,0073 |
| Sozioökonomischer Status | | 0,931 | 0,907 | 0,955 | <0,0001 |
| Krebsvorgeschichte (Hautkrebs ausgenommen) | | 0,786 | 0,493 | 1,209 | 0,29 |
| Aktuell bestehende Krebserkrankung (Hautkrebs ausgenommen) | | 0,945 | 0,450 | 1,858 | 0,87 |

Ergebnisse

| | | | | | |
|---|--|-------|-------|-------|------|
| Einnahme anderweitiger Immunsuppressiva | | 1,800 | 0,681 | 4,294 | 0,20 |
| Einnahme von Glucocorticoiden | | 0,951 | 0,461 | 1,794 | 0,88 |

8.2.8 Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings im Vergleich zur Inanspruchnahme gynäkologischer und urologischer Vorsorgeuntersuchungen

Die Studienteilnehmer der GHS wurden zur Inanspruchnahme verschiedener Vorsorgeuntersuchungen befragt. Männliche Teilnehmer wurden gefragt, ob im Rahmen einer urologischen Vorsorgeuntersuchung ein PSA-Wert bestimmt wurde, die Frauen wurden nach der Teilnahme an einer Mammographie und der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung gefragt. Von allen 2.633 befragten Frauen gaben 1.846 an (71,0%), bereits an einer Mammographie teilgenommen zu haben und 1.721 Frauen (65,9%) gaben an, in den letzten zwölf Monaten eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung in Anspruch genommen zu haben. Bei den Männern ließen 1.813 von 2.850 Studienteilnehmern (63,9%) in der Vergangenheit eine PSA-Bestimmung durchführen. Die Mammographie und die PSA-Bestimmung wurden im Studienkollektiv der GHS somit häufiger in Anspruch genommen als das Hautkrebsscreening mit einer Teilnahmequote von 66,2% bei den weiblichen Teilnehmern und 58,2% bei den männlichen Teilnehmern, währenddessen die gynäkologische Vorsorgeuntersuchung in gleichem Umfang wie das Hautkrebsscreening genutzt wurde. In Tabelle 19 wurde die Inanspruchnahme der Screeninguntersuchungen im Vergleich dargestellt. Hier gilt zu beachten, dass im Rahmen der gynäkologischen Vorsorge erfragt wurde, ob in den letzten 12 Monaten eine Vorsorgeuntersuchung durchgeführt wurde, wobei sowohl bei der Mammographie, der Bestimmung des PSA-Werts als auch bei Hautkrebsscreening kein zeitlicher Rahmen gesetzt war. Somit ist aufgrund der Fragestellung kein exakter Vergleich möglich.

Ergebnisse

Tabelle 19- Vergleich der Inanspruchnahme von weiteren Screeninguntersuchungen mit dem Hautkrebsscreening im Patientenkollektiv der GHS unterteilt nach Geschlecht

| Variable | Frauen (2633) | Männer (2850) |
|---|---------------|---------------|
| Mammographie | 1846 (71,0%) | - |
| Gynäkologische Vorsorge in den letzten 12 Monaten | 1721 (65,9%) | - |
| PSA-Screening | - | 1813 (63,9%) |
| Hautkrebsscreening | 1733 (66,2%) | 1650 (58,2%) |

In dem folgenden Modell wurde untersucht, ob eine Teilnahme an gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen mit einer erhöhten Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings einherging. Von den Frauen, die ein Hautkrebsscreening durchführen ließen, nahmen mehr Frauen die Mammographie oder die gynäkologische Krebsvorsorge in Anspruch. Von allen Frauen im Studienkollektiv beanspruchten 1.733 von 2.618 Frauen (66,20%) das Hautkrebsscreening. Von den 1.846 Frauen, die eine Mammographie in Anspruch genommen haben, nahmen 1.315 Frauen das Hautkrebsscreening wahr (71,24%). Wurde eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung in den letzten 12 Monaten durchgeführt (n=1.717), so wurde in 72,80% (n=1.250) auch ein Hautkrebsscreening durchgeführt. Deutlich wurde, dass sich die Teilnahmequote am Hautkrebsscreening erhöhte, wenn weitere gynäkologische Vorsorgeuntersuchungen in Anspruch genommen wurden. Tabelle 20 geht näher auf die Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings in Abhängigkeit von der Teilnahme an gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen ein.

Ergebnisse

Tabelle 20- Vergleich der Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings bei bestehender Inanspruchnahme anderer Vorsorgeuntersuchungen für das weibliche Geschlecht im Patientenkollektiv der GHS

| | Frauen gesamt (2618) | Mammographie (1846) | Gynäkologische Vorsorge in den letzten 12 Monaten (1717) |
|------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---|
| Keine Teilnahme am HKS | 33,80% (885) | 28,76% (531) | 27,20% (467) |
| HKS | 66,20% (1733) | 71,24% (1315) | 72,80% (1250) |

Bei den Männern im Kollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie konnten ähnliche Effekte nachgewiesen werden. Von allen 1.808 Männern, die in der Vergangenheit eine PSA-Bestimmung durchführen ließen, nahmen 1.220, also 67,48%, das Hautkrebsscreening in Anspruch. Die Männer, die sich einem PSA-Screening unterzogen, nutzten das Hautkrebsscreening im Vergleich zu den Männern in der Gesamtgruppe um beinahe 10% häufiger. Der Zusammenhang zwischen der urologischen Vorsorge mittels Bestimmung des PSA-Werts und der Teilnahme am Hautkrebsscreening wird in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21- Vergleich der Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings bei bestehender Inanspruchnahme anderer Vorsorgeuntersuchungen für das männliche Geschlecht im Patientenkollektiv der GHS

| | Männer gesamt (2834) | PSA-Bestimmung (1808) |
|------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Keine Teilnahme am HKS | 41,78% (1184) | 32,52% (588) |
| HKS | 58,22% (1650) | 67,48% (1220) |

8.3 Hautkrebsdiagnosen und Hautkrebsvorstufen im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie

Im Kollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie machten 5.483 Studienteilnehmer in dem Computer-assoziierten persönlichen Interview Angaben zu in der Vergangenheit entfernten Hautveränderungen. Von den 5.483 Studienteilnehmern haben in der Vergangenheit 62,1% (n= 3.383) anamnestisch ein Hautkrebsscreening wahrgenommen, bei 1086 Studienteilnehmer (32,10%) wurde infolgedessen eine Hautveränderung operativ entfernt. Bei 1,9% der Studienteilnehmer (n=105) wurde in der Vergangenheit anamnestisch ein malignes Melanom entfernt, bei 4,8% der Teilnehmer (n=265) ein nicht-melanozytärer Hautkrebs und bei 0,18% wurde ein maligner Tumor anderer Art entfernt, wobei nicht zwischen den Subtypen des nicht-melanozytären Hautkrebs differenziert wurde. Die Tumorstadien waren nicht bekannt. Somit wurde im Patientenkollektiv der GHS in 11,23% (n=380) ein bösartiger Hauttumor infolge des Hautkrebsscreenings entfernt. Bei 2,1% (n=116) der Studienteilnehmer wurden in der Vergangenheit anamnestisch aktinische Keratosen nach der operativen Entfernung einer Hautveränderung diagnostiziert, bei 7,2% (n=393) der Studienteilnehmer wurde in der Vergangenheit ein Naevus in Folge einer Probeexzision diagnostiziert und bei 2,6% der Studienteilnehmer (n=142) wurde eine nicht näher bezeichnete Läsion entfernt, sie konnten diese nicht explizit einer Hautkrebsentität zuordnen. Nicht bekannt war, ob die Hautveränderungen durch die alleinige Exzision austherapiert waren oder ob bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium vorlag, welches weitere Therapien erforderte. In Abbildung 10 wurden die Entitäten der exzidierten Hautveränderungen graphisch dargestellt.

Betrachtet man die Diagnosen nach dem Hautkrebsscreening in Relation zu den Exzisionen nach dem Hautkrebsscreening, so wurde in 9,96% der Fälle (105 von 1.086 Exzisionen) ein malignes Melanom entfernt, in 24,20% der Fälle (265 von 1.086 Exzisionen) ein nicht-melanozytärer Hautkrebs und in 0,92% ein maligner Tumor anderer Art (10 von 1.086 Exzisionen). Somit wurden in 34,99% (380 von 1086 Exzisionen) der Operationen bösartige Hautveränderungen entfernt. In 72,38% der Fälle (767 von 1.086 Exzisionen) gaben die Teilnehmer an, dass in Folge der Probeexzision die Diagnose einer aktinischen Keratose, eines Naevus, einer dem Studienteilnehmer unbekanntem oder einer anderweitigen Läsion gestellt wurde.

Ergebnisse

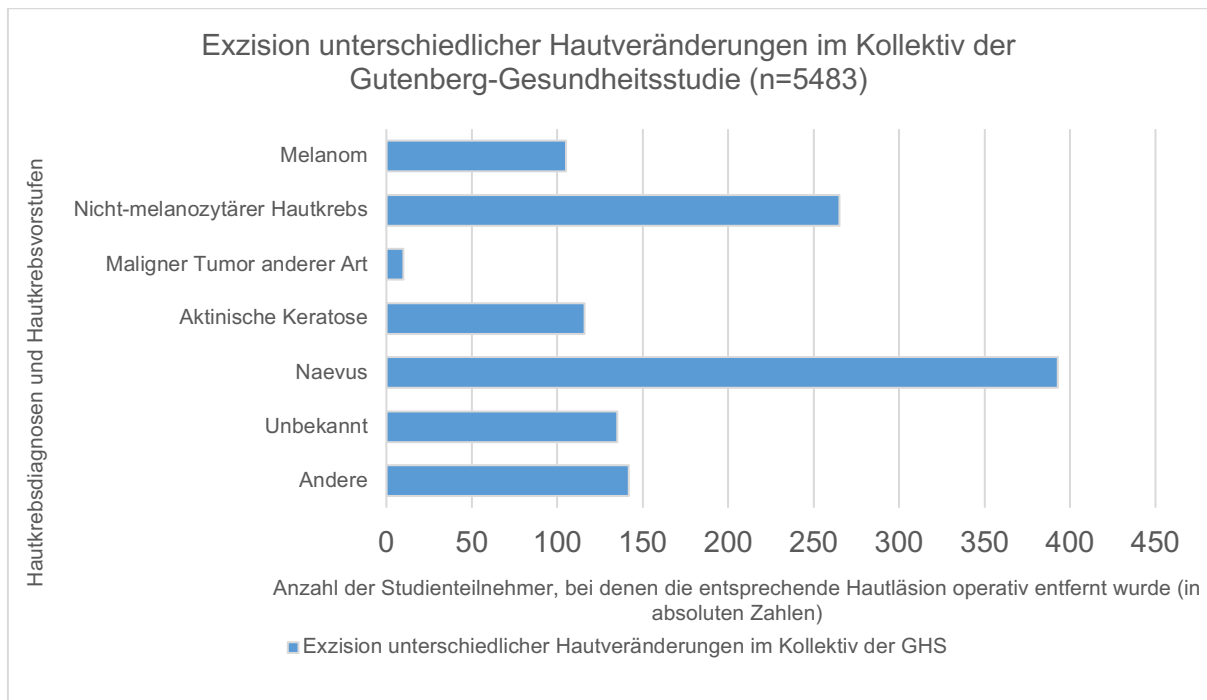


Abbildung 9- Histologische Diagnosen nach der Exzision von Hautveränderungen im Patientenkollektiv der GHS

8.4 Klinischer Outcome des Hautkrebscreenings im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie

8.4.1 Klinischer Outcome des Hautkrebscreenings in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status

Die Teilnehmer der Gutenberg-Gesundheitsstudie gaben im Rahmen des CAPI an, ob nach einem Hautkrebscreening eine Operation durchgeführt wurde. Von allen 3.375 Studienteilnehmern, die Angaben zu einer Operation nach dem Hautkrebscreening machten, gaben 32,18% (n=1.086) an, dass nach dem Hautkrebscreening eine Hautveränderung operativ entfernt wurde. Hierbei ergab sich kein Unterschied zwischen dem männlichen und dem weiblichen Geschlecht: 523 Studienteilnehmer waren weiblich (48,16%) und 563 Studienteilnehmer waren männlich (51,84%).

Neben der Konsequenz einer Operation nach dem Hautkrebscreening wurde auch die Geschlechterverteilung bezüglich der Diagnosen betrachtet. In dem Studienkollektiv von 5.483 Studienteilnehmern gaben 55 Männer (1,9%) und 50 Frauen (1,9%) an, in der Vergangenheit die Diagnose „Malignes Melanom“ erhalten zu haben. Von einem nicht-melanozytären Hautkrebs waren anamnestisch 141

Ergebnisse

Männer (4,9%) und 124 Frauen (4,7%) betroffen. Die Geschlechterverteilung war für den melanozytären und für den nicht-melanozytären Hautkrebs nahezu homogen. Infolge einer Probeexzision nach Hautkrebsscreening wurde von 2,4% der Männer (n=69) und von 1,8% der Frauen (n=47) die Diagnose einer aktinischen Keratose angegeben. Bei den Frauen in unserem Kollektiv wurden häufiger als bei den Männern Naevi entfernt: 8,2% (n=216) der Frauen und 6,2% (n=177) der Männer gaben an, dass die operative Entfernung einer Hautveränderung die Diagnose „Naevus“ ergab. Männer konnten sich häufiger als Frauen nicht an die Entität der entfernten Hautveränderung erinnern: 2,8% der Männer (n=80) im Vergleich zu 2,1% der Frauen (n=55) gaben an, dass eine ihnen nicht bekannte Hautveränderung entfernt wurde. Die Hautveränderungen differenziert nach Geschlecht sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22- In Folge des Hautkrebsscreenings entfernte Hautveränderungen unterteilt nach Geschlecht im Patientenkollektiv der GHS

| Variable | Gesamtkollektiv (5483) | Männer (2850) | Frauen (2633) |
|---|------------------------|---------------|---------------|
| Melanom (exzidiert) | 1,9% (105) | 1,9% (55) | 1,9% (50) |
| Nicht-melanozytärer Hautkrebs (exzidiert) | 4,8% (265) | 4,9% (141) | 4,7% (124) |
| Maligner Tumor anderer Art (exzidiert) | 0,2% (10) | 0,2% (7) | 0,1% (3) |
| Aktinische Keratose (exzidiert) | 2,1% (116) | 2,4% (69) | 1,8% (47) |
| Naevus (exzidiert) | 7,2% (393) | 6,2% (177) | 8,2% (216) |
| Unbekannt (exzidiert) | 2,5% (135) | 2,8% (80) | 2,1% (55) |
| Andere (exzidiert) | 2,6% (142) | 2,6% (74) | 2,6% (68) |

Ergebnisse

Mit zunehmendem Alter der Teilnehmer wurde vermehrt die Diagnose von sowohl melanozytärem als auch nicht-melanozytärem Hautkrebs angegeben. Besonders im Fall des malignen Melanoms konnte ein signifikanter Anstieg der Inzidenz von 0,9% auf 1,8% in der Altersgruppe von 45-54 Jahren im Vergleich zur Altersgruppe von 55-65 Jahren festgestellt werden. Innerhalb der Altersgruppe von 35-44 Jahren gaben 5 von insgesamt 212 Studienteilnehmern an (2,36%), bereits an einem malignen Melanom erkrankt zu sein. Kein Teilnehmer im Alter von 25-34 Jahren im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie gab eine Melanomdiagnose an. Die Inzidenz des nicht-melanozytären Hautkrebs zeigte einen stetigen Anstieg innerhalb der Studiengruppe: Zwischen dem 25. und 44. Lebensjahr war kein einziger Studienteilnehmer von nicht-melanozytärem Hautkrebs betroffen, während mehr als 10% der Probanden über 75 Jahren von dieser Art der Hautveränderung berichteten.

Mit fortschreitendem Alter wurde nach der Entnahme von Proben im Rahmen des Hautkrebscreenings vermehrt die Diagnose einer aktinischen Keratose gestellt: Während in der jüngsten Altersgruppe von 25-34 Jahren keine aktinische Keratose nach Entfernung einer Hautveränderung diagnostiziert wurde, gaben 3,7% der 75-84-jährigen die Diagnose einer aktinischen Keratose nach einer Exzision an.

