

S3-Leitlinie

Prävention von Hautkrebs

Version 1.1 – April 2014

AWMF-Registernummer: 032/052OL

Leitlinie (Langversion)

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Leitlinie	7
1.1. Herausgeber	7
1.2. Federführende Fachgesellschaft.....	7
1.3. Finanzierung der Leitlinie	7
1.4. Kontakt.....	7
1.5. Zitierweise	7
1.6. Bisherige Änderungen an der Version 1	8
1.7. Besonderer Hinweis	8
1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	8
1.9. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	9
1.10. Autoren.....	10
1.10.1. Koordination und Projektteam.....	10
1.10.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	10
1.10.3. Patientenbeteiligung	13
1.10.4. Methodische Begleitung	14
1.11. Allgemeine Hinweise zu verwendeten Bezeichnungen	14
2. Einführung	15
2.1. Geltungsbereich und Zweck.....	15
2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung	15
2.1.2. Adressaten	16
2.2. Schnittstelle zur S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (AWMF– Nr. 032/024OL)	16
2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	17
2.4. Grundlagen der Methodik.....	18
2.4.1. Modifiziertes Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN	18
2.4.2. Schema der Empfehlungsgraduierung	19
2.4.3. Statements	19
2.4.4. Expertenkonsens (EK).....	19
2.4.5. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	20
2.5. Verwendete Abkürzungen	21

3. Status Quo Hautkrebs.....24

3.1.	Die Ätiologie von Hautkrebs	24
3.1.1.	Die Ursachen von Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom und malignem Melanom.....	24
3.1.2.	Der klinische Verlauf von BZK, PEK und MM unter Berücksichtigung der histopathologischen Einteilung und TNM-Klassifizierung (WHO Classification of tumors).....	32
3.2.	Inzidenz und Prävalenz von Hautkrebs	39
3.2.1.	Malignes Melanom	39
3.2.2.	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC)	44
3.2.3.	Auswirkungen eines Hautkrebsscreenings auf die Inzidenz.....	46
3.3.	Die individuelle, soziale und ökonomische Belastung durch Hautkrebs.....	51
3.3.1.	Einleitung	51
3.3.2.	Malignes Melanom	52
3.3.3.	Basalzellkarzinom	63
3.3.4.	Plattenepithelkarzinom	68
3.3.5.	Zusammenfassung und Ausblick	71
3.4.	Risikofaktoren von Hautkrebs.....	74
3.4.1.	Die konstitutionellen Risikofaktoren (phänotypische oder genotypische) von Hautkrebs...	74
3.4.2.	Die erworbenen Risikofaktoren von Hautkrebs	76
3.4.3.	Risikofaktoren für die UV-Exposition	81
3.4.4.	Weitere Risikofaktoren für Hautkrebs	84
3.4.5.	Absolute und relative Risiken	86

4. Primäre Prävention88

4.1.	Individuelle Verhaltensweisen.....	88
4.1.1.	Verhaltensweisen zur Risikominderung	88
4.1.2.	Verhaltensweisen für bestimmte Personengruppen.....	95
4.1.3.	Potenzielle Nebenwirkungen	98
4.2.	Maßnahmen der primären Prävention für die Bevölkerung	101
4.2.1.	Verhaltenspräventive Maßnahmen	101
4.2.2.	Verhältnispräventive Maßnahmen.....	109
4.2.3.	Nebenwirkungen von Primärpräventionsmaßnahmen.....	114