Die grafische Darstellung der Hautkrebsinzidenz für sowohl malignen als auch nicht-melanozytären Hautkrebs ist in den Abbildungen 11 und 12 ersichtlich. In der Altersgruppe der 25-34-jährigen wurde innerhalb unserer Studiengruppe keine Diagnose von melanozytärem oder nicht-melanozytärem Hautkrebs gemeldet. Hingegen wurde bei 13,3% (n=22) der 25-34-jährigen, also der jüngsten Altersgruppe in der Gutenberg-Gesundheitsstudie, eine operative Entfernung eines verdächtigen Pigmentherdes von den Untersuchern für angebracht gehalten, ohne histopathologischen Nachweis von Malignität. Die Ergebnisse des Hautkrebscreenings in Bezug auf das Alter sind in Tabelle 23 zusammenfassend dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 23- In Folge des Hautkrebsscreenings entfernte Hautveränderungen in Bezug auf das Alter im Patientenkollektiv der GHS, Angabe des Alters in Jahren

| Variable | Gesamt (5463) | 25-34 (20) | 35-44 (212) | 45-54 (1085) | 55-64 (1484) | 65-74 (1407) | 75-84 (1110) |
|---|------------------|---------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Melanom (exzidiert) | 1,9% (105) | 0% (0) | 2,4% (5) | 0,9% (10) | 1,8% (26) | 2,0% (28) | 3,2% (36) |
| Nicht- melanozytärer Hautkrebs (exzidiert) | 4,9% (265) | 0% (0) | 0% (0) | 1,2% (13) | 3,2% (48) | 5,8% (81) | 11,1% (123) |
| Maligner Tumor anderer Art (exzidiert) | 0,2% (10) | 0% (0) | 0% (0) | 0% (0) | 0,1% (2) | 0,2% (3) | 0,5% (5) |
| Aktinische Keratose (exzidiert) | 2,1% (115) | 0% (0) | 0,5% (1) | 0,5% (5) | 1,5% (22) | 3,3% (46) | 3,7% (41) |
| Naevus (exzidiert) | 7,2% (393) | 13,3% (22) | 15,6% (33) | 11,1% (120) | 7,8% (116) | 4,3% (61) | 3,7% (41) |
| Unbekannt (exzidiert) | 2,5% (134) | 2,4% (4) | 0,5% (1) | 2,1% (23) | 1,8% (26) | 2,1% (30) | 4,5% (50) |
| Andere (exzidiert) | 2,6% (142) | 2,4% (4) | 1,4% (3) | 2,5% (27) | 2,0% (29) | 2,2% (31) | 4,3% (48) |

Ergebnisse

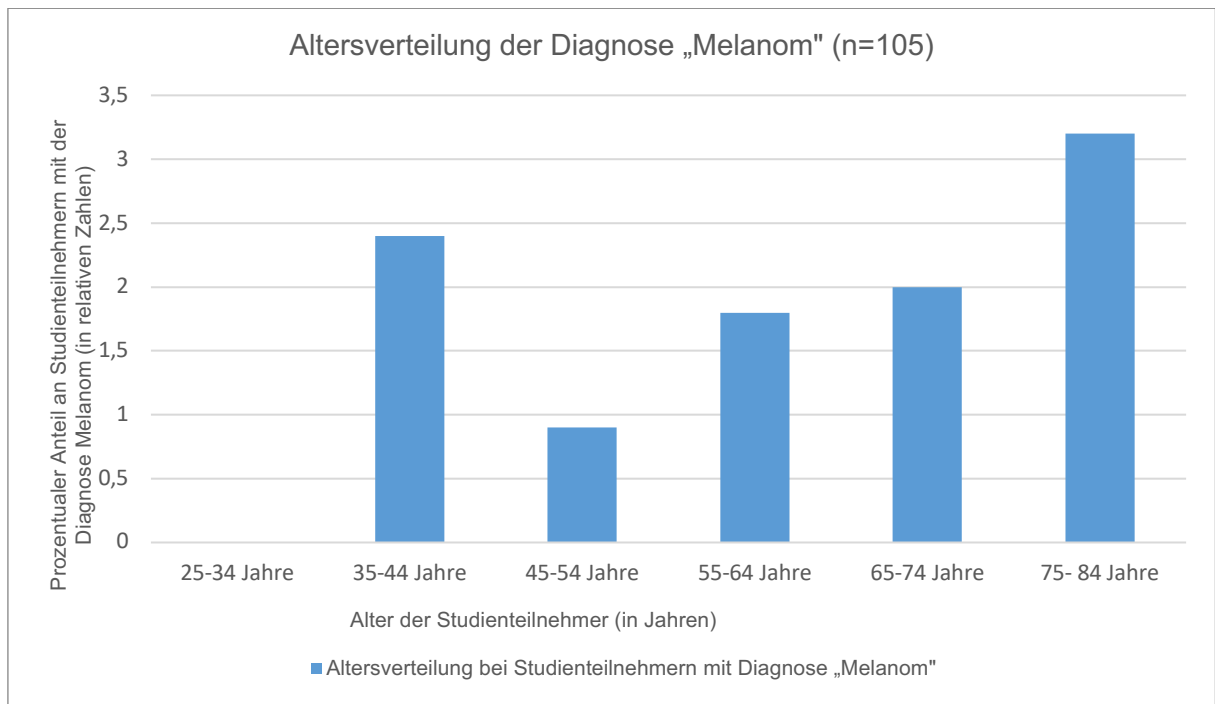


Abbildung 10- Prozentualer Anteil der Studienteilnehmern mit der Diagnose eines Melanoms im Patientenkollektiv der GHS in Bezug auf das Alter (in Jahren)

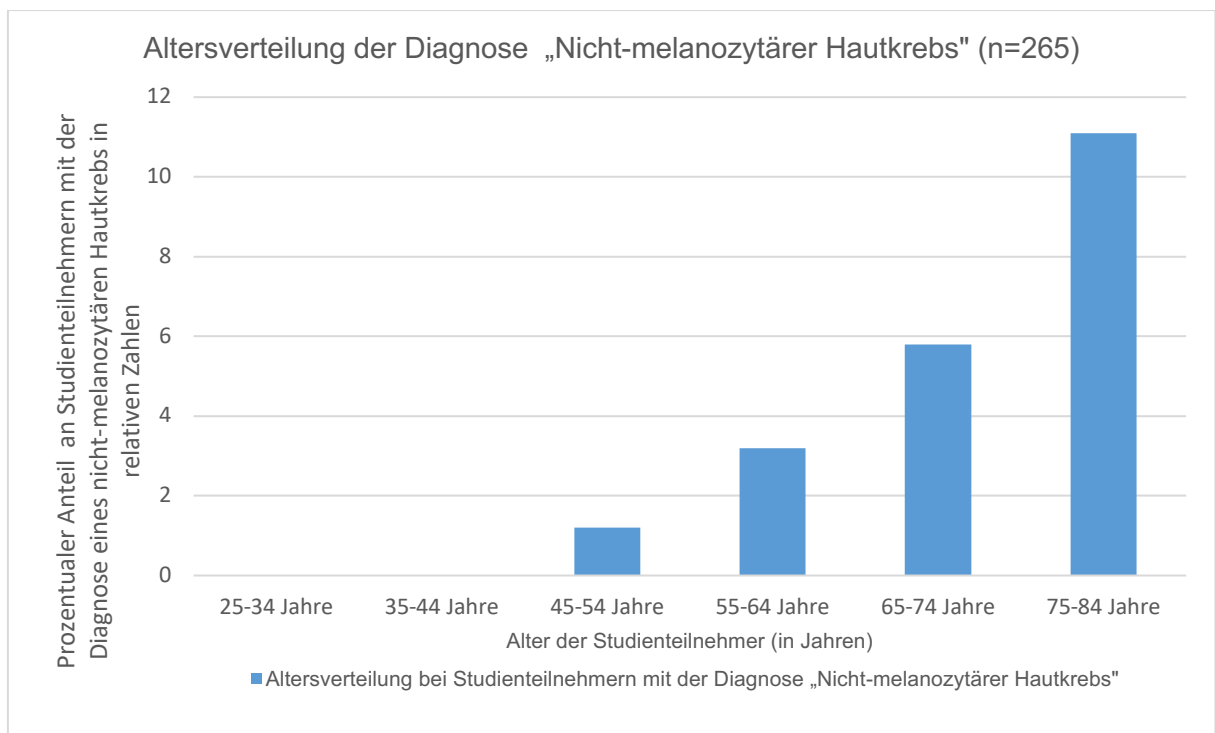


Abbildung 11- Prozentualer Anteil der Studienteilnehmern mit der Diagnose eines nicht-melanozytären Hautkrebs im Patientenkollektiv der GHS in Bezug auf das Alter (in Jahren)

Ergebnisse

Unter den Studienteilnehmern mit einem niedrigen sozioökonomischen Status wurden gemäß eigenen Angaben bei 18,2% der Teilnehmer (n=246) Hautveränderungen nach einer Hautkrebsvorsorge operativ entfernt. Im Fall eines mittleren sozioökonomischen Status lag anamnestisch die Rate der operativ entfernten Hautveränderungen bei 18,8% der Teilnehmer (n=399), bei einem hohen sozioökonomischen Status betrug die Rate 21,9% der Teilnehmer (n=391). Demnach wurden bei den Teilnehmern mit einem höheren sozioökonomischen Status geringfügig mehr Hautveränderungen nach einem Hautkrebscreening im Vergleich zu den Studienteilnehmern mit niedrigem oder mittlerem sozioökonomischem Status entfernt. Betrachtet man nun die genauen Diagnosen in Zusammenhang mit dem sozioökonomischen Status, fällt auf, dass eine Melanomdiagnose in allen drei Gruppen bei etwa 2% der Studienteilnehmer gestellt wurde. Nicht-melanozytärer Hautkrebs wurde bei Studienteilnehmern mit niedrigem sozioökonomischem Status häufiger exzidiert als bei Studienteilnehmern mit hohem sozioökonomischem Status: Bei Studienteilnehmern mit niedrigem sozioökonomischem Status wurde bei 5,9% der Teilnehmer (n=80) ein nicht-melanozytärer Hautkrebs entfernt, während bei einem hohen sozioökonomischen Status 3,6% der Teilnehmer (n=64) betroffen waren. Im Kollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie ging ein höherer sozioökonomischer Status mit einer vermehrten Diagnose von aktinischen Keratosen nach Probeexzision einher: Bei einem niedrigen sozioökonomischen Status wurde bei 1,5% der Teilnehmer nach der Exzision einer Hautveränderung die Diagnose einer aktinischen Keratose gestellt (n=20), während bei einem hohen sozioökonomischen Status diese histopathologische Diagnose bei 2,3% der Teilnehmer (n=42) gestellt wurde. Bei einem hohen sozioökonomischen Status gaben 9,5% der Teilnehmer an, in der Vergangenheit nach der operativen Entfernung einer Hautveränderung die Diagnose „Naevus“ erhalten zu haben (n=170). Im Vergleich dazu gaben bei einem niedrigen sozioökonomischen Status 5% der Teilnehmer die operative Entfernung eines Naevus an (n=68). Die absoluten und relativen Werte der Hautkrebsdiagnosen abhängig vom sozioökonomischen Status sind in Tabelle 24 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 24- In Folge des Hautkrebsscreenings entfernte Hautveränderungen in Bezug auf den sozioökonomischen Status im Patientenkollektiv der GHS

| Variable | Gesamt (5281) | SES<=10 (1357) | SES 10-15 (2133) | SES>15 (1791) |
|---|------------------|-------------------|---------------------|---------------|
| Operation nach Hautkrebsscreening | 19,7% (1036) | 18,2% (246) | 18,8% (399) | 21,9% (391) |
| Melanom (exzidiert) | 1,9% (101) | 2,0% (27) | 2,0% (42) | 1,8% (32) |
| Nicht-melanozytärer Hautkrebs (exzidiert) | 4,6% (244) | 5,9% (80) | 4,7% (100) | 3,6% (64) |
| Maligner Tumor anderer Art (exzidiert) | 0,2% (9) | 0,1% (1) | 0,3% (6) | 0,1% (2) |
| Aktinische Keratose (exzidiert) | 2,1% (109) | 1,5% (20) | 2,2% (47) | 2,3% (42) |
| Naevus (exzidiert) | 7,3% (387) | 5,0% (68) | 7,0% (149) | 9,5% (170) |
| Unbekannt (exzidiert) | 2,3% (124) | 2,4% (32) | 2,3% (49) | 2,4% (43) |

8.4.2 Berufsbedingte UV-Belastung als Einflussfaktor auf den klinischen Outcome des Hautkrebsscreenings

Von allen 634 Studienteilnehmern, die im Laufe ihres Lebens einer Outdoor-Berufstätigkeit nachgegangen sind, wurden 195 Teilnehmer (30,33%) nach einem Hautkrebsscreening operiert. Im gesamten Studienkollektiv wurden 1.086 von 3.375 Studienteilnehmer (32,18%), nach einem Hautkrebsscreening operiert. Damit wurde eine Operation nach einem Hautkrebsscreening von Outdoor-Berufstätigen seltener

Ergebnisse

angegeben als von den Teilnehmern im Gesamtkollektiv. Tabelle 25 verdeutlicht die Zahl an Exzisionen nach einem Hautkrebsscreening bei Outdoor-Workern.

Tabelle 25- Vergleich der Operationen in Folge eines Hautkrebsscreenings bei einer Tätigkeit in einem Outdoor-Beruf mit dem Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS

| | Gesamtkollektiv (3375) | Tätigkeit in einem Outdoor-Beruf (643) |
|-------------------|-------------------------------|---|
| Keine OP nach HKS | 67,82% (2289) | 69,67% (448) |
| OP nach dem HKS | 32,18% (1086) | 30,33% (195) |

8.4.3 Immunsuppression als Einflussfaktor auf den klinischen Outcome des Hautkrebsscreenings

In dem Studienkollektiv der GHS nahmen 76 Teilnehmer regelmäßig Glucocorticoide ein, 28 Studienteilnehmer nahmen regelmäßig anderweitige Immunsuppressiva ein (siehe nähere Definition, Kapitel 7.7.4). Betrachtet wurde, ob bei Studienteilnehmern, die Glucocorticoide oder andere Immunsuppressiva einnahmen, eine höhere Zahl an Operationen als Konsequenz des Hautkrebsscreenings im Vergleich zu den Teilnehmern des Gesamtkollektivs durchgeführt wurden. Von den 76 Studienteilnehmern unter Glucocorticoidtherapie wurden 32,89% (n=25) nach dem Hautkrebsscreening operiert. Von den 28 Patienten unter anderweitiger Immunsuppression wurden 17,86% (n=5) nach dem Hautkrebsscreening operiert. Im gesamten Studienkollektiv wurden 1.086 von 3.375 Studienteilnehmer (32,18% der Teilnehmer) als Konsequenz des Hautkrebsscreenings operiert. Bei den Teilnehmern, die Glucocorticoide einnahmen, konnte eine ähnlich hohe Zahl an Operationen nach dem Hautkrebsscreening im Vergleich zu den Teilnehmern des Gesamtkollektivs festgestellt werden. Betrachtet man die 28 Studienteilnehmer, die anderweitige Immunsuppressiva einnahmen, so wurden diese seltener operiert als die Teilnehmer des Gesamtkollektivs. In Tabelle 26 wird der klinische Outcome von Immunsuppression auf die Anzahl an Operationen als Konsequenz des Hautkrebsscreenings dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 26- Vergleich der Operationen in Folge eines Hautkrebsscreenings unter Therapie mit Immunsuppressiva oder Glucocorticoiden mit dem Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS

| | Gesamtkollektiv (3375) | Einnahme von Glucocorticoiden (76) | Einnahme anderer Immunsuppressiva (28) |
|-----------------------|-----------------------------------|---|---|
| Keine OP nach dem HKS | 67,82% (2289) | 67,11% (51) | 82,14% (23) |
| OP nach dem HKS | 32,18% (1086) | 32,89% (25) | 17,86% (5) |

8.4.4 Klinischer Outcome des Hautkrebsscreenings in Abhängigkeit von onkologischen Vorerkrankungen

Im Kollektiv der GHS gab es Hinweise darauf, dass sowohl aktuelle als auch vergangene Krebserkrankungen zu einer erhöhten Anzahl an Operationen als Konsequenz des Hautkrebsscreenings führen. Von allen 291 Teilnehmern der Gutenberg-Gesundheitsstudie, die in den Fragen des CAPI der laufenden 10-Jahresuntersuchung angegeben haben, in der Vergangenheit an einer Form von Krebs ausgenommen Hautkrebs erkrankt zu sein, wurden bei 166 Studienteilnehmern (57,04%) nach dem Hautkrebsscreening Hautveränderungen operativ entfernt. Der Anteil ist weit höher als in der Gesamtkohorte, in der weniger als ein Drittel der Teilnehmer nach einem Hautkrebsscreening operiert wurde (32,18%). Bei den 103 zum Zeitpunkt der Datenerhebung an Krebs erkrankten Teilnehmern wurden bei 47,57% (n=49) nach dem Hautkrebsscreening Hautveränderungen operativ entfernt, also verglichen mit dem Anteil im Gesamtkollektiv ebenfalls bei einem weitaus größeren Anteil der Teilnehmer. Die folgende Tabelle 27 und Abbildung 13 gehen näher auf die genaue Verteilung der auffälligen Screeningergebnisse abhängig von einer Krebsvorgeschichte ein.

Ergebnisse

Tabelle 27- Vergleich der Operationen in Folge eines Hautkrebsscreenings bei vergangener/ aktueller Krebserkrankung mit den Operationen in Folge eines Hautkrebsscreenings im Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS

| | Gesamtkollektiv (3375) | Krebserkrankung in der Vergangenheit (Hautkrebs ausgenommen) (291) | Aktuell bestehende Krebserkrankung (Hautkrebs ausgenommen) (103) |
|-----------------------|---------------------------|---|---|
| Keine OP nach dem HKS | 67,82% (2289) | 42,96% (125) | 52,43% (54) |
| OP nach dem HKS | 32,18% (1086) | 57,04% (166) | 47,57% (49) |

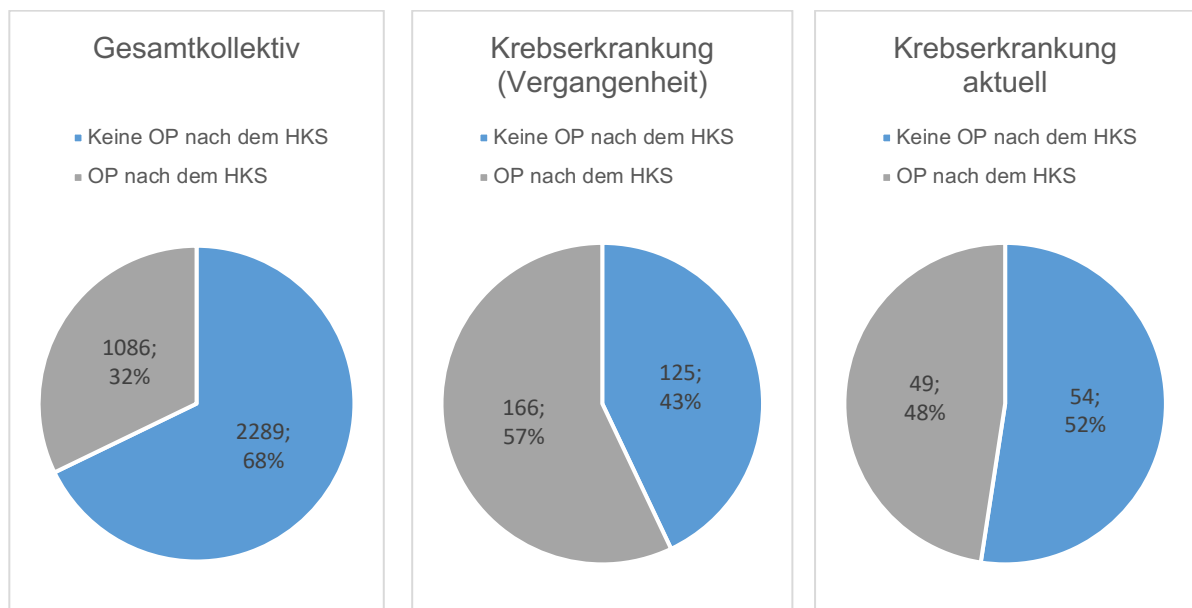


Abbildung 12- Vergleich der Operationen in Folge eines Hautkrebsscreenings bei vergangener/ aktueller Krebserkrankung mit den Operationen in Folge eines Hautkrebsscreenings im Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS

8.4.5 Logistische Regressionsmodelle zum klinischen Outcome des Hautkrebsscreenings

8.4.5.1 „Operationen nach Hautkrebsscreening“ als abhängige Variable

In dem folgenden, in Tabelle 28 dargestellten, logistischen Regressionsmodell wurde die abhängige Variable „Operation nach Hautkrebsscreening“ mit den unabhängigen Variablen „Geschlecht“, „Alter“, „Outdoor-Berufstätigkeit“, „Sozioökonomischer Status“, „Krebsvorgeschichte“, „aktuell bestehende Krebserkrankungen“, „Einnahme von Immunsuppressiva“ und „Einnahme von Glucocorticoiden“ in Beziehung gesetzt, um den Einfluss dieser unabhängigen Variablen auf die Anzahl der Operationen nach einem Hautkrebsscreening zu evaluieren.

Bestand eine Krebserkrankung in der Vergangenheit, so zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf die Anzahl der Operationen nach einem Hautkrebsscreening. Teilnehmer, die eine Krebserkrankung in der Vergangenheit angaben, hatten ein ungefähr 3-fach erhöhtes Risiko einer auffälligen Hautveränderung beim Hautkrebsscreening, die eine OP nach sich zog. Auch für die Variable „Alter“ zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf die Anzahl an Operationen nach einem Hautkrebsscreening. Die weiteren im logistischen Regressionsmodell dargestellten unabhängigen Variablen ergaben keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl an Operationen nach einem Hautkrebsscreening. Das logistische Regressionsmodell findet sich in Tabelle 28, alle signifikanten Werte sind fett gedruckt.

Tabelle 28- Logistisches Regressionsmodell zu den Operationen nach einem Hautkrebsscreening

| | N | OR | Unteres 95% Konfidenz- intervall | Oberes 95% Konfidenz- intervall | p-Wert |
|---|-----------------------|----|---|--|--------|
| Operation nach Hautkrebsscreening vs keine Operation nach HKS | 3020 (951 Ereignisse) | | | | |

Ergebnisse

| | | | | | |
|---|--|-------|-------|-------|-------------------|
| Geschlecht (Frauen) | | 0,850 | 0,715 | 1,010 | 0,065 |
| Alter [10y] | | 1,153 | 1,062 | 1,252 | 0,00073 |
| Outdoor-Beruf | | 0,849 | 0,687 | 1,045 | 0,12 |
| Sozioökonomischer Status | | 1,018 | 0,998 | 1,039 | 0,074 |
| Krebserkrankung in der Vergangenheit (Hautkrebs ausgenommen) | | 3,051 | 2,253 | 4,150 | <0,0001 |
| Aktuell bestehende Krebserkrankung (Hautkrebs ausgenommen) | | 0,850 | 0,524 | 1,371 | 0,51 |
| Einnahme anderweitiger Immunsuppressiva | | 0,413 | 0,118 | 1,118 | 0,11 |
| Einnahme von Glucocorticoiden | | 0,946 | 0,540 | 1,606 | 0,84 |

8.4.5.2 „Melanom“ als abhängige Variable

Ein weiteres logistisches Regressionsmodell dient der Betrachtung der abhängigen Variable „Melanom“. Die unabhängigen Variablen wurden folgendermaßen definiert: „Geschlecht“, „Alter“, „Sozioökonomischer Status“, „Outdoor-Berufstätigkeit“, „Krebsvorgeschichte (Hautkrebs ausgeschlossen)“, „aktuell bestehende Krebserkrankungen (Hautkrebs ausgeschlossen)“ und „Einnahme von Glucocorticoiden“. Die Variable „Einnahme anderweitiger Immunsuppressiva“ konnte

Ergebnisse

nicht als unabhängige Variable aufgenommen werden, da hierunter keine Teilnehmer von einem Melanom betroffen waren. Einen signifikanten Einfluss auf die Diagnose eines malignen Melanoms hatten im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie ein höheres Alter mit einer Odds Ratio von 1,39 und eine Krebserkrankung in der Vergangenheit mit einer Odds Ratio von 3,12 (Tabelle 29). Die weiteren unabhängigen Variablen ergaben keinen signifikanten Einfluss auf eine Melanomdiagnose. Dargestellt wird das logistische Regressionsmodell in der folgenden Tabelle 29.

Tabelle 29- Logistisches Regressionsmodell zu der Diagnose eines Melanoms

| | N | OR | Unteres 95% Konfidenzintervall | Oberes 95% Konfidenzintervall | p-Wert |
|--|---------------------|-------|--------------------------------|-------------------------------|----------------|
| Melanom (exzidiert) vs keine OP | 2197(96 Ereignisse) | | | | |
| Geschlecht (Frauen) | | 0,893 | 0,565 | 1,413 | 0,63 |
| Alter | | 1,395 | 1,118 | 1,748 | 0,0035 |
| Sozioökonomischer Status | | 1,012 | 0,960 | 1,067 | 0,66 |
| Outdoor-Beruf | | 1,072 | 0,617 | 1,801 | 0,80 |
| Krebserkrankung in der Vergangenheit (Hautkrebs ausgenommen) | | 3,123 | 1,708 | 5,438 | 0,00011 |
| Einnahme von Glucocorticoiden | | 0,897 | 0,143 | 3,047 | 0,88 |

8.4.5.3 „Nicht-melanozytärer Hautkrebs“ als abhängige Variable

Einen signifikanten Einfluss auf die Diagnose von nicht-melanozytärem Hautkrebs konnten wir anhand eines logistischen Regressionsmodells bei einem höheren Alter

Ergebnisse

sowie einer Krebsvorgeschichte der Teilnehmer nachweisen. Als abhängige Variable wurde in diesem Modell die Diagnose eines nicht-melanozytären Hautkrebs definiert, die eingeschlossen unabhängigen Variablen wurden wie folgt ausgewählt: „Geschlecht“, „Alter“, „Sozioökonomischer Status“, „Outdoor-Berufstätigkeit“, „Krebsvorgeschichte (Hautkrebs ausgeschlossen)“, „aktuell bestehende Krebserkrankungen (Hautkrebs ausgeschlossen)“, „Einnahme anderweitiger Immunsuppressiva“ und „Einnahme von Glucocorticoiden“. Bestand eine Krebserkrankung in der Vergangenheit, so war die Wahrscheinlichkeit an einem weißen Hautkrebs zu erkranken im Kollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie 8,4-fach höher. Das logistische Regressionsmodell findet sich in Tabelle 30, alle signifikanten p-Werte sind fett gedruckt.

Tabelle 30- Logistisches Regressionsmodell zu der Diagnose von nicht-melanozytärem Hautkrebs

| | N | OR | Unteres 95% Konfidenzintervall | Oberes 95% Konfidenzintervall | p-Wert |
|--|-----------------------|-------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Nicht-melanozytärer Hautkrebs (exzidiert) vs keine OP | 2344 (243 Ereignisse) | | | | |
| Geschlecht (Frauen) | | 0,943 | 0,681 | 1,307 | 0,72 |
| Alter | | 1,738 | 1,483 | 2,044 | <0,0001 |
| Sozioökonomischer Status | | 0,979 | 0,944 | 1,016 | 0,27 |
| Outdoor-Beruf | | 0,901 | 0,603 | 1,324 | 0,60 |
| Krebserkrankung in der Vergangenheit (Hautkrebs ausgenommen) | | 8,400 | 6,006 | 11,744 | <0,0001 |
| Einnahme anderweitiger Immunsuppressiva | | 0,299 | 0,016 | 1,636 | 0,26 |
| Einnahme von Glucocorticoiden | | 1,493 | 0,623 | 3,228 | 0,34 |

8.4.5.4 „Aktinische Keratosen“ als abhängige Variable

In dem folgenden in Tabelle 31 dargestellten logistischen Regressionsmodell wurde die abhängige Variable „Aktinische Keratosen“ mit den unabhängigen Variablen „Geschlecht“, „Alter“, „Sozioökonomischer Status“, „Outdoor-Berufstätigkeit“, „Krebsvorgeschichte (Hautkrebs ausgeschlossen)“, „aktuell bestehende Krebserkrankungen (Hautkrebs ausgeschlossen)“, „Einnahme von Immunsuppressiva“ und „Einnahme von Glucocorticoiden“ in Beziehung gesetzt, um den Zusammenhang zwischen den genannten unabhängigen Variablen und der nach Probenentnahme angegebenen Diagnose „aktinische Keratosen“ zu untersuchen: Einen signifikanten Einfluss auf die Diagnose von aktinischen Keratosen hatten im Kollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie das Alter, der sozioökonomische Status und die Einnahme von Glucocorticoiden der Teilnehmer. Je höher das Alter und je niedriger der sozioökonomische Status, desto höher war die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose „aktinische Keratose“. Die Einnahme von Glucocorticoiden erhöhte das Risiko für aktinische Keratosen um den Faktor 2,47. Für die Variablen „Geschlecht“, „Outdoor-Berufstätigkeit“, „Krebsvorgeschichte“ und die „Einnahme von Immunsuppressiva“ ergab sich kein signifikanter Einfluss auf die Diagnose „aktinische Keratosen“. Signifikante p-Werte wurden fett gedruckt.

Tabelle 31- Logistisches Regressionsmodell zu der Diagnose von aktinischen Keratosen

| | N | OR | Unteres 95% Konfidenzintervall | Oberes 95% Konfidenzintervall | p-Wert |
|---|-----------------------|-------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Aktinische Keratose (exzidiert) vs keine OP | 2209 (108 Ereignisse) | | | | |
| Geschlecht (Frauen) | | 0,735 | 0,474 | 1,136 | 0,17 |
| Alter | | 1,848 | 1,494 | 2,302 | <0,0001 |
| Sozioökonomischer Status | | 1,068 | 1,016 | 1,123 | 0,0099 |

Ergebnisse

| | | | | | |
|--|--|-------|-------|-------|--------------|
| Outdoor-Beruf | | 0,760 | 0,433 | 1,279 | 0,32 |
| Krebserkrankung in der Vergangenheit (Hautkrebs ausgenommen) | | 1,798 | 0,937 | 3,226 | 0,061 |
| Einnahme anderweitiger Immunsuppressiva | | 1,176 | 0,163 | 5,004 | 0,85 |
| Einnahme von Glucocorticoiden | | 2,474 | 0,922 | 5,732 | 0,049 |

8.4.5.5 „Exzision eines Naevus“ als abhängige Variable

In dem folgenden in Tabelle 32 dargestellten logistischen Regressionsmodell wurde die abhängige Variable „Exzision eines Naevus“ mit den unabhängigen Variablen definiert als „Geschlecht“, „Alter“, „Outdoor-Berufstätigkeit“, „Sozioökonomischer Status“, „Krebsvorgeschichte“, „aktuell bestehende Krebserkrankungen“, „Einnahme von Immunsuppressiva“ und „Einnahme von Glucocorticoiden“ in Beziehung gesetzt, um den Einfluss dieser unabhängigen Variablen auf die Exzision von Hautveränderungen, welche die Diagnose „Naevus“ ergaben, nach einem Hautkrebsscreening zu evaluieren. Hierbei ergab sich nur für die abhängige Variable „Alter“ ein signifikanter Einfluss auf die Exzision von Naevi: Je älter die Studienteilnehmer waren, desto geringer war die Wahrscheinlichkeit, dass ein Naevus in Folge des Hautkrebsscreenings exzidiert wurde (OR=0,698). Die weiteren betrachteten unabhängigen Variablen ergaben keinen signifikanten Einfluss. Das dazugehörige logistische Regressionsmodell ist in Tabelle 32 dargestellt

Ergebnisse

Tabelle 32- Logistisches Regressionsmodell zu der Diagnose von Naevi

| | N | OR | Unteres 95% Konfidenzintervall | Oberes 95% Konfidenzintervall | p-Wert |
|--|-----------------------|-------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Naevus (exzidiert) vs keine OP | 2429 (328 Ereignisse) | | | | |
| Geschlecht (Frauen) | | 0,958 | 0,740 | 1,242 | 0,75 |
| Alter | | 0,698 | 0,611 | 0,794 | <0,0001 |
| Sozioökonomischer Status | | 1,023 | 0,992 | 1,056 | 0,15 |
| Outdoor-Beruf | | 0,809 | 0,580 | 1,112 | 0,20 |
| Krebserkrankung in der Vergangenheit (Hautkrebs ausgenommen) | | 1,087 | 0,596 | 1,854 | 0,77 |
| Einnahme anderweitiger Immunsuppressiva | | 0,310 | 0,017 | 1,522 | 0,26 |
| Einnahme von Glucocorticoide | | 0,821 | 0,280 | 1,922 | 0,68 |

8.4.6 Klinischer Outcome des Hautkrebscreenings beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner

In dem Computer-assoziierten persönlichen Interview wurde den Teilnehmern der Gutenberg-Gesundheitsstudie die Frage gestellt, welcher Untersucher das Hautkrebscreening durchgeführt hat und ob im Anschluss an das Hautkrebscreening Hautveränderungen operativ entfernt wurden. Welcher Untersucher die Exzision

Ergebnisse

durchgeführt hat, wurde nicht erfragt. Wurde das Hautkrebsscreening durch einen Dermatologen durchgeführt, wurden mehr Hautveränderungen entfernt als nach einem Screening durch einen Allgemeinmediziner: Von 2.815 Studienteilnehmern, die das Hautkrebsscreening durch einen Dermatologen durchführen ließen, wurde bei 36,7% (n=1.031) der Teilnehmer eine Hautveränderung operativ entfernt, während nach einem Hautkrebsscreening durch einen Allgemeinmediziner bei 9,2% (n=50) der Studienteilnehmer Hautveränderungen entfernt wurden. Bei der Analyse der festgestellten Diagnosen zeigt sich das folgende Bild: Nach einem Hautkrebsscreening mit nachfolgender Probeexzision durch den Dermatologen im Vergleich zum Allgemeinmediziner wurden häufiger Melanome (3,7%, n=103 vs. 0,4%, n=2), nicht-melanozytärer Hautkrebs (9,1%, n=255 vs. 1,5%, n=8), aktinische Keratosen (4%, n=112 vs. 0,6%, n=3) und Naevi (13,3%, n=373 vs. 3,7%, n=20) diagnostiziert. Wurde das Screening durch einen Dermatologen durchgeführt, waren 35,69% der entfernten Hautveränderungen (368 von 1031) maligner Genese, während die Rate bösartiger Hautveränderungen nach einem Screening durch einen Allgemeinmediziner bei 20% lag (10 von 50 Fällen). Somit wies der Dermatologe im Vergleich zum Allgemeinmediziner eine höhere Trefferquote für maligne Hautveränderungen auf. In der folgenden Tabelle 33 sind die Fallzahlen für das Screening beim Dermatologen und beim Allgemeinmediziner gegenübergestellt. Die Interpretation des Fragebogens ist in der Hinsicht problematisch, dass nicht differenziert werden kann, welche Teilnehmer für das Hautkrebsscreening nur beim Dermatologen oder Allgemeinmediziner vorstellig waren und wie viele Teilnehmer zur Zweitmeinung an den Dermatologen verwiesen wurden.

Tabelle 33- Vergleich der Exzisionen von Hautveränderungen beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner mit den Exzisionen im Gesamtkollektiv im Patientenkollektiv der GHS

| Variable | Gesamt (3360) | Dermatologe (2815) | Allgemeinmediziner (545) |
|-----------------------------------|---------------|--------------------|--------------------------|
| Operation nach Hautkrebsscreening | 32,2% (1081) | 36,7% (1031) | 9,2% (50) |
| Melanom (exzidiert) | 3,1% (105) | 3,7% (103) | 0,4% (2) |

Ergebnisse

| | | | |
|---|-------------|-------------|-----------|
| Nicht-melanozytärer Hautkrebs (exzidiert) | 7,8% (263) | 9,1% (255) | 1,5% (8) |
| Maligner Tumor anderer Art (exzidiert) | 0,3% (10) | 0,4% (10) | 0% (0) |
| Aktinische Keratose (exzidiert) | 3,4% (115) | 4,0% (112) | 0,6% (3) |
| Naevus (exzidiert) | 11,7% (393) | 13,3% (373) | 3,7% (20) |
| Unbekannt (exzidiert) | 4,0% (133) | 4,4% (125) | 1,5% (8) |
| Andere (exzidiert) | 4,2% (142) | 4,8% (135) | 1,3 (7) |

8.4.7 Logistisches Regressionsmodell zum klinischen Outcome des Hautkrebsscreenings beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner

Der klinische Outcome des Hautkrebsscreenings durch den Allgemeinmediziner im Vergleich zum Dermatologen wurde zusätzlich zu der in Kapitel 8.4.6. aufgeführten deskriptiven Statistik anhand eines logistischen Regressionsmodells untersucht, die Darstellung erfolgt in Tabelle 34. Als abhängige Variable wurde das Screening beim Allgemeinmediziner im Vergleich zum Screening beim Dermatologen definiert. Als unabhängige Variablen definiert wurden: „Diagnose eines Melanoms“, „Diagnose eines nicht-melanozytären Hautkrebs“, „Diagnose einer aktinischen Keratose“, „Diagnose eines atypischen Naevus“ und „Diagnose einer anderen Hautveränderung“. Es wurde nach dem Geschlecht, dem Alter, einem Outdoor-Beruf, dem sozioökonomischen Status, einer Krebsvorgeschichte und einer bestehenden Immunsuppression adjustiert. Die Entfernung von Hautkrebs, aktinischen Keratosen oder Naevi wurde im Zusammenhang mit einem Screening beim Dermatologen signifikant häufiger angegeben als in Zusammenhang mit einem Hautkrebsscreening beim Allgemeinmediziner: Ein Melanom wurde nach dem Hautkrebsscreening durch

Ergebnisse

den Dermatologen laut Angabe der Studienteilnehmer 10-mal häufiger exzidiert als nach einem Screening durch den Allgemeinmediziner. Die Teilnehmer gaben an, dass ein nicht-melanozytärer Hautkrebs nach einem Hautkrebsscreening durch den Dermatologen 6,7-mal häufiger exzidiert wurde als nach einem Screening durch den Allgemeinmediziner. Die Diagnose „Aktinische Keratose“ wurde nach Entnahme einer Probeexzision nach einem Screening durch den Dermatologen 6,3-mal häufiger gestellt als nach einem Screening durch den Allgemeinmediziner und die histopathologische Diagnose „Naevus“ wurde nach einem Screening durch den Dermatologen 4,2-mal häufiger gestellt als nach einem Screening durch den Allgemeinmediziner.