5. Sekundäre Prävention115

5.1.	Hautkrebsfrüherkennung.....	115
5.1.1.	Einleitung	115
5.1.2.	Maßnahmen zur Hautkrebsfrüherkennung.....	120

5.1.3.	Durchführung eines Hautkrebs-Screenings	124
5.1.4.	Screening von Risikopersonen	129
5.1.5.	Untersuchungsintervalle.....	131
5.1.6.	Welche negativen Folgen können mit welchem Screening verbunden sein?	132
5.2.	Screeningtest / Verdachtsdiagnostik.....	136
5.2.1.	Einleitung	136
5.2.2.	Screeningtest	137
5.2.3.	Anamnese und Selbstuntersuchung	140
5.2.4.	Verdachtsdiagnostik	141
5.3.	Bestätigungsdiagnostik	153
5.3.1.	Methoden der Bestätigungsdiagnostik	153
5.3.2.	Durchführung der Bestätigungsdiagnostik.....	154
5.3.3.	Die histopathologische Diagnostik	156
5.3.4.	Qualitätssicherung.....	158
5.4.	Arzt-Patienten-Kommunikation.....	160
5.4.1.	Aufbau des Arzt-Patienten-Gesprächs vor dem Screening	160
5.4.2.	Aufbau des Arzt-Patienten-Gesprächs nach dem Screening.....	163
5.4.3.	Aufbau des Arzt-Patienten-Gesprächs zur Befundmitteilung	165
5.5.	Implementierung und Qualitätssicherung des Hautkrebs-Screenings	167
5.5.1.	Aus-, Fort- und Weiterbildung	167
5.5.2.	Datendokumentation und -fluss	178
5.5.3.	Qualitätssicherung des Hautkrebs-Screenings.....	183
6.	Informieren der Bevölkerung / Öffentlichkeit	189
6.1.	Informieren der Bevölkerung / Öffentlichkeit	189
6.1.1.	Präambel	189
6.1.2.	Die „Informierte Entscheidung“ hinsichtlich der Teilnahme an einer Früherkennungsuntersuchung.....	190
6.1.3.	Zielgruppenansprache.....	192
6.1.4.	Darstellung von Informationen	199
6.1.5.	Evaluation des Kommunikationsprozesses und -erfolgs	204
7.	Qualitätsindikatoren.....	211
8.	Literatur	213

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der Schnittstelle zur S3-Leitlinie malignes Melanom (032/024OL)	17
Abbildung 2: Altersspezifische Melanom-Inzidenzraten im Jahr 2009 nach Geschlecht differenziert....	42
Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der Inzidenzraten im Saarland und Deutschland.....	43
Abbildung 4: Altersstandardisierte Melanominzidenz in Europa im Jahr 2008 (Weltstandard).....	43
Abbildung 5: Altersstandardisierte Melanomsterblichkeit in Europa im Jahr 2008 (Weltstandard).....	44
Abbildung 6: Altersspezifische Inzidenzraten des nicht-melanozytären Hautkrebses im Jahr 2009 nach Geschlecht differenziert	45
Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der Inzidenzraten im Saarland und Deutschland.....	46
Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz (EASR; Altersstandardisiert nach Europastandard) für das Maligne Melanom in Schleswig-Holstein (durchgezogene Linie) und Deutschland (gepunktete Linie) [169]	49
Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz (EASR; Altersstandardisiert nach Europastandard) für die nicht-melanotischen Hauttumore in Schleswig-Holstein (durchgezogene Linie) und Deutschland (gepunktete Linie) [169]	50
Abbildung 10: Ablauf einer Krebserkrankung bei effektivem Screening (Becker, 2002)	116
Abbildung 11: Schematische Darstellung eines multidisziplinären zweistufigen Ansatzes für eine bevölkerungsbezogene Früherkennung von Hautkrebs.....	128
Abbildung 12: Inhalte der ärztlichen Dokumentation von histopathologischen Untersuchungen.....	157

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der beteiligten Arbeitsgemeinschaften, Fachgesellschaften, Organisationen und Patientenvertretergruppen sowie der entsandten Mandatsträger	10
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder.....	13
Tabelle 3: Schema der modifizierten Evidenzklassifikation nach SIGN	18
Tabelle 4: verwendete Empfehlungsgrade	19
Tabelle 5: T- Kategorie von Hautkrebs	34
Tabelle 6: N- Kategorie von Hautkrebs	34
Tabelle 7: M- Kategorie von Hautkrebs	34
Tabelle 8: Klinische Stadien von Hautkrebs.....	35
Tabelle 9: T-Kategorie des Primärtumors beim malignen Melanom.....	36
Tabelle 10: N-Kategorie der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom	36
Tabelle 11: M-Kategorie der Fernmetastasen beim malignen Melanom	37
Tabelle 12: Stadieneinteilung des malignen Melanoms	38
Tabelle 13: Aktuelle Kennzahlen für das maligne Melanom in Deutschland	41
Tabelle 14: Aktuelle Kennzahlen für nicht-melanozytäre Hauttumoren in Deutschland.....	45
Tabelle 15: Altersstandardisierte Inzidenzraten des malignen Melanoms	48
Tabelle 16: Kosten der Therapieoptionen des malignen Melanoms.....	54
Tabelle 17: Direkte Kosten des malignen Melanoms	55
Tabelle 18: Kosten der Hospitalisierung bei malignem Melanom	56
Tabelle 19: Arbeitsunfähigkeitstage verursacht durch malignes Melanom	57
Tabelle 20: Eingeschlossene Literatur zur Lebensqualität beim malignen Melanom	61
Tabelle 21: Kosten der Therapieoptionen des Basalzellkarzinoms	64
Tabelle 22: Direkte Kosten des Basalzellkarzinoms	65
Tabelle 23: Kosten der Hospitalisierung bei nicht-melanozytären Hauttumoren	65
Tabelle 24: Eingeschlossene Literatur zu Lebensqualität bei Basalzellkarzinom	67
Tabelle 25: Kosten der Therapieoptionen des Plattenepithelkarzinoms.....	69
Tabelle 26: Direkte Kosten des PEK	70
Tabelle 27: Hauttypen (Gesetz zum Schutz vor nichtionisierender Strahlung) [224] [224] [224] [224] [224] [224] [224] [224] [224] [224]	76
Tabelle 28: Relative Risiken für das maligne Melanom (MM).....	80
Tabelle 29: Relative Risiken für das Auftreten von BZK, PEK und MM bei unterschiedlichen Sonnenexpositionen	82
Tabelle 30: Einfluss des UV-Expositionsmusters auf das relative Risiko für die Melanomentstehung....	83
Tabelle 31: Algorithmus zur „Informierten Entscheidung“	210