Tabelle 34- Logistisches Regressionsmodell zum Vergleich des klinischen Outcomes des Hautkrebsscreenings durch den Allgemeinmediziner/ Dermatologen

(adjustiert nach Geschlecht, Alter, Outdoor-Beruf, sozioökonomischem Status, Krebsvorgeschichte und Immunsuppression)

| | N | OR | Unteres 95% Konfidenz- intervall | Oberes 95% Konfidenz- intervall | p-Wert |
|---|-------------------------|-------|---|--|-------------------|
| Allgemeinmediziner vs Dermatologe | 3005(502 Ereignisse) | | | | |
| Melanom(exzidiert) | | 0,106 | 0,017 | 0,341 | 0,0018 |
| Nicht-melanozytärer Hautkrebs(exzidiert) | | 0,151 | 0,067 | 0,296 | <0,0001 |
| Aktinische Keratose (exzidiert) | | 0,159 | 0,039 | 0,431 | 0,0019 |
| Naevus (exzidiert) | | 0,240 | 0,144 | 0,378 | <0,0001 |

9 Diskussion

9.1 Verteilung von Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie

Die Studienteilnehmer der Gutenberg-Gesundheitsstudie repräsentieren die Bevölkerung der Stadt Mainz und für die Bevölkerung des Landkreises Mainz-Bingen. Durch ein gezieltes Rekrutierungsverfahren wurde ein homogenes Studienkollektiv zufällig ausgewählt. In dieser Arbeit ausgewertet wurden die Angaben von 5.483 Studienteilnehmern, die im Rahmen des Computer-assoziierten persönlichen Interviews der 10-Jahresuntersuchung, die von 2017 bis 2022 stattfand, Angaben zur Inanspruchnahme und zum Outcome des Hautkrebsscreenings machten. Die Geschlechterverteilung war mit 48% weiblichen Teilnehmern und 52% männlichen Teilnehmern nahezu homogen, wodurch eine gute Repräsentativität in Abhängigkeit des Geschlechts gewährleistet werden konnte. Der sozioökonomische Status nach Lampert und Kroll betrug bei den Teilnehmern in dem betrachteten Kollektiv im Mittel 13,57 Punkte mit einer Standardabweichung von 4,2 Punkten, dies entspricht einem mittleren sozioökonomischen Status (134). Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer lag bei 62,4 Jahren, die jüngsten Teilnehmer waren 25 Jahre alt, die ältesten 84 Jahre. Zu Beginn der Studie im Jahr 2007 wurden als Baseline-Kohorte Teilnehmer im Alter zwischen 35 und 74 Jahren als Zielgruppe definiert, erst im Jahr 2017 wurde die Zielgruppe auf jüngere Teilnehmer zwischen dem Alter von 25-34 Jahren und ältere Teilnehmer zwischen dem Alter von 75-84 Jahren erweitert. Aufgrund der späteren Rekrutierung von Studienteilnehmern im Alter von 25-34 Jahren ist diese Altersgruppe schlechter repräsentiert. Die Baseline-Kohorte ist zum Zeitpunkt der Integration der dermatologischen Fragen in den CAPI bei der 10-Jahresuntersuchung zwischen 45 und 84 Jahren alt.

9.2 Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie

9.2.1 Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status

In unserem Kollektiv gaben 62,1% der Teilnehmer an, in der Vergangenheit bereits an einem Hautkrebsscreening teilgenommen zu haben. Vergleicht man die Teilnahmequote am Hautkrebsscreening im Kollektiv der GHS mit der Teilnahmequote

Diskussion

in einer durch Eissing et al. im Jahr 2015 durchgeführten Studie, so konnte eine deutlich höhere Inanspruchnahme im Kollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie festgestellt werden (118): Anhand telefonischer Interviews unter 1004 zufällig ausgewählten, volljährigen, gesetzlich Versicherten wurde in der von Eissing et al. durchgeführten Studie erfragt, wie viele Studienteilnehmer jemals das gesetzliche Hautkrebsscreening in Anspruch genommen haben. Somit handelte es sich um die gleiche Fragestellung wie in der GHS, allerdings war das von Eissing et al. betrachtete Studienkollektiv kleiner. Unter allen von Eissing et al. Befragten gaben 39% an, das gesetzliche Hautkrebsscreening in der Vergangenheit in Anspruch genommen zu haben, unter den Anspruchsberechtigten ab dem Alter von 35 Jahren stellten Eissing et al. eine Teilnahmequote von 45% am Hautkrebsscreening fest (118). Das ist im Vergleich zu der Screeningteilnahme von 62,1% im Kollektiv der GHS ein deutlich geringerer Anteil. Betrachtet man Auswertungen der Techniker Krankenkasse zum Hautkrebsscreening für die Jahre 2015-2017, so zeigt sich, dass lediglich knapp 20% der Versicherten über 35 Jahren pro Jahr das Angebot eines Hautkrebsscreenings durch einen dafür qualifizierten Arzt in Anspruch genommen haben (5). Angesichts der Tatsache, dass das gesetzliche Hautkrebsscreening nur alle zwei Jahre erstattet wird, beläuft sich die Teilnahmequote unter den Versicherten der Techniker Krankenkasse auf etwa 40% (5). Somit ist die Teilnahmequote am Hautkrebsscreening im Kollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie erstaunlich hoch. Ein möglicher Grund für die hohe Teilnahmequote am Hautkrebsscreening im Kollektiv der GHS könnte das Studienkollektiv darstellen: Die Studienteilnehmer der GHS haben eingewilligt, an einer aufwendigen Studie mit ausführlichen Gesundheitschecks teilzunehmen. Demzufolge könnten die Studienteilnehmer per se ein hohes Interesse an ihrer Gesundheit haben und eher an Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen. Eine Übersichtsstudie von Sheridan et al., die 26 systematische Reviews zur Teilnahme an klinischen Studien analysierte, kam zu dem Schluss, dass vor allem die persönliche Motivation der Teilnehmer zu einer Studienteilnahme führte (139). Dies umfasse vor allem die Wahrnehmung von therapeutischem Nutzen, engerer Überwachung und Zugang zu neuen Behandlungen (139).

In dem Kontext des gesetzlichen Hautkrebsscreenings besteht die Aufgabe darin, den Anspruchsberechtigten die Notwendigkeit dieses Screenings zu erläutern sowie den

Diskussion

potenziellen Nutzen im Vergleich zur unkomplizierten und risikoarmen Hautkrebsvorsorgeuntersuchung aufzuzeigen. Dies gelingt vor allem durch eine verbesserte Information und Aufklärung der Anspruchsberechtigten. Es wäre sinnvoll, das Hautkrebscreening als „organisierte gesetzliche Vorsorgeuntersuchung“ zu gestalten, damit vergleichbar zur Mammographie schriftliche Einladungen zur Durchführung und Information erfolgen. Somit könnte man die Inanspruchnahme des Hautkrebscreening in der Gesamtbevölkerung noch weiter steigern.

Innerhalb des Patientenkollektivs der GHS unterzogen sich Frauen mit einer Beteiligung von 66,2% signifikant häufiger dem Hautkrebscreening als Männer, von denen es 58,2% in Anspruch nahmen. Dies bestätigt eine bereits in anderen Studien beobachtete Tendenz: In einer Untersuchung von Starker et al. wurde festgestellt, dass Frauen signifikant häufiger an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen teilnehmen als Männer (105). Die Untersuchung von Starker et al. stützt sich auf die Ergebnisse der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“, welche einen Bestandteil des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts darstellt (105). Auch Daten der Barmer Krankenkasse aus dem Jahr 2014 zeigten, dass Männer bei der Inanspruchnahme von Krebsvorsorgeuntersuchungen weniger stark vertreten waren als Frauen (117). Diese Erkenntnis spricht für das höhere Gesundheitsbewusstsein von Frauen. Das kann Erziehungsaspekten geschuldet sein, da die meisten Frauen bereits regelhaft ab einem jungen Alter Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen. Ebenso ist die unterschiedliche Wahrnehmung der Haut unter den Geschlechtern ein möglicher Einflussfaktor der Inanspruchnahme des Hautkrebscreenings. Frauen verbinden ihr Hautbild häufig mit Kosmetik und Schönheitsbewusstsein und kümmern sich folglich besser um dieses Organ. Ein direktes Angebot der Hautkrebsvorsorge an Männer, beispielsweise durch die Allgemeinmediziner, bietet die Perspektive, diesen geschlechtsspezifischen Unterschied zu minimieren.

Im Patientenkollektiv der GHS waren die Teilnehmer am Hautkrebscreening im Durchschnitt etwa 63 Jahre alt, die Nicht-Teilnehmer mit 61,7 Jahren etwas jünger. Die Teilnahmequote am Screening stieg mit dem Alter geringfügig an, diese Beobachtung war statistisch insignifikant. Somit konnten wir den durch Starker et al. festgestellten Trend der steigenden Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen mit dem Alter ebenfalls feststellen (105). Vor dem 35. Lebensjahr wurde das

Diskussion

Hautkrebsscreening in unserem Kollektiv prozentual gesehen deutlich seltener wahrgenommen als in den höheren Altersgruppen. Bei den Teilnehmern unter 35 Jahren gaben 38,8% der Teilnehmer an, in der Vergangenheit bereits an einem Hautkrebsscreening teilgenommen zu haben, bei den Teilnehmern im Alter von 75-84 Jahren waren es 65,1%. Dieser Umstand ist mit großer Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen, dass das gesetzliche Hautkrebsscreening flächendeckend erst ab einem Alter von 35 Jahren durch die gesetzlichen Krankenkassen erstattet wird. Eissing et al. wiesen ebenfalls eine höhere Inanspruchnahme ab dem Alter von 35 Jahren nach (118).

Zusätzlich wurde die Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings in Abhängigkeit vom sozioökonomischen Status untersucht. In unserem Studienkollektiv war der sozioökonomische Status unter den Teilnehmern am Hautkrebsscreening geringfügig höher als bei den Studienteilnehmern, die nicht am Hautkrebsscreening teilgenommen haben. Diese Beobachtung zeigte sich im logistischen Regressionsmodell als statistisch signifikant. Somit konnten wir die einer Vorstudie von Girbig et al. festgestellte Tendenz bestätigen: In einer repräsentativen Umfrage unter 1.015 gesetzlich Versicherten wurden die Gründe für die Nichtteilnahme am gesetzlichen Hautkrebsscreening analysiert. Hierbei zeigte sich, dass ein niedrigerer Schulabschluss mit einer niedrigeren Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings einherging (140). Dies wiederum bedeutet, dass Bevölkerungsgruppen mit niedrigem Bildungsniveau besser über die Risiken und die Möglichkeiten der Prävention informiert werden müssen, um eine Steigerung der Teilnahmerate zu erreichen.

Um die Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings zu verbessern, gilt es herauszufinden, welche Ursachen für die Nichtinanspruchnahme des Hautkrebsscreenings in Frage kommen. In der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurden keine Gründe für die Nichtinanspruchnahme des Hautkrebsscreenings erfragt. Dies sollte in zukünftigen Befragungen berücksichtigt werden, da durch die Kenntnis der Hinderungsgründe gezielt die Teilnahmequote gefördert werden kann.

9.2.2 Berufsbedingte UV-Belastung als Einflussfaktor auf die Teilnahme am Hautkrebsscreening

In unserem Patientenkollektiv nahmen Outdoor-Worker das Hautkrebsscreening mit einer Teilnahmequote von 56,15% seltener in Anspruch als die Teilnehmer des

Diskussion

Gesamtkollektivs, in dem die Teilnahmequote bei 62,1% lag. Diese Beobachtung zeigte sich im logistischen Regressionsmodell als statistisch signifikant. Insbesondere in Berufen, die einer verstärkten UV-Exposition ausgesetzt sind, sollte vermehrt auf maligne Hautveränderungen geachtet werden, da das Risiko an einem nicht-melanozytären Hautkrebs zu erkranken im Vergleich zu anderen Bevölkerungsgruppen deutlich erhöht ist (72). Eine eindeutige Assoziation zwischen melanozytären Tumoren und einer Outdoor-Berufstätigkeit konnte bislang nicht nachgewiesen werden (141). Hautkrebs ist die am häufigsten angezeigte Berufskrankheit, weshalb vermehrt Aufklärungsarbeit in besonders gefährdeten Risikogruppen stattfinden sollte (76). Sowohl die Primärprävention in Form von Sonnenschutz als auch die Sekundärprävention in Form des Hautkrebscreenings haben sich bei vielen Outdoor-Berufstätigen noch nicht durchgesetzt. Nach der Analyse von Fragebögen, die von 40 Outdoor-Berufstätigen aus Dresdner Baufirmen ausgefüllt wurden, stellten Hault et al. fest, dass die Gefahr durch UV-Strahlung nicht angemessen eingeschätzt wird (142). Die Befragten schätzten die Wichtigkeit von Sonnenschutz größtenteils nicht korrekt ein und haben auch eine ungenaue Vorstellung der erforderlichen Menge an Sonnenschutzmittel. Es besteht eindeutiges Verbesserungspotential bei Outdoor-Workern hinsichtlich der Primärprävention. Die Teilnahme am Hautkrebscreening sollte bei Outdoor-Workern ebenfalls vermehrt gefördert werden. Eine US-amerikanische Studie von Bormann et al. analysierte anhand von Fragebögen die Teilnahmequote an einer Hautkrebsvorsorge unter 100 Landwirten (143). Zwar gab ein großer Anteil der Teilnehmer an, bereits eine professionelle Hautuntersuchung erhalten zu haben, 33% hingegen haben ihre Haut noch nie auf verdächtige Läsionen untersuchen lassen. In der Gutenberg-Gesundheitsstudie war die Inanspruchnahme des Hautkrebscreenings unter Outdoor-Berufstätigen noch deutlich niedriger als in der US-amerikanischen Studie. Dennoch zeigen beide Studien, dass Outdoor-Berufstätige zu selten am Hautkrebscreening teilnehmen. Ein möglicher Grund für die reduzierte Teilnahme am Hautkrebscreening unter Outdoor-Workern ist die vermehrte beruflich Tätigkeit im Freien durch Männer, die nachweislich seltener die Hautkrebsvorsorge besuchen als Frauen. Zudem gehen Outdoor-Tätigkeiten häufig mit einem niedrigeren sozioökonomischen Status einher, welcher ebenfalls zu einer geringeren Inanspruchnahme des Hautkrebscreenings beiträgt. Die Leitlinie „Prävention von

Diskussion

Hautkrebs“ empfiehlt die Bereitstellung von Mitteln zum Schutz vor UV-Strahlung am Arbeitsplatz sowie eine Organisation der Arbeitszeit, sodass Außenarbeiten in der Mittagszeit gemieden werden (37). Die Umsetzung dieser Schutzmaßnahmen wird in der Realität kaum gelebt. Schulungsprogramme für Outdoor-Berufstätige und betriebliche Hautkrebsvorsorgen sind zu diskutieren. Die Firma „Heigel - Betriebliche Gesundheitsförderung“ organisiert Honorarärzte für die Durchführung von Hautkrebsvorsorgeuntersuchungen in Betrieben (144). Dies ist ein sinnvoller Ansatz, um regelmäßig qualifizierte Untersuchungen auf Hautkrebs bei Risikogruppen zu gewährleisten. Die Inanspruchnahme des Hautkrebscreenings unter Outdoor-Workern im Kollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie unterstreicht den Handlungsbedarf in dieser Risikogruppe.

9.2.3 Immunsuppression als Einflussfaktor auf die Teilnahme am Hautkrebscreening

Eine bestehende chronische Immunsuppression ist ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung eines nicht-melanozytären Hautkrebs (22). Ebenfalls gibt es Hinweise darauf, dass Melanome häufiger bei immunsupprimierten Patienten auftreten, darunter Patienten mit einer vorherigen Organtransplantation, Patienten mit Lymphomen und Patienten mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus/AIDS (145). Anhand des Datensatzes der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurde analysiert, inwiefern sich die Teilnahmequote am Hautkrebscreening zwischen den Studienteilnehmern unter bestehender chronischer Immunsuppression von der Teilnahmequote am Hautkrebscreening im Gesamtkollektiv unterschied. Als chronische Immunsuppression definiert wurden die regelmäßige Einnahme von Glucocorticoiden oder anderweitigen Immunsuppressiva. In dem betrachteten Studienkollektiv war die Teilnahmequote am Hautkrebscreening unter einer bestehenden chronischen Immunsuppression aufgrund der dauerhaften Einnahme von Glucocorticoiden im Vergleich zum Gesamtkollektiv geringfügig reduziert (61,29% vs. 62,1%), eine Therapie mit anderweitigen Immunsuppressiva führte zur einer geringfügig höheren Inanspruchnahme (66,67% vs. 62,1%). Diese Beobachtung war aufgrund einer geringen Fallzahl an Immunsupprimierten nicht signifikant. Deutlich wird für alle Immunsupprimierten der Studie, dass sich die Teilnahme am Hautkrebscreening unter bestehender chronischer Immunsuppression nur

Diskussion

geringfügig von der Teilnahme am Hautkrebscreening im Gesamtkollektiv unterschied. Zu erwarten wäre jedoch, dass Patienten unter chronischer Immunsuppression aufgrund eines höheren individuellen Risikos an einem nicht-melanozytären Hautkrebs zu erkranken, das Hautkrebscreening vermehrt in Anspruch nehmen. Dies setzt eine Information der Immunsupprimierten über ihr erhöhtes Hautkrebsrisiko voraus. Lonsdorf et al. empfehlen, die Patienten konsequent zu UV-Schutz und Selbstbeobachtung der Haut zu schulen und regelmäßig hautfachärztlichen Untersuchungen zuzuführen (146). Sie raten, vor einer geplanten Organtransplantation bereits eine dermatologische Mitbetreuung einzuleiten, um Präkanzerosen und invasive Hauttumoren zu sanieren (146). Die Information der Patienten über die wiederholte Anwendung von Lichtschutzmaßnahmen konnte in einer Studie von Ismail et al. nachweislich die Compliance verbessern (147). In einer Studie von Moloney et al. unter 270 Nierentransplantierten wurden als potenzielle Hinderungsgründe für die Verwendung von Sonnenschutz die finanziellen Kosten und die Anwendungshürden genannt (148). Die Teilnehmer der Studie empfanden die Anwendung von Sonnenschutz als unangenehm und impraktikabel (148). Eine potenzielle Kostenübernahme von Sonnenschutzcreme für Immunsupprimierte durch die Krankenkassen ist sinnvoll, um finanzielle Hinderungsgründe zu minimieren. Nach einer Organtransplantation ist die Anbindung der Patienten an spezialisierte Hautkrebszentren sinnvoll und risikoadaptierte Nachsorgeintervalle sollten eingehalten werden (149). Ulrich et al. empfehlen für Immunsupprimierte mit einem niedrigen Hautkrebsrisiko eine dermatologische Untersuchung in 12-monatigen Intervallen, bei einem hohen Hautkrebsrisiko raten sie zu einer dermatologischen Vorstellung im Abstand von drei Monaten (149). Aufgrund des hohen Hautkrebsrisikos bei Immunsupprimierten ist die Primärprävention in Form von Sonnenschutz und die Sekundärprävention in Form von regelmäßigen dermatologischen Vorstellungen essenziell. Eine adäquate Aufklärung der Immunsupprimierten ist maßgeblich für den Erfolg der Maßnahmen. Spezielle Schulungsprogramme, beispielsweise nach dem Vorbild des „HIPPOlino-Programms“ aus Bremerhaven, haben das Potenzial, das Bewusstsein für Hautkrebs in dieser Risikogruppe zu stärken (150). Es wäre wünschenswert, Programme dieser Art flächendeckend anzubieten.

9.2.4 Teilnahme am Hautkrebsscreening in Abhängigkeit von onkologischen Vorerkrankungen

Innerhalb der GHS-Studienpopulation wurde, im Vergleich zur Gesamtgruppe, eine erhöhte Teilnahme am Hautkrebsscreening bei Studienteilnehmern festgestellt, die in der Vergangenheit an Krebs erkrankt waren (75,19% vs. 62,1%). Diese Beobachtung wurde durch das logistische Regressionsmodell als statistisch signifikant bestätigt. Bei den zum Zeitpunkt der Befragung von Krebs betroffenen Studienteilnehmern betrug die Wahrscheinlichkeit einer Teilnahme am Hautkrebsscreening 73,05%, was jedoch statistisch nicht signifikant war. Folglich zeigte sich, dass sowohl Studienteilnehmer, die in der Vergangenheit eine Krebsdiagnose erhalten haben, als auch solche, die während der Befragung von einer Krebserkrankung betroffen waren, das Hautkrebsscreening häufiger in Anspruch nahmen als das Gesamtkollektiv. Ein potentieller Grund für die vermehrte Inanspruchnahme von Screeninguntersuchungen ist das höhere Bewusstsein für Krebserkrankungen unter Betroffenen. Eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2007 von Shah et al. untersuchte den Einfluss von Krebserkrankungen in der Familienanamnese auf die Inanspruchnahme von Brust-, Darm- oder Hautkrebsvorsorgeuntersuchungen (151). Frauen mit positiver Familienanamnese unterzogen sich häufiger Screeninguntersuchungen als Frauen ohne positive Familienanamnese (151). Dies würde bestätigen, dass Studienteilnehmer, die persönlich oder in ihrem Umfeld von Krebserkrankungen betroffen waren, eine höhere Bereitschaft haben, an Krebsvorsorgeuntersuchungen teilzunehmen. Eine Metaanalyse von 19 Studien aus dem Jahr 2018 von Uhlig et al. untersuchte die Nutzung von Krebsvorsorgeuntersuchungen unter Personen, die eine Krebserkrankung (Brust-, Gebärmutterhals-, Darmkrebs) überlebt haben (152). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Krebsüberlebende im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger an Krebsvorsorgeuntersuchungen teilnehmen (152). Neben psychoonkologischen Faktoren ist die Tatsache zu beachten, dass Ärzte Patienten mit vorheriger Krebserkrankung vermehrt zu Vorsorgeuntersuchungen raten könnten oder dass häufigere Arztkontakte zu einer besseren Aufklärung der Patienten über mögliche Krebsvorsorgeuntersuchungen führen. Vergleichsstudien, die ärztliche Screeningempfehlungen gegenüber onkologisch vorerkrankten Patienten untersuchen, sind uns trotz ausführlicher Literaturrecherche nicht bekannt.

9.2.5 Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner

Unter den Studienteilnehmer der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurde in 83,78% der Fälle der Dermatologe und in 16,22% Fälle der Allgemeinmediziner als durchführender Untersucher des Hautkrebsscreenings angegeben. Damit konnten wir unter den Teilnehmern der Gutenberg-Gesundheitsstudie bei der Wahl des Untersuchers die gleiche Präferenz feststellen wie Andrees et al. in einer telefonisch durchgeführten Umfrage unter gesetzlich Versicherten (119). Insgesamt wurden von Andrees et al. 1015 Personen befragt, von denen die Mehrheit es bevorzugte, den Dermatologen für das Screening zu konsultieren (76 % vs. 24 %). Das weibliche Geschlecht oder steigendes Alter verstärkten im Kollektiv der GHS zusätzlich die Tendenz, für das Hautkrebsscreening einen Dermatologen aufzusuchen. Auch eine Krebserkrankung in der Vergangenheit ging mit einer höheren Inanspruchnahme eines Screenings beim Dermatologen einher, diese Beobachtung war jedoch nicht statistisch signifikant. Daten zur Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings einer gesetzlichen Krankenkasse zeigten, dass ein höherer sozioökonomischer Status vermehrt zu einem Hautkrebsscreening beim Facharzt führte (125). Dies wurde ebenfalls im Studienkollektiv der GHS beobachtet. Über die Gründe der Präferenz des Dermatologen im Kollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie kann nur spekuliert werden, da die genaue Motivation der Teilnehmer nicht erfragt wurde. Fraglich ist, ob der Dermatologe tatsächlich bevorzugt wurde, oder ob dieser das Hautkrebsscreening regelhafter anbietet als Allgemeinmediziner. Ein möglicher Grund für die Präferenz des Dermatologen ist, dass die Studienteilnehmer diesen für die Diagnose und Behandlung von Hautkrebs als kompetenter empfinden. Dermatologen stehen zudem durch die Anwendung des Dermatoskops und computerbasierten Diagnoseprogrammen mehr diagnostische Optionen zur Verfügung als dem Allgemeinmediziner, welcher in der Regel nur eine visuelle Ganzkörperinspektion ohne Zuhilfenahme eines Dermatoskops durchführt. Es werden regelhaft längere Anfahrtszeiten und Terminwartezeiten für ein Hautkrebsscreening beim Facharzt in Kauf genommen, wie Andrees et al. feststellen konnten (119). Bei dem Dermatologen betrug die Anfahrtszeit zum gesetzlichen Hautkrebsscreening häufiger länger als 30 Minuten (12 % vs. 1 %) und die Wartezeiten für Termine waren häufiger länger als 2 Wochen im Vergleich zum Allgemeinmediziner (67 % vs. 18 %) (119). Es wäre für

Diskussion

zukünftige Studien von Interesse, ob eine erhöhte Anzahl von verfügbaren Dermatologen zu einer vermehrten Durchführung des Hautkrebsscreenings durch diese führen würde. Auffällig war im Patientenkollektiv der GHS, dass Outdoor-Worker das Screening signifikant häufiger durch einen Allgemeinmediziner durchführen ließen. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass Outdoor-Worker tendenziell einen niedrigeren sozioökonomischen Status haben, welcher mit der vermehrten Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings beim Allgemeinmediziner einhergeht (111). Wahrscheinlich fühlen sich Studienteilnehmer mit einem niedrigeren sozioökonomischen Status beim Allgemeinmediziner besser aufgehoben oder empfinden eine Hemmschwelle gegenüber der Konsultation eines Facharztes. Es gibt Hinweise darauf, dass ein niedrigerer sozioökonomischer Status häufig mit einem verminderten Gesundheitsbewusstsein einhergeht (153). Allgemeinmediziner erfüllen eine wichtige Funktion in der Information der Patienten über den Anspruch auf ein Hautkrebsscreening. In einer von Andrees et al. durchgeführten Telefonumfrage unter gesetzlich Versicherten gaben immerhin 38,3% der Teilnehmer am Hautkrebsscreening an, durch ihren Allgemeinmediziner von dem Hautkrebsscreening erfahren zu haben (119). In einer Studie von Eissing et al. unter 1004 gesetzlich Versicherten konnte festgestellt werden, dass nur ungefähr 50% der Bevölkerung von der Möglichkeit des gesetzlichen Hautkrebsscreenings wussten (118). Allgemeinmediziner bieten an der Stelle das Potential, Anspruchsberechtigte auch bei Konsultationen aus anderem Grund auf die Möglichkeit des Hautkrebsscreenings aufmerksam zu machen und möglichst viele Zielgruppen zu erreichen. Außerdem bietet die Check-up-35-Untersuchung die Möglichkeit, ein Hautkrebsscreening zu integrieren. Um die Awareness des Hautkrebsscreenings weiter zu steigern, ist zu erwägen, das Hautkrebsscreening auf weitere Fachärzte auszudehnen. Je mehr Untersucher in der Lage sind, die Hautkrebsvorsorge durchzuführen, desto flächendeckender und einfacher wird der Zugang für die Anspruchsberechtigten. Aktuell sind alle Ärzte, die ein Hautkrebsscreening anbieten, verpflichtet, vorher eine 8-stündige Schulung zu durchlaufen, dies gilt sowohl für Dermatologen als auch für Allgemeinmediziner. Eine Diskussion über den Nutzen dieser obligatorischen Schulung ist angebracht, da essenzielle Inhalte in einem kürzeren Zeitraum vermittelt werden könnten, um so mehr Untersucher zu akquirieren. Außerdem ist es fraglich, ob Dermatologen von dieser Schulung profitieren.

9.2.6 Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings im Vergleich zur Inanspruchnahme anderer Screeninguntersuchungen

Im Kollektiv der GHS wurde das Hautkrebsscreening mit einer Teilnahmequote von 66,2% bei den Frauen und einer Teilnahmequote von 58,2% bei den Männern seltener in Anspruch genommen als die Mammographie (Teilnahmequote 71,0%) und die PSA-Wert-Bestimmung im Rahmen einer urologischen Vorsorgeuntersuchung (Teilnahmequote 63,9%). Die gynäkologische Vorsorgeuntersuchung wurde mit einer Teilnahmequote von 65,9% in den letzten 12 Monaten ebenfalls häufiger in Anspruch genommen als das Hautkrebsscreening. In der gesamten Bundesrepublik Deutschland wird das Hautkrebsscreening im Vergleich zu anderen Screeninguntersuchungen schlechter akzeptiert (123). Eigentlich wäre eine höhere Akzeptanz des Hautkrebsscreenings im Vergleich zu anderen Vorsorgeuntersuchungen zu erwarten, da es sich beim Hautkrebsscreening um eine nicht schmerzhaft, nicht invasive und einfach durchzuführende Untersuchung handelt, dies lässt sich jedoch anhand unserer Studienergebnisse nicht bestätigen. Das Hautkrebsscreening ist im Gegensatz zu anderen Vorsorgeuntersuchungen noch nicht so lange etabliert, was eine Erklärung für die niedrigere Inanspruchnahme bietet. Womöglich sind Brust- und Prostatakrebs in der Bevölkerung präsenter als Hautkrebs, jedoch liegen zum aktuellen Zeitpunkt unseres Wissens keine Studien vor, welche die unterschiedliche Wahrnehmung verschiedener onkologischer Erkrankungen in der Bevölkerung vergleichen. Eine bessere Teilnahme an gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen liegt wahrscheinlich darin begründet, dass Frauen in der Regel bereits im jungen Alter angehalten sind, regelmäßig den Gynäkologen aufzusuchen, welcher die Vorsorge direkt durchführt oder die Mammographie anspricht. Für das Mammographie-Screening erhalten Anspruchsberechtigte regelmäßig eine schriftliche Einladung, welche Informationen bezüglich der Mammographie und Angaben zu durchführenden Anbietern enthält. Auch für die Vorsorge von Darm- und Gebärmutterhalskrebs werden seit kurzem schriftliche Einladungen verschickt. Bislang steht eine schriftliche Einladung zum Hautkrebsscreening noch aus, könnte aber als sinnvoll erachtet werden, um eine vergleichbare Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings zu erreichen. Auffällig ist, dass das Hautkrebsscreening seltener wahrgenommen wird als die

Diskussion

Darmkrebsvorsorge, obwohl beide Untersuchungen durch die Allgemeinmediziner in die Wege geleitet werden.

9.3 Hautkrebsdiagnosen und Hautkrebsvorstufen im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie

Im Kollektiv der GHS wurde bei insgesamt 380 der 5.483 Patienten (6,9%) in der Vergangenheit die Diagnose eines melanozytären oder nicht-melanozytären Hautkrebs gestellt. Laut der Deutschen Krebsgesellschaft erkrankt jeder 50. Deutsche im Laufe seines Lebens an einem malignen Melanom, was umgerechnet 2% der Bevölkerung entspricht (59). Unter den Teilnehmern der GHS gaben 105 der 5.483 Teilnehmer, also 1,9%, an, bereits an einem melanozytären Hautkrebs erkrankt zu sein. Somit entsprechen unsere Daten dem bundesweiten Durchschnitt. Unter den über 75-jährigen Studienteilnehmern der GHS gaben sogar über 3% an, in ihrem Leben an einem melanozytären Hautkrebs erkrankt zu sein. Der nicht-melanozytäre Hautkrebs wird durch die Landeskrebsregister nur rudimentär erfasst. Schätzungsweise erkranken über 200.000 Deutsche jährlich an einem nicht-melanozytären Hautkrebs, womit es sich um die häufigste Krebserkrankung der Bundesrepublik Deutschland handelt (5). Durch die unvollständige Erfassung wird der Inzidenzwert wahrscheinlich sogar unterschätzt (62). Die Lebenszeitprävalenz für einen nicht-melanozytären Hautkrebs wird in der hellhäutigen, europäischen Bevölkerung auf über 10% geschätzt. Im Gesamtkollektiv der GHS beträgt die Erkrankungsrate an einem nicht-melanozytären Hautkrebs 4,8%. In der Altersgruppe der über 75-jährigen gaben 11% der Teilnehmer eine Erkrankung an einem nicht-melanozytären Hautkrebs an, dies würde mit der nationalen Lebenszeitprävalenz von ca. 10% übereinstimmen. Da es sich um eine anamnestische Abfrage handelt, besteht die Möglichkeit von falschen Angaben durch die Teilnehmer. Zahlreichen Patienten ist eine vergangene Hautkrebsdiagnose auch nicht bewusst. Eine adäquate Vergleichsmöglichkeit mit den Daten des Landeskrebsregisters Rheinland-Pfalz besteht nicht, da uns lediglich die gemeldeten Hautkrebsdiagnosen über einen Zeitraum von 10 Jahren zur Verfügung stehen. Im Gegensatz dazu wurde in der Gutenberg-Gesundheitsstudie gefragt, ob jemals eine Hautkrebsdiagnose gestellt wurde. Das Meldewesen des gesetzlichen Hautkrebscreenings sieht vor, Verdachtsdiagnosen sowie weitere Therapiemaßnahmen zu dokumentieren, häufig

Diskussion

erfolgt dies durch nicht ausreichend geschultes Personal (109). Histologische Diagnosen sollen nachgemeldet werden. Dies birgt das Risiko einer unvollständigen Dokumentation, zudem ist es für den Untersucher aufwändig. Das Meldewesen des Hautkrebsscreenings ist nicht mit den Landeskrebsregistern verknüpft, sondern erfordert eine separate Dokumentation. Die Dokumentation ist für den Untersucher somit erschwert und führt zu Fehleranfälligkeit. Durch die unvollständige Dokumentation der Resultate des Hautkrebsscreenings und die rudimentäre Erfassung durch die Landeskrebsregister kann der Outcome des Hautkrebsscreenings trotz langjähriger Durchführung in Deutschland nur unzureichend beurteilt werden. Anamnestische Angaben der Teilnehmer stellen vor dem Hintergrund womöglich eine zuverlässige Form der Beurteilung dar. Es wäre wünschenswert, die Dokumentation des Hautkrebsscreenings für die Untersucher zu vereinfachen und das Meldewesen des Hautkrebsscreenings mit den Landeskrebsregistern zu verknüpfen.

Trotz des problematischen Meldewesens ist es offensichtlich, dass Hautkrebs in unserer Gesellschaft eine weit verbreitete Erkrankung darstellt. Das Hautkrebsscreening bietet an der Stelle das Potential, Hautveränderungen frühzeitig zu erkennen und Hautkrebserkrankungen in früheren Stadien zu diagnostizieren. Welch et al. sprechen zwar von einer „Überdiagnose“ von Hauttumoren durch das Hautkrebsscreening (131), dies ist jedoch angesichts der Aggressivität des malignen Melanoms höchst fragwürdig. Zudem wird Hautkrebssterblichkeit maßgeblich vom malignen Melanom beeinflusst (68). Obwohl in den Jahren direkt nach der Einführung des deutschlandweiten Hautkrebsscreenings noch keine verringerte Melanom mortalität zu verzeichnen war, zeigte eine neuere Studie von Hubner et al. einen Rückgang der Melanom mortalität ab dem Jahr 2013 (68). Hierfür wurde von den Autoren die Todesursachenstatistik von 1998 - 2017 statistisch untersucht (68). Als Ursache für den Rückgang der Melanom mortalität kommen wurde von den Autoren das Hautkrebsscreening und die Einführung neuer Therapieoptionen in Betracht gezogen (68). Die Kritik am Hautkrebsscreening, die eine fehlende Mortalitätsreduktion anbrachte, ist erneut zu prüfen (129, 130). Es ist kritisch zu beurteilen, ausschließlich die Mortalitätsreduktion durch das maligne Melanom als Erfolgsmaßstab für das Hautkrebsscreening heranzuziehen. Hautkrebs ist auch mit einer erheblichen Morbidität verbunden. Insbesondere die Früherkennung von weißem

Diskussion

Hautkrebs bietet die Möglichkeit, für den Patienten mutilierende Operationen zu vermeiden. Die Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts und die in vielen Fällen damit einhergehende mögliche ambulante Versorgung der Patienten kann potenziell auch zu einer Kostenreduktion führen. Darüber hinaus bietet das Hautkrebsscreening die Gelegenheit zur Identifizierung und Diagnose zahlreicher weiterer Hauterkrankungen.