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e. V. (DKH)

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP)

ARBEITSGEMEINSCHAFT
DERMATOLOGISCHE
PRÄVENTION



stellvertretend für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) e.V. und die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) e.V.

c/o Prof. Dr. med. E.W. Breitbart

Sekretariat der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP)

Am Krankenhaus 1a

21641 Buxtehude

Tel: +49 4161 5547901

Fax: +49 4161 5547902

E-Mail: info@professor-breitbart.de

1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office des Leitlinienprogramm Onkologie

c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.

Kuno-Fischer-Straße 8

14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de

www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registernummer: 032/052OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am TT.MM.JJJJ)

1.6. Bisherige Änderungen an der Version 1

April 2014 Version 1.1: Redaktionelle Überarbeitung der Herausgeber und federführenden Fachgesellschaft, geringfügige Korrekturen von Hintergrundtexten, Level of Evidence 1 - - gestrichen (nicht in Quelle vorhanden und nicht relevant für diese Leitlinie), Spezifikation der Rolle des Scientific Advisory Boards (SAB) im Erstellungsprozess.

1.7. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Präventions-Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur primären und sekundären Prävention von Hautkrebs wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet.

Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe e.V. haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte

Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.9. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzfassung der Leitlinie
- Patientenleitlinie
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Evidenztabelle

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>)
- AWMF (www.leitlinien.net)
- Homepages der beteiligten Fachgesellschaften, z.B. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (www.unsererahaut.de, www.hautkrebs-screening.de)
- Deutsche Krebsgesellschaft (http://www.krebsgesellschaft.de/wub_1levidenzbasiert,120884.html)
- Deutsche Krebshilfe (<http://www.krebshilfe.de/>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms existiert eine eigene S3-Leitlinie innerhalb des Leitlinienprogramms Onkologie [1], welche ebenfalls über die Internetseiten des Leitlinienprogramms Onkologie und dessen Träger zugänglich ist.

1.10. Autoren

1.10.1. Koordination und Projektteam

Prof. Dr. med. E.W. Breitbart

Projektteam (in alphabetischer Reihenfolge):

Markus Anders (Januar 2013 – Oktober 2013)
 Marcus Capellaro (März 2010 – Februar 2011)
 Dr. Kohelia Choudhury (Mai 2013 – Oktober 2013)
 Friederike Erdmann (März 2010 – November 2011)
 Felix Greiner (März 2010 – März 2011)
 Dr. Rüdiger Greinert (März 2010 – Oktober 2013)
 Anna-Clara Mannheimer (Januar 2012 – Oktober 2013)
 Dr. Cathleen Muche-Borowski (März 2010 – März 2011)
 Dr. Sandra Nolte (März 2010 – Dezember 2010; Juni 2012 – Dezember 2012)
 Sonia Petrarca (März 2011 – Dezember 2012)
 Dr. Beate Volkmer (März 2010 – Oktober 2013)

1.10.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In Tabelle 1 sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

Tabelle 1: Übersicht der beteiligten Arbeitsgemeinschaften, Fachgesellschaften, Organisationen und Patientenvertretergruppen sowie der entsandten Mandatsträger