Hervorzuheben ist, dass im Kollektiv der GHS bei 1086 von 3383 Studienteilnehmern, die ein Hautkrebsscreening durchgeführt haben, infolge des Screenings eine Hautveränderung operativ entfernt wurde, also in 32,10% der Fälle. Dies ist ein erheblicher Anteil. Es wurde laut Angaben der Teilnehmer im Fragebogen in 9,96% der Fälle (105 von 1086 Fällen) ein malignes Melanom entfernt, in 24,20% der Fälle (265 von 1086) ein nicht-melanozytärer Hautkrebs und in 0,92% ein maligner Tumor anderer Art (10 von 1086). Somit wurden in 35,08% der Operationen bösartige Hautveränderungen entfernt. In 64,92% der Fälle gaben die Teilnehmer an, dass in Folge der Probeexzision die Diagnose einer aktinischen Keratose, eines Naevus, einer dem Studienteilnehmer unbekanntes oder einer anderweitigen Läsion gestellt wurde. Aktinische Keratosen sind Präkanzerosen, bei denen die Therapie der ersten Wahl nicht aus der chirurgischen Exzision besteht, dennoch ist eine histologische Untersuchung zum Ausschluss eines invasiven Plattenepithelkarzinoms häufig vonnöten. Im Fall von Naevi wird die Exzision in der Regel zum Ausschluss eines Melanoms durchgeführt. Im Kollektiv der GHS wurden nichtsdestotrotz häufig gutartige Hautveränderungen entfernt. Es wäre wünschenswert, die Treffsicherheit des Hautkrebsscreening weiter zu erhöhen, an der Stelle bietet der Einsatz künstlicher Intelligenz für die Zukunft großes Potential (154). Eine Studie aus dem Jahr 2017 von Esteva et al. konnte demonstrieren, dass eine künstliche Intelligenz eine mit einem Dermatologen vergleichbare Treffsicherheit in der Diagnosestellung von bösartigen Hautveränderungen bieten kann (154). Untersucht wurde ein tiefes neuronales Netzwerk, das mit 129.450 klinischen Bildern trainiert wurde (154). Eine deutsche Studie von Haenssle et al. konnte sogar eine höhere diagnostische Leistung der Convolutional Neural Networks im Vergleich zu einem durchschnittlich erfahrenen Dermatologen demonstrieren (155). Das Convolutional Neural Network wurde mit dermatoskopischen Bildern und Diagnosen trainiert und validiert (155). Ebenfalls bietet die Bereitstellung verbesserter Schulungsmaßnahmen die Möglichkeit, die Qualität

Diskussion

des Screenings zu steigern. Gleichmaßen ist dies kritisch zu sehen, da womöglich weniger Allgemeinmediziner ein Hautkrebsscreening durchführen, wenn die Hürden hierfür zu hoch sind. Eine Diskussion über monetäre Anreize der Entfernung von Hautveränderungen sollte ebenfalls geführt werden. Ein kürzlich im SPIEGEL-Magazin veröffentlichter Artikel der Autorin Nina Weber bewertet die großzügige Exzision von Naevi als kritisch (156). Sie interviewte den Dermatologen Eckhard Breitbart, welcher das SCREEN-Projekt zur Etablierung des Hautkrebsscreenings leitete. Laut Herrn Breitbart ist ein Screening als qualitativ ungenügend anzusehen, wenn infolgedessen mehrere Pigmentmale entfernt werden sollen (156). Dennoch ist Herr Breitbart der Überzeugung, dass das Hautkrebsscreening in den kommenden Jahren weiter an Bedeutung gewinnen wird, da durch eine alternde Bevölkerung und durch vermehrte UV-Belastung das Hautkrebsrisiko stetig steigt. Er plädiert für ein gezieltes Screening von Menschen mit erhöhtem Hautkrebsrisiko (156). Es ist ratsam, die Qualität des Hautkrebsscreenings regelmäßig zu evaluieren.

9.4 Klinischer Outcome des Hautkrebsscreenings im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie

9.4.1 Klinischer Outcome des Hautkrebsscreenings in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und sozioökonomischem Status

Hautkrebs ist bei beiden Geschlechtern anzutreffen. Sowohl der melanozytäre als auch der nicht-melanozytäre Hautkrebs zeigen die Tendenz, bei Männern etwas häufiger aufzutreten (4, 59). Innerhalb der GHS war die Geschlechterverteilung für beide Subtypen von Hautkrebs homogen. Bei den Frauen wurden im Patientenkollektiv der GHS im Vergleich zum männlichen Geschlecht häufiger Naevi entfernt (8,2% vs. 6,2%). Es ist möglich, dass Frauen aus kosmetischen Gründen häufiger die Exzision von Hautveränderungen wünschen. Frauen nehmen außerdem häufiger am Hautkrebsscreening teil, was ebenfalls in einer vermehrten Entnahme von Naevi resultieren könnte (117).

Im Studienkollektiv der GHS stieg laut Angabe der Teilnehmer die Inzidenzrate für eine Operation nach dem Hautkrebsscreening mit dem Alter. Auch wurde mit steigendem Alter der Teilnehmer vermehrt die Diagnose eines melanozytären oder nicht-melanozytären Hautkrebs angegeben. Im logistischen Regressionsmodell zeigten sich diese Beobachtungen als statistisch signifikant. Angesichts des vom RKI

Diskussion

angegebenen durchschnittlichen Erkrankungsalters von 60 Jahren bei Frauen und 68 Jahren bei Männern für das maligne Melanom, ist es plausibel, dass Studienteilnehmer der GHS mit höherem Alter vermehrt die Diagnose eines malignen Melanoms aufweisen (61). Auch die vermehrte Diagnose von nicht-melanozytärem Hautkrebs mit steigendem Alter entspricht der aktuellen Literatur. Nichtsdestotrotz wird regelhaft diskutiert, das Hautkrebsscreening ab dem Alter von 18 Jahren anzubieten. Das SCREEN-Projekt, welches zur Etablierung des Hautkrebsscreenings geführt hat, schloss Teilnehmer ab dem Alter von 20 Jahren in das Screening ein (106). Aktuell haben einige Krankenkassen Direktverträge für das Hautkrebsscreening zum Einschluss von Patienten unter 35 Jahren abgeschlossen (99). Die potenziell tödlich verlaufenden Melanome sind im jungen Alter selten, aber durchaus möglich. Immerhin 6% (844 von 13.714) aller im Landeskrebsregister Rheinland-Pfalz erfassten Melanome wurden bei Patienten unter 35 Jahren diagnostiziert (63). Durch eine rechtzeitige Diagnose kann das maligne Melanom kurativ entfernt werden und damit eine unbeeinträchtigte Lebenserwartung ermöglichen. In dem Studienkollektiv der GHS wurde in der Altersklasse von 25-34 Jahren keine Diagnose eines malignen Melanoms infolge eines Hautkrebsscreenings angegeben, die kleine Stichprobe von 165 Patienten im Alter von 25-34 Jahren ist jedoch nicht repräsentativ. Allerdings haben 22 der 165 jungen Patienten zwischen 25 und 34 Jahren, also über 13%, anamnestisch bereits eine Hautveränderung in Folge des Hautkrebsscreenings entfernt bekommen, die nach Aufarbeitung die Diagnose „Naevus“ ergab. In diesen Fällen hat der Untersucher es als sinnvoll erachtet, den histopathologischen Ausschluss von Malignität bei einer klinisch nicht eindeutig benignen Hautveränderung durchzuführen. Die histopathologische Diagnosesicherung stellt zum aktuellen Punkt die zuverlässigste Unterscheidung zwischen benignen und malignen Hautveränderungen dar. Hier besteht ein erhebliches Potenzial für die Implementierung neuer diagnostischer Verfahren, welche den Untersucher unterstützen und unnötige Probeexzisionen vermeiden können. In der Altersgruppe der 25-44-jährigen Teilnehmer wurde in Folge des Hautkrebsscreenings bei keinem Teilnehmer die Diagnose eines nicht-melanozytären Hautkrebs gestellt. Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines nicht-melanozytären Hautkrebs stellt die kumulative UV-Exposition dar, infolgedessen ist es wissenschaftlich nicht unerwartet, dass ältere Patienten, die in ihrem Leben einer höheren UV-Dosis exponiert waren,

Diskussion

häufiger an einem nicht-melanozytären Hautkrebs erkranken (5). Dieser Trend wurde im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie ebenfalls beobachtet.

Es gibt Hinweise darauf, dass ein höherer sozioökonomischer Status mit einer erhöhten Hautkrebsinzidenz einhergeht (157). Augustin et al. konnten in einer 2018 veröffentlichten Studie feststellen, dass in wirtschaftlich wohlhabenderen Regionen sowohl melanozytärer als auch nicht-melanozytärer Hautkrebs regional häufiger auftritt. Dies wird von den Autoren auf eine vermehrte Anzahl an Urlauben in südlichen Ländern zurückgeführt (157). Eine australische Studie von Hille et al. konnte eine erhöhte Inzidenz für maligne Melanome bei höherem sozioökonomischen Status feststellen (158). Daten zu Inzidenz und Mortalität wurden von den Autoren aus dem australischen „Onkologie Analyse System“ gewonnen (158). Im Kollektiv der GHS konnte keine erhöhte Melanominzidenz bei einem höheren sozioökonomischen Status festgestellt werden, die Melanominzidenz betrug in allen SES-Gruppen ca. 2%. Im Kollektiv der GHS wurde tendenziell vermehrt die Diagnose eines nicht-melanozytären Hautkrebs bei niedrigem sozioökonomischem Status gestellt. Hier ist ein Zusammenhang mit der vermehrten Outdoor-Berufstätigkeit bei niedrigerem sozioökonomischem Status wahrscheinlich.

9.4.2 Berufsbedingte UV-Belastung als Einflussfaktor auf den klinischen Outcome des Hautkrebsscreenings

Die Annahme, dass bei Outdoor-Workern vermehrt auffällige Hautläsionen im Hautkrebsscreening detektiert werden, konnten wir im Studienkollektiv der GHS nicht nachweisen. Bei einer Tätigkeit in einem Outdoor-beruf wurde bei 195 von 643 Studienteilnehmern (30,33%) eine Hautveränderung in Folge des Hautkrebsscreenings operativ entfernt. Im Gesamtkollektiv betrug die Operationsrate nach dem Hautkrebsscreening 32,18% (1086 von 3375 Studienteilnehmer). Als Outdoor-Worker wurden in unserer Auswertung alle Teilnehmer definiert, die eine Berufsphase ihres Lebens in einem primär im Freien stattfindenden Beruf tätig waren. Die genaue Dauer der Beschäftigung wurde nicht näher definiert. Eine klare, allgemeingültige Definition für Outdoor-Berufe existiert laut S3-Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Arbeit nicht (37). Die aktualisierte Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge betrachtet Berufstätige mit einer beruflichen UV-Exposition von mehr als einer Stunde täglich als Outdoor-

Diskussion

Worker, womit nach dieser Definition zahlreiche Berufsgruppen als Outdoor-Worker zu definieren wären (137). Ein erhöhtes Hautkrebsrisiko bei beruflich bedingter UV-Exposition wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen, sodass Plattenepithelkarzinome sowie multiple aktinische Keratosen als Berufskrankheit anerkannt werden (72, 75, 76). Die Gründe für die Differenz zwischen Literaturrecherche und unseren Studienergebnissen sind uns nicht bekannt, die uneinheitliche Definition von „Outdoor-Workern“ ist als Ursache in Erwägung zu ziehen. Für die Durchführung von Studien wäre es sinnvoll, Outdoor-Berufe allgemeingültig klar zu definieren. In der GHS wurden laut Definition auch Studienteilnehmer in das Kollektiv der Outdoor-Worker aufgenommen, die nur eine kurze Berufsphase ihres Lebens in einem primär im Freien stattfindenden Beruf tätig waren. Aufgrund der erhöhten Inzidenz von Hautkrebs in UV-exponierten Berufsgruppen ist es unseres Erachtens nach sinnvoll, diese Risikogruppe auf die Möglichkeit des Hautkrebsscreenings aufmerksam zu machen. Betriebsinterne Präventionsmaßnahmen und Schulungsprogramme für die Angestellten stellen eine begründete Maßnahme dar.

9.4.3 Immunsuppression als Einflussfaktor auf den klinischen Outcome des Hautkrebsscreenings

Einige Immunsuppressiva erhöhen die Empfindlichkeit der Haut für UV-Strahlung oder wirken sogar direkt kanzerogen, wodurch sich das Hautkrebsrisiko signifikant erhöht. Bei Organtransplantierten, die obligat eine Immunsuppression nach Transplantation erhalten, ist das Hautkrebsrisiko 20-fach erhöht (159). In unserem Kollektiv konnten wir keine erhöhte Anzahl an Operationen nach einem Hautkrebsscreening bei Patienten unter Immunsuppression nachweisen. Die Anzahl an Operationen nach dem Hautkrebsscreening wurde als Indikator für die Inzidenz suspekter Läsionen herangezogen. Aufgrund einer geringen Fallzahl an Immunsupprimierten waren unsere Ergebnisse nicht signifikant. Lonsdorf et al. schlagen vor, immunsupprimierte Patienten in der Selbstuntersuchung der Haut und in konsequentem UV-Schutz anzuleiten und die Patienten regelmäßigen hautfachärztlichen Untersuchungen zu unterziehen (146). Sie empfehlen, Patienten vor geplanter Organtransplantation an dermatologische Spezialambulanzen anzubinden, um kutane Präkanzerosen und invasive Hauttumoren vor geplanter Organtransplantation zu sanieren (146). Diese

Diskussion

Empfehlung ist unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage als sinnvoll zu erachten.

9.4.4 Klinischer Outcome des Hautkrebsscreening in Abhängigkeit von onkologischen Vorerkrankungen

Im Studienkollektiv der GHS gab es Hinweise darauf, dass vergangene Krebserkrankungen (Hautkrebs ausgenommen) zu einer erhöhten Anzahl an Operationen in Konsequenz des Hautkrebsscreenings führen. Im logistischen Regressionsmodell zu „Operationen nach Hautkrebsscreening“ zeigte sich diese Beobachtung als statistisch signifikant: Wer in der Vergangenheit an Krebs erkrankt war, wurde 3,05-mal häufiger in Konsequenz des Hautkrebsscreenings operiert. Es wurde 3,12-mal häufiger die Diagnose eines malignen Melanoms angegeben als im Gesamtkollektiv. Nicht-melanozytärer Hautkrebs wurde 8,4-mal häufiger angegeben als im Gesamtkollektiv. Es sollte berücksichtigt werden, dass eine erhöhte Zahl an Operationen in Folge eines Hautkrebsscreening bei onkologisch vorbelasteten Patienten psychoonkologische Gründe haben kann. Auch eine erhöhte Inanspruchnahme des Screenings bei dieser Patientengruppe könnte zu einer vermehrten Anzahl an Exzisionen führen. Nichtsdestotrotz ist die erhöhte Inzidenz von melanozytärem und nicht-melanozytärem Hautkrebs im Kollektiv der GHS gegeben, dies kann sowohl mit der Krebserkrankung selbst zusammenhängen, als auch mit der Therapie der vorangegangenen Krebserkrankung. Es gibt Hinweise darauf, dass eine Hodentumorerkrankung die Entstehung von Hautkrebs begünstigt (160). Hodentumoren sind die häufigste Krebserkrankung bei jungen Männern, somit ist diese Patientengruppe für Langzeituntersuchungen gut geeignet (161). Reiter et al. untersuchten anhand einer Metaanalyse das Hautkrebsrisiko von 147.935 Hodentumorpatienten und konnten eine erhöhte Inzidenz von Hautkrebs (OR=1,93) und von malignen Melanomen (OR=1,81) nachweisen (160). Von den Autoren wird diskutiert, dass die erhöhte Inzidenz sowohl in der Therapie als auch in der Krebserkrankung begründet sein kann, das Studiendesign ließ eine Unterscheidung nicht zu (160). Immunsuppression begünstigt die Entstehung von Hautkrebs, eine Radiatio erhöht das Risiko für Zweittumoren im Verlauf (78, 162). Lichter et al. untersuchen den Einfluss von therapeutischer Radiatio auf die Entstehung von Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen (163). Es wurden Interviews mit 592

Diskussion

Patienten mit Basalzellkarzinomen und mit 289 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen durchgeführt. Ein Zusammenhang zwischen der bestrahlten Fläche und der Entstehung von Basalzellkarzinomen konnte durch die Autoren nachgewiesen werden. Plattenepithelkarzinome traten ebenfalls in Assoziation mit einer Strahlentherapie vermehrt auf, es waren allerdings vor allem Patienten mit sonnenempfindlicher Haut betroffen (163). Die Ergebnisse der GHS legen nahe, die Frequenz des Hautkrebsscreenings bei Krebskranken zu erhöhen. Folgestudien, die den Zusammenhang zwischen Hautkrebs und anderen Krebserkrankungen ausarbeiten sind zu beachten.

9.4.5 Klinischer Outcome des Hautkrebsscreenings beim Dermatologen/ Allgemeinmediziner

Das gesetzliche Hautkrebsscreening kann wahlweise durch einen Dermatologen oder Allgemeinmediziner durchgeführt werden. Besteht Krebsverdacht, so soll an einen Dermatologen verwiesen werden, der das Hautkrebsscreening wiederholt und bei Bedarf eine Probeexzision mit histologischer Diagnosesicherung durchführt. Laut einem Artikel, der im Jahr 2014 im Deutschen Ärzteblatt erschienen ist, diagnostizieren Dermatologen deutlich mehr Hautkrebs als Allgemeinmediziner (125). Ein Screening bei einem Dermatologen führte in 10,2% zu der Diagnose einer Hautkrebserkrankung, ein Screening bei einem Allgemeinmediziner in 2,6% (125). In der Gutenberg-Gesundheitsstudie zeigte sich ein ähnlicher Trend: Wurde eine Hautveränderung nach einem Hautkrebsscreening beim Dermatologen entfernt, so war diese in 35,69% bösartig (368 von 1031), währenddessen 20% (10 von 50) der nach einem Screening beim Allgemeinmediziner entfernten Hautveränderungen bösartig waren. Der Fragebogen der GHS erfragte nicht explizit den Erstuntersucher oder den Operateur. In einer Studie von Anders et al. wurde ein Schulungsprogramm für Dermatologen und Allgemeinmediziner zum Hautkrebsscreening evaluiert. Die Dermatologen zeigten sowohl vor als auch nach dem Training deutlich bessere diagnostische Fähigkeiten im Vergleich zum Allgemeinmediziner (126). Eine höhere diagnostische Sicherheit besteht durch einen Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten. Ein gesellschaftliches Massenscreening hängt wesentlich von der Beteiligung der Allgemeinmediziner ab. Die Diskussion, ob ein Massenscreening durch Untersucher anderer Fachrichtungen sinnvoll ist, oder ob nur ein Screening von Risikogruppen

Diskussion

durch Dermatologen angeboten werden sollte, ist von großer Relevanz. Es empfiehlt sich, Risikogruppen einem Hautkrebsscreening durch einen Dermatologen zuzuführen.

9.5 Diskussion Material und Methoden

Als Besonderheit der Gutenberg-Gesundheitsstudie ist die ausgesprochen hohe Zahl an Studienteilnehmern und die zufällige Rekrutierung von sowohl gesunden als auch vorerkrankten Studienteilnehmern hervorzuheben. Es handelt sich um eine groß angelegte Bevölkerungsstudie mit hoher Relevanz für viele Fachbereiche, unter anderem für die Dermatologie. Die vorliegende Arbeit wertete Daten zum Hautkrebsscreening aus, die anhand der persönlichen und telefonischen Interviews mit den Studienteilnehmern gewonnen und mit Hintergrundinformationen zu den Studienteilnehmern in Beziehung gesetzt wurden. Die dermatologischen Fragen des Interviews hinterfragen vor allem die Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings und die daraus resultierenden Diagnosen. Besteht in Zukunft die Möglichkeit, den dermatologischen Anteil des Fragebogens der GHS zu erweitern, so wäre es interessant, das Sonnenverhalten in der Kindheit, in der Freizeit und im Beruf näher zu hinterfragen. Auch eine Bestimmung des Hauttyps könnte zu weiteren wichtigen Erkenntnissen führen. In zukünftigen Kohorten wäre es interessant, die diagnostizierten Tumoren noch genauer zu definieren, beispielsweise zwischen Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen und weiteren nicht-melanozytären Hauttumoren zu unterscheiden sowie die Tumorstadien oder die Melanomdicke zum Diagnosezeitpunkt zu erfragen. Da den Patienten häufig die genauen Subtypen nicht bekannt sind, wurde im untersuchten dermatologischen Fragebogen lediglich zwischen „schwarzem“ und „weißem“ Hautkrebs unterschieden. Auch die Frage nach der regelmäßigen Inanspruchnahme des Hautkrebsscreening ist für Folgestudien relevant. Es wäre wünschenswert, diese Aspekte in Zukunft näher zu untersuchen.

10 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertationsschrift beschäftigt sich mit der Inanspruchnahme und dem Outcome des Hautkrebsscreenings im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie.

Die gesellschaftliche Akzeptanz des Hautkrebsscreenings wurde analysiert. Dazu wurde die Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, sozioökonomischem Status, Outdoor-Berufstätigkeit, einer bestehenden Immunsuppression und einer Krebsvorgeschichte untersucht. Ziel dieser Fragestellung war es, Einflussfaktoren sowie mögliche Hinderungsgründe für die Inanspruchnahme des Screenings zu identifizieren. Im Kollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurde beobachtet, dass das weibliche Geschlecht, ein höherer sozioökonomischer Status und eine Krebsvorgeschichte der Teilnehmer zu einer erhöhten Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings führten. Unter Outdoor-Berufstätigen war die Teilnahmequote am Hautkrebsscreening niedriger als im Gesamtkollektiv, obwohl die berufliche UV-Belastung einen Risikofaktor für die Entstehung von Hautkrebs darstellt. Für diese besondere Risikogruppe könnte man in Form von betrieblichen Hautkrebsscreenings oder durch intensivere Aufklärung die Inanspruchnahme weiter erhöhen. Es wurde betrachtet, welcher Untersucher für die Durchführung des Hautkrebsscreenings bevorzugt wurde, wobei die meisten Teilnehmer der GHS den Dermatologen präferierten. Es konnte nicht sicher unterschieden werden, ob der Dermatologe bevorzugt oder ob das Screening durch ihn regelmäßiger angeboten wurde. Das Hautkrebsscreening wurde in unserem Studienkollektiv seltener wahrgenommen als weitere gesetzliche Vorsorgeuntersuchungen, womöglich hängt dies mit der späteren Etablierung im Vergleich zu anderen Screeninguntersuchungen oder der gesellschaftlichen Wahrnehmung von Hautkrebs zusammen. Eine Diskussion über schriftliche Einladungen für das Hautkrebsscreening ist sinnvoll.

Zusätzlich zu der Inanspruchnahme des Hautkrebsscreenings wurde der Outcome betrachtet. Anhand eines Fragebogens wurden Daten erhoben, ob Hautveränderungen in Folge des Hautkrebsscreenings entfernt wurden und welche Diagnose gestellt wurde. Hierbei wurde deutlich, wie viele Studienteilnehmer anamnestisch bereits von Hautkrebs betroffen waren (1,9% Melanom, n=105; 4,8%

Zusammenfassung

nicht-melanozytärer Hautkrebs, n=265). Ungefähr ein Drittel der nach einem Hautkrebsscreening exzidierten Hautläsionen war maligner Genese. Die Tätigkeit in einem Outdoor-Beruf, die Einnahme von Glucocorticoiden oder anderweitigen Immunsuppressiva führten im Kollektiv der GHS nicht zu einer vermehrten Hautkrebsdiagnose. Unter den Studienteilnehmern mit einer Krebsvorerkrankung (Hautkrebs ausgenommen) wurde vermehrt eine Hautkrebsdiagnose gestellt. Diese Beobachtung könnte zum einen dadurch bedingt sein, dass die Inzidenz von Hautkrebs in dieser Gruppe höher ist oder dass psychoonkologische Gründe zur vermehrten Exzision von Hautveränderungen führen. Eine Verkürzung der Screeningintervalle bei Patienten mit maligner Grunderkrankung ist unter Beachtung von Folgestudien in Betracht zu ziehen. Im Kollektiv der GHS wurden nach einem Hautkrebsscreening beim Dermatologen mehr Hautveränderungen entfernt als nach einem Screening beim Allgemeinmediziner. Dermatologen zeigten eine höhere diagnostische Sicherheit bei der Exzision von malignen Hautveränderungen. Anhand dieser Beobachtung kann die Empfehlung ausgesprochen werden, beim Vorliegen von Risikofaktoren oder Hautveränderungen unklarer Dignität das Screening durch einen Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu empfehlen.

Zusammenfassend zeigt die Auswertung der vorliegenden Daten, dass das Hautkrebsscreening ein erhebliches Potenzial zur Früherkennung von Hautkrebs birgt. Gleichzeitig trägt es zur Aufklärung der Patienten über Maßnahmen zum Schutz vor UV-Strahlen und zur Selbstuntersuchung der Haut bei. Angesichts der Daten, die im Rahmen der GHS gesammelt wurden, der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse und der hohen Inzidenz von Hautkrebs erscheint die weitere Durchführung eines Hautkrebsscreening sinnvoll.

11 Literaturverzeichnis

1. Katalinic A, Eisemann N, Waldmann A. Skin Cancer Screening in Germany. Documenting Melanoma Incidence and Mortality From 2008 to 2013. *Deutsches Ärzteblatt Int.* 2015;112(38):629-34.
2. Friedrich S, Kraywinkel K. Faktenblatt: Epidemiologie des malignen Melanoms in Deutschland. *Onkologe.* 2018;24(24):447–52.
3. Wild PS, Zeller T, Beutel M, Blettner M, Dugi KA, Lackner KJ, et al. The Gutenberg Health Study. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2012;55(6-7):824-9.
4. Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N. Robert Koch Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland [Internet]. Zitiert am 13.02.2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/K/Krebs/Krebsgeschehen_RKI.pdf. 2016.
5. Augustin M, Glaeske G, Dettmann M, Garbe C, Gehoff M, Gense F, et al. Hautkrebsreport 2019- Ergebnisse von Routinedaten-Analysen der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2015 bis 2017 [Internet]. Zitiert am 27.04.2023. URL: <https://www.bvdd.de/fileadmin/BVDD/BVDD-Download/Hautkrebsreport-2019.pdf>. 2019.
6. Komatsubara KM, Jeter J, Carvajal RD, Margolin K, Schadendorf D, Hauschild A. Advances in the Treatment of Advanced Extracutaneous Melanomas and Nonmelanoma Skin Cancers. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017;37:641-50.
7. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069-80.
8. Lang B, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch F, Dirschka T, et al. S2k-Leitlinie 032-021 „Basalzellkarzinom der Haut“ [Internet]. Letzte Aktualisierung: 2017/2018. Zitiert am 22.08.2022. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-021I_S2k_Basalzellkarzinom-der-Haut_2018-09_01.pdf. 2017/2018.
9. Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC, Hertl M, Ruzicka T. Braun- Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012, Kapitel 101 Basalzellkarzinom, Seite 1633-1644.
10. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2262-9.
11. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(5):574-97.
12. Kauvar AN, Cronin T, Jr., Roenigk R, Hruza G, Bennett R, American Society for Dermatologic S. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg.* 2015;41(5):550-71.
13. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol.* 2014;24(3):312-29.
14. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(5):722-33.
15. Roozeboom MH, Arits A, Mosterd K, Sommer A, Essers BAB, de Rooij MJM, et al. Three-Year Follow-Up Results of Photodynamic Therapy vs. Imiquimod vs.

Literaturverzeichnis

- Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma: A Single-Blind, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol.* 2016;136(8):1568-74.
16. Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol.* 2008;18(5):547-53.
17. Suter L, Losler A. Radiotherapy of basal cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4(2):101-2.
18. Avril MF, Auperin A, Margulis A, Gerbault A, DuVillard P, Benhamou E, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer.* 1997;76(1):100-6.
19. Basset-Seguín N, Herms F. Update in the Management of Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(11):140.
20. Gambichler T, Susok L. Fortgeschrittene Basalzell- und Plattenepithelkarzinome der Haut. *best practice onkologie.* 2019;14:262-71.
21. Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC, Hertl M, Ruzicka T. Braun- Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012, Kapitel 102 Maligne epitheliale Tumoren, Seite 1645-1671.
22. Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin Cancer and Immunosuppression. *Dermatologic Clinics.* 2019;37(1):83-94.
23. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 1.1, 2020, AWMF Registernummer: 032/022OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/> (abgerufen am: 27.04.2023).
24. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Cогnetta AB, Mendenhall NP. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope.* 2009;119(10):1994-9.
25. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvey J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015;51(14):1989-2007.
26. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Rocken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9(8):713-20.
27. Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, Guminski A, Chang ALS, Lewis KD, et al. Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis. *J Immunother Cancer.* 2021;9(8).
28. Fachinformationsverzeichnis. Fachinformation für LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Internet]. Zitiert am: 23.08.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/0225172023>.
29. Dirschka T, Gupta G, Micali G, Stockfleth E, Basset-Seguín N, Del Marmol V, et al. Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(5):431-42.
30. Jorizzo JL, Markowitz O, Lebwohl MG, Bourcier M, Kulp J, Meng TC, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter, efficacy and safety study of 3.75% imiquimod cream following cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(9):1101-8.

31. Gutzmer R, Wiegand S, Kölbl Ö, Wermker K, Heppt M, Berking C. Actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma— treatment options. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 616–26. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0616.
32. Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC, Hertl M, Ruzicka T. Braun- Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012, Kapitel 105 Melanom, Seite 1710-1726.
33. Zanetti R, Franceschi S, Rosso S, Colonna S, Bidoli E. Cutaneous melanoma and sunburns in childhood in a southern European population. *European Journal of Cancer*. 1992;28A(6-7):1172-6.
34. Deutsches Ärzteblatt. Schwarzer Hautkrebs: Hunderte Patienten aus Sachsen-Anhalt in Kliniken behandelt [Internet]. Letzte Aktualisierung: 13.08.2022. Zitiert am 22.08.2022. URL: <https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=1&nid=97086&s=hautkrebsscreening>. 2018.
35. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD004835.
36. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19(16):3622-34.
37. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion 2.1, 2021, AWMF Registernummer: 032/052OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hautkrebs-praevention/> (abgerufen am: 27.04.2023).
38. Hauschild A, Eiling S, Lischner S, Haacke TC, Christophers E. Safety margins in the excision of primary malignant melanoma. Proposals based on controlled clinical trials. *Hautarzt*. 2001;52(11):1003-10.
39. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2452-9.
40. Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, et al. Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: an analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res*. 2010;20(4):330-7.
41. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/024OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> (abgerufen am: 28.04.2023).
42. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399(10336):1718-29.
43. Long GV, Luke JJ, Khattak MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(11):1378-88.

Literaturverzeichnis

44. National Library of Medicine. Effectiveness Study of Nivolumab Compared to Placebo in Prevention of Recurrent Melanoma After Complete Resection of Stage IIB/ C Melanoma (CheckMate76K) [Internet]. Zitiert am 24.08.2023. URL:<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04099251?tab=results>. 2023.
45. Berking CGR. Kutanes Melanom – Wichtige Studien 22/23. Journal Onkologie. 2023.
46. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2018;378(19):1789-801.
47. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017;377(19):1824-35.
48. Journal Onkologie. Melanom: Zulassung für Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung [Internet]. Letzte Aktualisierung: 31.08.2023. Zitiert am 22.10.2023. URL: <https://www.journalonko.de/news/lesen/melanom-zulassung-nivolumab-adjuvant-monotherapie>. 2023.
49. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med. 2017;377(19):1813-23.
50. Livingstone E, Zimmer L, Hassel JC, Fluck M, Eigentler TK, Loquai C, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet. 2022;400(10358):1117-29.
51. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2022;40(2):127-37.
52. Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J, Bahr O, Eigentler TK, Grimm MO, et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. Cancer Treat Rev. 2017;57:36-49.
53. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutierrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022;386(1):24-34.
54. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015;373(1):23-34.
55. Anforth RM, Carlos GR, Scolyer RA, Chou S, Fernandez-Penas P. Eruptive naevi in a patient treated with LGX818 for BRAF mutant metastatic melanoma. Melanoma Res. 2015;25(1):91-4.
56. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 2014;371(20):1877-88.
57. Deutsches Ärzteblatt. Malignes Melanom: Onkolytische Viren als Therapie [Internet]. Letzte Aktualisierung: 07.10.2016. Zitiert am 31.12.2022. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/182800/Malignes-Melanom-Onkolytische-Viren-als-Therapie>. 2016.
58. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2015;33(25):2780-8.

Literaturverzeichnis

59. Deutsche Krebsgesellschaft. Hautkrebs [Internet]. Letzte Aktualisierung: 06.01.2015. Zitiert am 11.11.2020. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs.html>. 2020.
60. Robert Koch Institut. Krebs gesamt [Internet]. Zitiert am 17.02.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c00_97_krebs_gesamt.pdf?blob=publicationFile. 2016.
61. Robert Koch Institut. Malignes Melanom der Haut [Internet]. Zitiert am 10.11.2020. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_node.html. 2018.
62. Hubner J, Eisemann N, Brunssen A, Katalinic A. Skin cancer screening in Germany: review after ten years. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2018;61(12):1536-43.
63. Landeskrebsregister RLP. Auswertungen zum Hautkrebs ICD-10 C43, D03, C44 und D04. 2020.
64. Rudolph C, Schnoor M, Eisemann N, Katalinic A. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. Journal of the German Society of Dermatology. 2015;13(8):788-97.
65. Zentrum für Krebsregisterdaten und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Krebsarten [Internet]. Letzte Aktualisierung: 29.11.2021. Zitiert am 18.08.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html;jsessionid=EB492069E61BA98EECC9952530677B27.internet111. 2021.
66. Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R, et al. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. Journal of Investigative Dermatology. 2014;134(1):43-50.
67. Yang DD, Saliccioli JD, Marshall DC, Sheri A, Shalhoub J. Trends in malignant melanoma mortality in 31 countries from 1985 to 2015. British Journal of Dermatology. 2020;183(6):1056-64.
68. Hubner J, Hubner F, Terheyden P, Katalinic A. Turning point in skin cancer mortality : An analysis of the trend in Germany from 1998 to 2017. Hautarzt. 2019;70(12):989-92.
69. Datzmann T, Schoffer O, Meier F, Seidler A, Schmitt J. Are patients benefiting from participation in the German skin cancer screening programme? A large cohort study based on administrative data. British Journal of Dermatology. 2022;186:69-77.
70. Eisemann N, Jansen L, Castro FA, Chen T, Eberle A, Nennecke A, et al. Survival with nonmelanoma skin cancer in Germany. Br J Dermatol. 2016;174(4):778-85.
71. Becker J, Beer A, DeTemple V, Eigentler T, Flaig M, Gambichler T. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S2k-Leitlinie Merkelzellkarzinom - Update 2022, Langversion 9.1, 2021, AWMF Registernummer: 032 - 023, https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-023l_S2k_Merkelzellkarziom-MZK-MCC-neuroendokrines-Karzinom-der-Haut_2023-04.pdf (abgerufen am: 25.05.2023).
72. Diepgen TL, Drexler H, Schmitt J. Epidemiology of occupational skin cancer due to UV-irradiation. Hautarzt. 2012;63(10):769-77.
73. Bauer A, Diepgen TL, Drexler H, Fartasch M, John SM, Knuschke P, et al. DGUV. DGUV-Arbeitshilfe „Hautkrebs durch UV-Strahlung“ [Internet]. Letzte Aktualisierung: 25.09.2013. Zitiert am 22.08.2022. URL:

- https://www.dguv.de/medien/inhalt/versicherung/berufskrankheiten/hauterkrankungen/hautkrebs/dguv_arbeitshilfe_hautkrebs.pdf. 2013.
74. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2011;164(2):291-307.
75. Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft. Flyer Hautkrebs als Berufskrankheit. 2019;Abruf-Nr. 702.2.
76. Deutsches Ärzteblatt. Berufskrankheit Hautkrebs: Ärzte halten mehr Prävention für notwendig [Internet]. Letzte Aktualisierung: 04.09.2022. Zitiert am 18.08.2022. URL: <https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=1&nid=105729&s=hautkrebscreening>. 2019.
77. Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. UV-Schutz: Gefahr erkannt, aber nicht gebannt [Internet]. Letzte Aktualisierung: 11.08.2020. Zitiert am 11.11.2022. URL: <https://www.bvdd.de/aktuelles-presse/newsroom/hautarztnews/details/gefahr-erkannt-aber-nicht-gebannt/>. 2020.
78. Ulrich C, Jurgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*. 2009;161 Suppl 3:78-84.
79. Madeleine MM, Patel NS, Plasmeijer EI, Engels EA, Bouwes Bavinck JN, Toland AE, et al. Epidemiology of keratinocyte carcinomas after organ transplantation. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1208-16.
80. Nadhan KS, Larijani M, Abbott J, Doyle AM, Linfante AW, Chung CL. Prevalence and Types of Genital Lesions in Organ Transplant Recipients. *JAMA Dermatology*. 2018;154(3):323-9.
81. Leinmüller R. Deutsches Ärzteblatt. Hautkrebs bei Immunsuppression: Verdächtige Läsionen im Genitalbereich sollten inspiziert oder biopsiert werden [Internet]. Zitiert am: 22.02.2021. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/199061/Hautkrebs-bei-Immunsuppression-Verdaechtige-Laesionen-im-Genitalbereich-sollten-inspiziert-oder-biopsiert-werden>. 2018.
82. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol*. 2000;143(3):513-9.
83. Deutsche Gesellschaft für Nährstoffmedizin und Prävention e.V. Definition der Präventionsmedizin [Internet]. Zitiert am 14.02.2021. URL: <https://www.dgnp.de/wir-ueber-uns/definition-der-praeventionsmedizin.html>2021.
84. Anders MP, Baumann E, Breitbart EW. Prevention of skin cancer: considerations on strategic communication. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014;57(3):343-50.
85. Melia J, Pendry L, Eiser JR, Harland C, Moss S. Evaluation of primary prevention initiatives for skin cancer: a review from a UK perspective. *Br J Dermatol*. 2000;143(4):701-8.
86. Sinclair C, Foley P. Skin cancer prevention in Australia. *British Journal of Dermatology*. 2009;161 Suppl 3:116-23.
87. SunSmart. About SunSmart [Internet]. Zitiert am 22.02.2021. URL: <https://www.sunsmart.com.au/about-sunsmart>. 2021.