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH)	Prof. Dr. Christian Sander
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	Prof. Dr. Axel Hauschild (ausgeschieden), Prof. Dr. Carola Berking
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft (PSO)	Prof. Dr. Susanne Singer
Arbeitsgemeinschaft Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie (AHMO)	Prof. Dr. Jochen A. Werner (ausgeschieden), PD Dr. Andreas Gerstner
Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA)	Prof. Dr. Holger Mietz
Berufsverband der Deutschen Urologen (BDU)	Dr. Bernt Göckel-Beining
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)	Dr. Wolfgang Cremer
Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)	Dr. Herbert Grundhewer

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung und chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen (BAG Selbsthilfe)	Christiane Regensburger
Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)	Dr. Monika Asmuß
Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)	Prof. Dr. Erhard Bierhoff*
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale Onkologie (DAPO)	Annikatrin Rogge
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	PD Dr. Thomas Eigentler
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) - Primärprävention / Vitamin D	Prof. Dr. Jörg Reichrath
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Prof. Dr. Jean-François Chenot, Dr. Günther Egidi
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Prof. Dr. Hans Drexler
Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC)	Dr. Christoph Löser
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)	Prof. Dr. Andreas Stang
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Dr. Grit Mehlhorn
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (HNO)	Prof. Dr. Friedrich Bootz (ausgeschieden), PD Dr. Andreas Gerstner
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	Prof. Dr. Peter Höger
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)	Prof. Dr. Dr. Bernhard Frerich, Dr. Dr. Heidrun Schaaf (Vertreterin)
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	PD Dr. Christian Rose*
Deutsche Gesellschaft für Publizistik und Kommunikationswissenschaft (DGPuK)	Dr. Eva Baumann
Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP)	Prof. Dr. Alexander Katalinic, Dr. Annika Waldmann (Vertreterin)
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Prof. Dr. Jürgen Gschwend

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)	Prof. Dr. Rudolf F. Guthoff
Deutscher Hausärzteverband / Institut für hausärztliche Fortbildung (IhF)	Dr. Diethard Sturm, Dr. Manfred Diensberg (Vertreter)
Deutscher Psoriasis Bund	Hans-Detlev Kunz, Christiane Rose (ausgeschieden)
European Society for Skin Cancer Prevention (EUROSKIN)	Dr. Rüdiger Greinert
Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID)	Dr. Annika Waldmann
Selbsthilfegruppe Hautkrebs Buxtehude	Annegret Meyer, Martina Kiehl
Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte (VDBW)	Dr. Uwe Gerecke
Verein zur Förderung der Gesprächsführung im Gesundheitswesen	Dr. Carsten Schwarz
Zentrum für Medien- und Gesundheitskommunikation	Dr. Bettina Fromm (ausgeschieden)
* = gemeinschaftliche Mandatsträger für den Berufsverband und die Fachgesellschaft	

Die Aufteilung der Autoren zu den kapitelverantwortlichen Arbeitsgruppen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppen bzgl. Kapitel	Mitglieder der Arbeitsgruppen (AG-Leiter fett markiert)
Kapitel 3: Status Quo Hautkrebs	A. Waldmann , K. Beifus, E.W. Breitbart, R. Greinert, A. Katalinic, J. Köberlein-Neu, B. Volkmer
Kapitel 4: Primäre Prävention	M. Diensberg , M. Asmuß, H. Drexler, R. Greinert, H. Grundhewer, S.M. John, J. Reichrath, H. Siekmann, S. Singer, B. Volkmer
Kapitel 5.1: Sekundäre Prävention – Hautkrebsfrüherkennung	B. Göckel-Beining , J.-F. Chenot, W. Cremer, R. Greinert, A. Stang, B. Volkmer (unter wissenschaftlicher Beratung durch die internationalen Experten des Scientific Advisory Boards: J. Aitken, M. Boniol, J.-F. Doré, M. Elwood, S.W. Fletcher, R. Gallagher, S. Gandini, A. Geller, A.C. Halpern, R. Lucas, A.A. Marghoob, J. Schüz, C. Sinclair, M.A. Tucker, M. Weinstock)
Kapitel 5.2: Sekundäre Prävention – Screeningtest / Verdachtsdiagnostik	C. Berking , E.W. Breitbart, T. Eigentler, G. Mehlhorn, P. Mohr, D. Sturm
Kapitel 5.3: Sekundäre Prävention – Bestätigungsdiagnostik	C. Rose , E.W. Breitbart, T. Eigentler, A. Gerstner, C. Löser, C. Sander
Kapitel 5.4: Sekundäre Prävention – Arzt-Patienten-Kommunikation	C. Schwarz , M. Anders, M. Diensberg, G. Egidi, M. Kiehl, A. Meyer, H.-D. Kunz, A. Rogge, D. Sturm
Kapitel 5.5: Sekundäre Prävention – Implementierung und Qualitätssicherung des Hautkrebs-Screenings	A. Katalinic , M. Anders, E.W. Breitbart, M. Diensberg, H. Drexler, S.M. John, B. Löpker, H. Siekmann, D. Sturm
Kapitel 6: Informieren der Bevölkerung / Öffentlichkeit	E.W. Breitbart , M. Anders, E. Baumann, G. Egidi, M. Kiehl, A. Meyer, H.-D. Kunz, C. Schwarz, S. Singer
Kapitel 7: Qualitätsindikatoren	S. Wesselmann (DKG, Bereich Zertifizierung), M. Anders, E. Baumann, E.W. Breitbart, J.-F. Chenot, W. Cremer, M. Diensberg, M. Follmann, B. Göckel-Beining, H. Grundhewer, A. Katalinic, M. Klinkhammer-Schalke (ADT), D. Kunz, M. Nothacker (AWMF), A. Rogge, R. Stadler

1.10.3. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von mehreren Patientenvertretern erstellt. Als Patientenvertreter wurden Frau Annegret Meyer und Frau Martina Kiehl von der Selbsthilfegruppe Hautkrebs Buxtehude sowie Herr Hans-Detlev Kunz vom Deutschen Psoriasis Bund e. V. eingeladen. Frau Regensburger repräsentierte die Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung und chronischer

Erkrankung und ihren Angehörigen (BAG). Diese Vertreter waren als stimmberechtigte Mandatsträger in die Arbeitsgruppen zur Erstellung der S3-Leitlinie eingebunden.

1.10.4. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc, Office des Leitlinienprogramms Onkologie – Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
- Prof. Hans-Konrad Selbmann, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF).
- Dipl.-Soz.Wiss Thomas Langer (DKG), Office des Leitlinienprogramms Onkologie – Deutsche Krebsgesellschaft e. V.

Durch externe Auftragnehmer:

- Dr. med. Michaela Eikermann, Monika Becker, Thomas Jaschinski, Christoph Mosch; Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM), Universität Witten/Herdecke
- Dr. Barbara Buchberger MPH, Dr. Romy Heymann, Lehrstuhl für Medizinmanagement, Universität Duisburg-Essen.

1.11. Allgemeine Hinweise zu verwendeten Bezeichnungen

Geschlecht

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

Patient

Ebenso wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit häufiger die Bezeichnung Patient verwendet, obwohl die Zielgruppe dieser Leitlinie die allgemeine Bevölkerung ist. Diese ist in der Regel nicht (an Hautkrebs) erkrankt, so dass es sich nicht um „Patienten“ im eigentlichen Sinne handelt.

Hautkrebs

Unter *Hautkrebs* wird oft nur das maligne Melanom verstanden. Wenn in dieser Leitlinie von Hautkrebs die Rede ist, dann sind damit alle – insbesondere die drei häufigsten und nachfolgend genannten - malignen Hautkrebsentitäten gemeint:

- Malignes Melanom (MM),
- Basalzellkarzinom (BZK),
- Plattenepithelkarzinom (PEK).

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Durch die Entwicklung der S3-Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ soll die primäre und sekundäre Prävention von Hautkrebs dem aktuellen internationalen wissenschaftlichen Stand angepasst werden. Dabei soll die Leitlinie sowohl zu einer Verbesserung der Gesundheit als auch zu einer höheren Lebensqualität der Bevölkerung beitragen. Dieses Ziel soll vor allem durch eine Reduktion der Inzidenz, Morbidität und Mortalität von Hautkrebs erreicht werden.