Literaturverzeichnis

88. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention. Rette deine Haut!-Hintergründe zu Sonne, Strahlung und Solarien [Internet]. Zitiert am 12.02.2021. URL: <https://www.unsererahaut.de/de/>. 2021.
89. Krenselt M, Schafer I, Zander N, Augustin M. Primary prevention in the context of skin cancer screening. *Hautarzt*. 2019;70(6):432-7.
90. Falk M, Anderson C. Prevention of skin cancer in primary healthcare: an evaluation of three different prevention effort levels and the applicability of a phototest. *European Journal of General Practice*. 2008;14(2):68-75.
91. Kasparian NA, McLoone JK, Meiser B. Skin cancer-related prevention and screening behaviors: a review of the literature. *Journal of Behavioral Medicine*. 2009;32(5):406-28.
92. Ärzteblatt D. Hautkrebsscreening in Deutschland. 2015.
93. Hess R. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Hautkrebs-Screening [Internet]. Zitiert am 25.05.2023- URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-482/2007-11-15-KFU-Hautkrebsscreening_TrG.pdf2007.
94. Girgis A, Clarke P, Burton RC, Sanson-Fisher RW. Screening for melanoma by primary health care physicians: a cost-effectiveness analysis. *J Med Screen*. 1996;3(1):47-53.
95. Gemeinsamer Bundesausschuss. Abschlussbericht zur Phase III („Pilotphase“) des Projektes „Weiterentwicklung der Hautkrebsfrüherkennung im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU) als Vorbereitung für die flächendeckende Einführung“. 2004.
96. Deutsches Ärzteblatt. Mittels Selbstbeobachtung und Hautkrebsscreening Melanome früh entdecken [Internet]. Zitiert am 22.08.2022. URL: <https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=1&nid=54634&s=hautkrebsscreening>. 2013.
97. Deutsches Ärzteblatt. Hautkrebsfrüherkennung ab 18 Jahren gefordert [Internet]. Letzte Aktualisierung: 27.08.2018. Zitiert am 22.08.2022. URL: <https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=1&nid=97409&s=hautkrebsscreening>. 2018.
98. Techniker Krankenkasse. Übernimmt die TK die Kosten für das Hautkrebsscreening? [Internet]. Zitiert am 27.10.2020. URL: <https://www.tk.de/techniker/leistungen-und-mitgliedschaft/informationen-versicherte/leistungen/weitere-leistungen/praevention/frueherkennungsuntersuchungen-erwachsene/kostenuebernahme-hautkrebsscreening-2007966>. 2020.
99. AOK Hessen. Krebsvorsorge: Das leistet die AOK [Internet]. Zitiert am 28.10.2020. URL: <https://www.aok.de/pk/hessen/inhalt/hautkrebs-screening-ab-dem-18-lebensjahr/>. 2020.
100. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(2):201-11.
101. Eisemann N, Waldmann A, Hollecsek B, Katalinic A. Observed and expected mortality in the German skin cancer screening pilot project SCREEN. *Journal of Medical Screening*. 2018;25(3):166-8.
102. Deutsches Ärzteblatt. Hautkrebsfrüherkennung senkt Sterblichkeit am malignen Melanom [Internet]. Zitiert am 11.11.2020. URL:

- <https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=1&nid=49273&s=hautkrebsscreening>. 2012.
103. Anders MP, Nolte S, Waldmann A, Capellaro M, Volkmer B, Greinert R, et al. The German SCREEN project- design and evaluation of the communication strategy. *European Journal of Public Health*. 2015;25(1):150-5.
104. Marx J, Bangemann M, Abeck D. Skin cancer screening in the general practice. *MMW Fortschri Med*. 2020;162(14):46-55.
105. Starker A, Saß AC. Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen. *Bundesgesundheitsblatt*. 2013;56:858–67.
106. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, Geller AC, Eisemann N, Greinert R, et al. Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer*. 2012;118(21):5395-402.
107. Eisemann N, Waldmann A, Katalinic A. Incidence of melanoma and changes in stage-specific incidence after implementation of skin cancer screening in Schleswig-Holstein. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014;57(1):77-83.
108. Boniol M, Autier P, Gandini S. Melanoma mortality following skin cancer screening in Germany. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008158.
109. ADP. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP) e.V. Dokumentation des Hautkrebsscreenings [Internet]. Zitiert am 04.09.2023. URL: <https://www.hautkrebsscreening.de/de/aerzte/untersuchung/dokumentation.php>. 2023.
110. ADP. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP) e.V. Meldung an die Krebsregister [Internet]. Zitiert am 04.09.2023. URL: <https://www.hautkrebsscreening.de/de/aerzte/untersuchung/krebsregistrierung.php>. 2023.
111. Brenner H. Mortality From Malignant Melanoma in an Era of Nationwide Skin Cancer Screening. *Deutsches Ärzteblatt* 2015;112(38):627-8.
112. Johansson M, Brodersen J, Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for reducing morbidity and mortality in malignant melanoma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(Issue 6. Art. No.: CD012352.).
113. Shellenberger R, Nabhan M, Kakaraparthi S. Melanoma screening: A plan for improving early detection. *Ann Med*. 2016;48(3):142-8.
114. Techniker Krankenkasse. Gefahr Hautkrebs: Nur jeder Fünfte geht zum Screening [Internet]. Zitiert am 27.10.2020. URL: <https://www.tk.de/presse/themen/arzneimittel/haut/hautkrebsscreening-2089134>. 2020.
115. Augustin M, Stadler R, Reusch M, Schafer I, Kornek T, Luger T. Skin cancer screening in Germany - perception by the public. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2012;10(1):42-9.
116. Anastasiadou Z, Schafer I, Siebert J, Gunther W, Reusch M, Augustin M. Participation and health care provision of statutory skin cancer screening in Germany - a secondary data analysis. *European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016;30(3):424-7.
117. *Deutsches Ärzteblatt*. Männer sind Vorsorgemuffel bei der Krebsfrüherkennung [Internet]. Letzte Aktualisierung: 30.10.2016. Zitiert am 22.08.2022. URL: <https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=1&nid=71159&s=hautkrebsscreening>. 2016.

Literaturverzeichnis

118. Eissing L, Schafer I, Stromer K, Kaufmann R, Enk A, Reusch M, et al. Perception of statutory skin cancer screening in the general population : Current findings on participation, knowledge and evaluation. *Hautarzt*. 2017;68(5):371-6.
119. Andrees V, Girbig G, Krensel M, Augustin M, Zander N. Access to statutory skin cancer screening : Organizational and regional factors in Germany. *Hautarzt*. 2020;71(1):39-45.
120. Gemeinsamer Bundesausschuss. Hautkrebsscreening- Zusammenfassende Dokumentation des Unterausschusses „Prävention“ des Gemeinsamen Bundesausschusses [Internet]. Letzte Aktualisierung: 31.03.2008. Zitiert am 22.08.2022. URL: http://www.kbv.de/media/sp/2008_03_31_Hautkrebsscreening_Bericht.pdf. 2008.
121. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e.V. (ADP). Hautkrebsscreening- Informieren und Vorbeugen [Internet]. Letzte Aktualisierung: 2016. Zitiert am 11.11.2020. URL: <https://www.youtube.com/watch?v=qjfe3dH1dQg>. 2016.
122. Deutsches Ärzteblatt. Hautkrebs: Neuer Kurzfilm soll Bevölkerung für das Screening sensibilisieren [Internet]. Letzte Aktualisierung: 2016. Zitiert am 22.08.2022. URL: <https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=16&aid=180518&s=hautkrebsscreening>. 2016.
123. Starker A, Buttman-Schweiger N, Krause L, Barnes B, Kraywinkel K, Holmberg C. Cancer screening in Germany: availability and participation. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018;61(12):1491-9.
124. Bundesausschuss. G. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme [Internet]. Zitiert am 25.08.2023. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3189/oKFE-RL-2023-05-12-iK-2023-07-07.pdf>. 2023.
125. Deutsches Ärzteblatt. Zahl der Hautkrebsdiagnosen deutlich angestiegen [Internet]. Letzte Aktualisierung: 04.02.2014. Zitiert am 11.11.2020. URL: <https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=1&nid=57478&s=hautkrebsscreening>. 2014.
126. Anders MP, Fengler S, Volkmer B, Greinert R, Breitbart EW. Nationwide skin cancer screening in Germany: Evaluation of the training program. *International Journal of Dermatology*. 2017;56(10):1046-51.
127. Augustin M, Anastasiadou Z, Schaarschmidt ML, Krensel M, Schafer I, Reusch M. Care for skin cancer in Germany : Provision and providers. *Hautarzt*. 2016;67(7):544-8.
128. Breitbart EW, Choudhury K, Anders MP, Volkmer B, Greinert R, Katalinic A, et al. Benefits and risks of skin cancer screening. *Oncology Research and Treatment*. 2014;37 Suppl 3:38-47.
129. Force USPST, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Ebell M, et al. Screening for Skin Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;316(4):429-35.
130. Deutsches Ärzteblatt. US-Leitlinie bezweifelt Nutzen des Hautkrebsscreenings mit deutscher Studie [Internet]. Letzte Aktualisierung: 28.07.2022. Zitiert am 11.11.2020. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/69774/US-Leitlinie-bezweifelt-Nutzen-des-Hautkrebs-Screenings-mit-deutscher-Studie>. 2016.

Literaturverzeichnis

131. Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The Rapid Rise in Cutaneous Melanoma Diagnoses. *N Engl J Med.* 2021;384(1):72-9.
132. Chenot JF, Schumacher B. Kein Nachweis, dass der Nutzen den Schaden überwiegt [Internet]. Letzte Aktualisierung: 14.05.2015. Zitiert am 22.08.2022. URL: <https://www.springermedizin.de/kein-nachweis-dass-der-nutzen-den-schaden-ueberwiegt/9294260?fulltextView=true&doi=10.1007%2Fs15006-015-3052-z>. *MMW-Fortschritte der Medizin* 2015.
133. Gutenberg Gesundheitsstudie. Informationen rund um die Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) [Internet]. Letzte Aktualisierung: 19.07.2022. Zitiert am 19.02.2022. URL: <http://www.gutenberg-gesundheitsstudie.de/ghs/informationen-zur-studie.html>. 2022.
134. Lampert T, Kroll LE, Müters S, Stolzenberg H. Messung des sozioökonomischen Status in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt.* 2013;56:631-6.
135. Lampert T, Kroll LE. Messung des sozioökonomischen Status in sozialepidemiologischen Studien. In: Richter M, Hurrelmann K (Hrsg.), *Gesundheitliche Ungleichheit - Theorien, Konzepte und Methoden*. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften, S. 297-319.2006.
136. Bundesagentur für Arbeit. Klassifikation der Berufe [Internet]. Zitiert am 14.03.2022. URL: https://www.arbeitsagentur.de/datei/Klassifikation-der-Berufe_ba017989.pdf. 2010.
137. Referentenentwurf der Bundesregierung. Zweite Verordnung zur Änderung der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge [Internet]. Zitiert am 01.03.2023. URL: https://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/Gesetze/Referentenentwuerfe/ref-zweite-verordnung-aenderung-verordnung-zur-arbeitsmedizinischen-vorsorge.pdf?__blob=publicationFile&v=2. . 2019.
138. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen [Internet]. Zitiert am 12.05.2022. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2022.pdf?__blob=publicationFile. 2022.
139. Sheridan R, Martin-Kerry J, Hudson J, Parker A, Bower P, Knapp P. Why do patients take part in research? An overview of systematic reviews of psychosocial barriers and facilitators. *Trials.* 2020;21(1):259.
140. Girbig G, Augustin M, Krensler M, Andrees V. Statutory skin cancer screening in Germany : Motivation and motives for participation versus nonparticipation. *Hautarzt.* 2021;72(11):953-62.
141. Trakatelli M, Barkitzi K, Apap C, Majewski S, De Vries E, group E. Skin cancer risk in outdoor workers: a European multicenter case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30 Suppl 3:5-11.
142. Hault K, Ronsch H, Beisert S, Knuschke P, Bauer A. Knowledge of outdoor workers on the effects of natural UV radiation and methods of protection against exposure. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30 Suppl 3:34-7.
143. Bormann JL, Vetos DA, Bahnson AB, Riswold KJ, Anderson SM. Skin Cancer Prevention and Screening Behaviors among Agricultural Workers: A Survey of the Attendees of the Sioux Falls Farm Show. *S D Med.* 2020;73(10):452-6.
144. Heigel betriebliche Gesundheitsförderung. Hautkrebsscreening [Internet]. Zitiert am 10.09.2023. URL: <https://www.heigel.com/hautscreening/leistungsuebersicht/>. 2023.

Literaturverzeichnis

145. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):991-1003.
146. Lonsdorf AS, Becker MR, Stockfleth E, Schakel K, Ulrich C. Primary and secondary prevention of skin cancer in organ transplant recipients. *Hautarzt.* 2010;61(3):195-206.
147. Ismail F, Mitchell L, Casabonne D, Gulati A, Newton R, Proby CM, et al. Specialist dermatology clinics for organ transplant recipients significantly improve compliance with photoprotection and levels of skin cancer awareness. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):916-25.
148. Moloney FJ, Almarzouqi E, O'Kelly P, Conlon P, Murphy GM. Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2005;141(8):978-82.
149. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancer in organ transplant recipients--where do we stand today? *Am J Transplant.* 2008;8(11):2192-8.
150. Zeeb H. Hautschulung für Organtransplantierte Kinder und Jugendliche (HIPPOlino) [Internet]. Zitiert am 31.08.2023. URL: <https://klinikum-bremerhaven.de/files/klinikum-bhv/download/kliniken-zentren/Hautklinik-HIPPOlino.pdf>. 2023.
151. Shah M, Zhu K, Palmer RC, Jatoi I, Shriver C, Wu H. Breast, colorectal, and skin cancer screening practices and family history of cancer in U.S. women. *J Womens Health (Larchmt).* 2007;16(4):526-34.
152. Uhlig A, Mei J, Baik I, Meyer C, Uhlig J. Screening utilization among cancer survivors: a meta-analysis. *J Public Health (Oxf).* 2018;40(1):129-37.
153. Cutler DM, Lleras-Muney A. Understanding differences in health behaviors by education. *J Health Econ.* 2010;29(1):1-28.
154. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017;542(7639):115-8.
155. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1836-42.
156. Weber N. Alles muss raus? Oder auch nicht: SPIEGEL Gruppe; 2023.
157. Augustin J, Kis A, Sorbe C, Schafer I, Augustin M. Epidemiology of skin cancer in the German population: impact of socioeconomic and geographic factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(11):1906-13.
158. Hille DM, Cancer Alliance Q. Differences in the incidence and mortality of melanoma between socioeconomic groups in the Australian state of Queensland: 2001-2016. *The Journal of Dermatology.* 2020;47(2):193-4.
159. Fessler B. Deutsche Apothekerzeitung. Unter Immunsuppression auf Hautveränderungen achten [Internet]. Zitiert am 05.03.2021. URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2011/daz-50-2011/unter-immunsuppression-auf-hautveraenderungen-achten>. 2011.
160. Reiter O, Voss VB, Fluss R, Boyce LM, DeFazio JL, Halpern AC, et al. Skin cancer risk among testicular germ-cell cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(7):1025-33.

Literaturverzeichnis

161. Manski D. Hodentumor (Keimzelltumoren): Ursachen und Pathologie [Internet]. Zitiert am 03.09.2023. URL: <https://www.urologielehrbuch.de/hodentumoren.html>. . 2023.
162. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2011;12(4):353-60.
163. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol.* 2000;136(8):1007-11.

Danksagung

12 Danksagung

Zum Ende meiner Dissertationsarbeit möchte ich mich bei allen bedanken, die zum erfolgreichen Durchführen dieses Projekts beigetragen haben.

Ich danke [REDACTED], meiner Doktormutter, die mir die Auswertung dieser spannenden Studie anvertraut hat und mir immer mit ihrem Rat und ihrer Expertise zur Seite stand.

Großer Dank geht außerdem an meine Betreuerin, [REDACTED], die mir das wissenschaftliche Arbeiten näherbrachte.

Außerdem bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der Gutenberg-Gesundheitsstudie. Ohne dieses hervorragende Team und die einzigartige Durchführung dieser doch sehr beeindruckenden Studie wären unsere Daten längst nicht so umfangreich. Besonderer Dank geht an der Stelle an meine direkten Ansprechpartnerinnen [REDACTED]

Herrn [REDACTED] und Herrn [REDACTED] danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Frau [REDACTED] vom Landeskrebsregister Rheinland-Pfalz danke ich für die Bereitstellung der Inzidenzwerte zu schwarzem und weißem Hautkrebs in Rheinland-Pfalz.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie, die mir den nötigen Rückhalt bot, diese Arbeit voranzubringen und die mir von Anfang an wichtige Werte für meinen persönlichen Werdegang und für meine spätere ärztliche Tätigkeit vermittelte.