Damit die S3-Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ dieses Ziel erreichen kann, wird im Kapitel 3 der hierfür notwendige aktuelle internationale wissenschaftliche und medizinische Status Quo zum Hautkrebs beschrieben. Diese Ausführungen sind die Basis für die Erarbeitung der nachfolgend aufgelisteten Fragestellungen und Empfehlungen. Konkret erhoffen sich die Autoren und Herausgeber der S3-Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ die breite Berücksichtigung der Empfehlungen zu folgenden Punkten:

- Primäre Prävention,
- Sekundäre Prävention,
- Screening / Screeningtest,
- Verdachtsdiagnostik,
- Bestätigungsdiagnostik,
- Arzt-Patienten-Kommunikation,
- Informieren der Bevölkerung,
- Implementierung des Screenings und Qualitätssicherung.

Dabei nimmt die S3-Leitlinie unter anderem zu folgenden Fragen Stellung:

- Welche Verhaltensweisen verringern das Risiko, an Hautkrebs zu erkranken?
- Welche Verhaltensweisen für bestimmte Personengruppen (z. B. Risikopersonen, Kinder / Jugendliche und Erwachsene) sind zu empfehlen?
- Welche verhaltenspräventiven Maßnahmen sind geeignet, um Wissen zu vermitteln und nachhaltig das Verhalten der Bevölkerung zu verändern?
- Gibt es effektive bevölkerungsbezogene und individuelle Maßnahmen zur Hautkrebsfrüherkennung?
- Wie sollte ein Screening durchgeführt werden?
- Welche Empfehlungen können für das Screening von Risikopersonen gegeben werden?
- Welche diagnostischen Maßnahmen gibt es?
- Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination der Maßnahmen) ist für ein Screening geeignet?
- Welche Methoden der Bestätigungsdiagnostik gibt es?
- Wie ist eine histopathologische Diagnostik durchzuführen?
- Wie ist ein Arzt-Patienten-Gespräch aufzubauen (Struktur) und welche Inhalte sollten in welcher Form vermittelt werden?

- Welche Informationen sind notwendig, damit der Bürger eine informierte Entscheidung für oder gegen die Teilnahme an einer Früherkennungsuntersuchung treffen kann?
- Welche fachlichen Voraussetzungen sind bei Ärzten & Assistenten erforderlich bzw. zu schaffen, um ein Screening durchführen zu können?

Die weiterführende Diagnostik sowie Therapie und Nachsorge von Hautkrebs werden in dieser Leitlinie nicht behandelt. Im Fall des malignen Melanoms sei hier auf die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ verwiesen [1].

2.1.2. Adressaten

Die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ richten sich an alle Ärzte und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Prävention und Früherkennung von Hautkrebs befasst sind. Darunter fallen niedergelassene, präventiv tätige Ärzte (Dermatologen, Allgemeinmediziner, praktische Ärzte, Ärzte ohne Gebietsbezeichnung, hausärztlich tätige Internisten, Gynäkologen, Urologen, Chirurgen, Pädiater, HNO-Ärzte, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, Histopathologen, Zahnmediziner) sowie Pflegekräfte und medizinische Fachangestellte (MFA). Weitere Adressaten sind medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände, Patientenvertretungen und Selbsthilfegruppen von Hautkrebs sowie Qualitätssicherungseinrichtungen und Institutionen auf Bundes- und Länderebene, wie zum Beispiel das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sowie die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID).

Schließlich richtet sich die S3-Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ an die allgemeine Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland. Zur direkten Ansprache der Bevölkerung wurde eine gesonderte evidenzbasierte Patientenleitlinie / Laienversion erstellt.

2.2. Schnittstelle zur S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (AWMF-Nr. 032/024OL)

Ursprünglich war eine Leitlinie „Hautkrebs“ geplant, welche die Bereiche Prävention bis Palliativmedizin umfassen sollte. In der Vorbereitungs- und Abstimmungsphase wurde jedoch beschlossen, aus pragmatischen Gründen wie Umfang und Machbarkeit, stattdessen zwei Leitlinien zu erstellen, welche über eine Schnittstellen-Gruppe verbunden sind.

Die Schnittstellengruppe bestand aus Prof. Dr. Breitbart (S3-Leitlinienkoordinator „Prävention von Hautkrebs“) sowie Prof. Dr. Garbe und Prof. Dr. Schadendorf (S3-Leitlinienkoordinatoren „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“). Bei den Abstimmungsprozessen der beiden Leitlinien waren die jeweiligen Vertreter der anderen Schnittstellengruppe, bzw. ihre Vertretungen, stets anwesend.

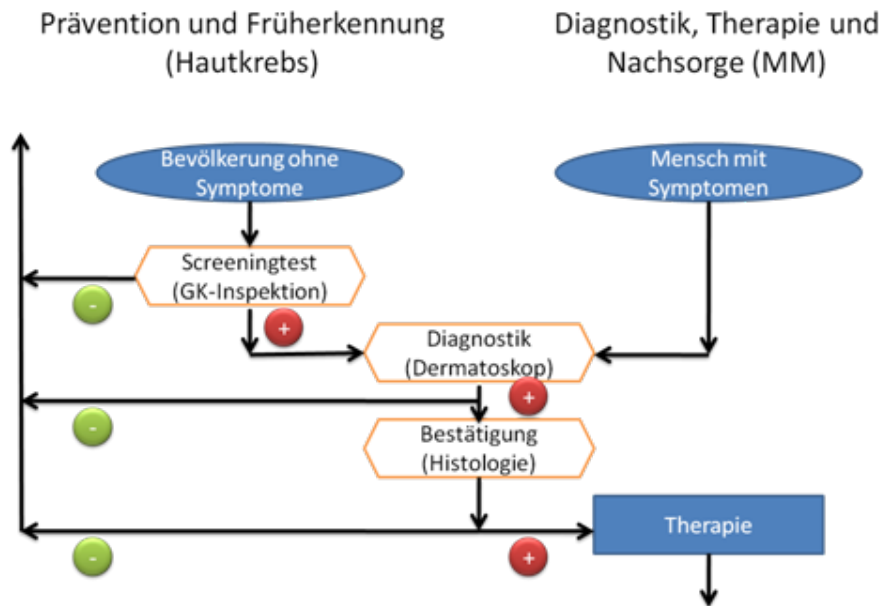


Abbildung 1: Übersicht der Schnittstelle zur S3-Leitlinie malignes Melanom (032/024OL)

2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie Prävention von Hautkrebs wird auf 5 Jahre geschätzt.

Um auch den neuesten Wissensstand auf dem Gebiet Prävention von Hautkrebs abbilden zu können, ist die Aktualisierung der S3-Leitlinie notwendig. Eine Überarbeitung wird fünf Jahre ab Fertigstellung der Nachrecherche, d.h. Juni 2017 erfolgen.

Bei dringendem Änderungsbedarf werden die Änderungen gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

c/o Prof. Dr. med. E.W. Breitbart
 Sekretariat der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP) e. V.
 Am Krankenhaus 1a
 21641 Buxtehude
 Tel: +49 4161 5547901
 Fax: +49 4161 5547902
 E-Mail: info@professor-breitbart.de

2.4. Grundlagen der Methodik

Eine ausführliche Beschreibung des methodischen Vorgehens findet sich im Leitlinienreport der S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs (www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html)

2.4.1. Modifiziertes Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie ein modifiziertes System (siehe Tabelle 3) auf der Grundlage des Systems des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>) verwendet. Im dargestellten System wurden Querschnittstudien zu diagnostischen Fragestellungen und Vorher-Nachher-Vergleiche auf der Ebene 2 ergänzt, da diese bisher dort nicht explizit aufgeführt sind.

Tabelle 3: Schema der modifizierten Evidenzklassifikation nach SIGN

Evidenzklasse	Beschreibung (Modifikationen kursiv)
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien (<i>inklusive Vorher-Nachher-Vergleiche</i>) oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien (<i>inklusive Vorher-Nachher-Vergleiche</i>) mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist oder <i>Qualitativ hochwertige Studie mit Querschnittsdesign zur Untersuchung der diagnostischen Güte mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen.</i>
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien (<i>inklusive Vorher-Nachher-Vergleiche</i>) mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist oder <i>Studie mit Querschnittsdesign zur Untersuchung der diagnostischen Güte mit moderatem Risiko systematischer Verzerrungen.</i>
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien (<i>inklusive Vorher-Nachher-Vergleiche</i>) mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist oder <i>Studie mit Querschnittsdesign zur Untersuchung der diagnostischen Güte mit hohem Risiko systematischer Verzerrungen.</i>
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien, <i>Studien mit Querschnittsdesign ohne Untersuchungen zur diagnostischen Güte.</i>

Evidenzklasse	Beschreibung (Modifikationen kursiv)
4	Expertenmeinung

2.4.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die OL-Methodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger nominaler Gruppenprozess durchgeführt.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe 2.4.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe 2.4.1) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 4), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 4: verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

2.4.3. Statements

Abgesehen von den Empfehlungen enthält die Leitlinie evidenz- oder konsensbasierte Statements. Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet. Die evidenzbasierten Statements sind ebenfalls mit der oben erläuterten modifizierten Evidenzgraduierung nach SIGN (siehe 2.4.1) versehen.

2.4.4. Expertenkonsens (EK)

Empfehlungen, die auf der Grundlage eines Expertenkonsens und nicht auf der Basis einer systematischen Suche oder einer Leitlinienadaptation beschlossen wurden, sind als solche mit der Graduierung „EK“ ausgewiesen. Symbole zur Darstellung der Empfehlungsstärke werden bei Expertenkonsens nicht aufgeführt. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier implizit aus der Ausdrucksweise im Satz (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 4.

2.4.5. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) aufgeführt. Die Interessenkonflikterklärungen wurden durch den Koordinator gesichtet und bewertet. Nach Prüfung durch den Koordinator der Leitlinie wurde keiner der angegebenen Interessenkonflikte als so kritisch eingestuft, dass sie eine Auswirkung auf die Mandate hätten.

Da die ADP, und hiermit vor allem der Leitlinienkoordinator Prof. Dr. Breitbart, seit den 1980er Jahren sowohl im Bereich der primären Prävention und der sekundären Prävention von Hautkrebs tätig ist und vor allem das SCREEN Projekt (SCREEN: Skin Cancer Research to Provide Evidence for Effectivness of Screening in Northern Germany) konzipiert, durchgeführt und ausgewertet hat [2], welches Grundlage für die Einführung des nationalen Hautkrebs-Screenings in Deutschland war, wurde vom Leitlinienprogramm Onkologie ein potentieller Interessenkonflikt gesehen. Aufgrund dessen wurde die Förderung des Leitlinienprojektes vorbehaltlich einer neutralen Bewertung der Leitlinie durch internationale Gutachter bewilligt.

Hierdurch sollte sichergestellt werden, dass die Evidenz zur Sekundärprävention unabhängig bewertet wurde. Um dieser Bewilligungsvoraussetzung bereits im Erstellungsprozess Rechnung zu tragen, wurden internationale Experten auf dem Gebiet der Hautkrebsprävention als externe Reviewer für das Kapitel zur Hautkrebsfrüherkennung der Leitlinie gewonnen. Diese Experten sind Mitglieder des im Jahr 2009 gegründete Scientific Advisory Board (SAB) for the Prevention of Skin Cancer (siehe Leitlinienreport) zu dem auch der Leitlinienkoordinator gehört [3], Darüber hinaus wurde die Neutralität der Evidenzbewertung durch die Beauftragung externer Institutionen gewährleistet (siehe Kapitel 5.2. im Leitlinienreport).

2.5. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ADP	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e. V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AK	Aktinische Keratose
ALM	Akrolentiginöses Melanom
ArbSchG	Gesetz über die Durchführung von Maßnahmen des Arbeitsschutzes zur Verbesserung der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes der Beschäftigten bei der Arbeit
AU	Arbeitsunfähigkeit
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BZK	Basalzellkarzinom
BER	Basen-Exzisionsreparatur
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BG ETEM	Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse
BKK	Betriebskrankenkasse
CI	Konfidenzintervall
CLSM	Konfokale Laserscanningmikroskopie
CPD	cis-syn-Cyclobutan-Pyrimidindimere
CRBC	CPD-retaining basal cells
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
DBD	DNA-Bindungs-Domäne
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.
DRG (G-DRG)	Diagnosis Related Groups (German Diagnosis Related Groups)
EASR	European Age Standardised Rate
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EIS	Elektrische Impedanz-Spektroskopie
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Erläuterung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HKA	Humankapital-Ansatz
HKS	Hautkrebs-Screening
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPV	Humanes Papillomvirus
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	International Classification of Diseases
ICNIRP	International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection
IG	Interventionsgruppe
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KFE	Krebsfrüherkennung
KG	Kontrollgruppe
KMN	kongenitale melanozytäre Nävi
LDH	Lactatdehydrogenase
LL	Leitlinie
LMM	Lentigo malignes Melanom
LOH	Verlust der Heterozygotität
LQ	Lebensqualität
LSF	Lichtschuttfaktor
MFA	Medizinische Fachangestellte/r
MM	Malignes Melanom
MPT	Multiphotonenlasertomographie
NBZK	Nevoides Basalzellkarzinom-Syndrom
NER	Nukleotid-Exzisionsreparatur
NiSG	Gesetz zum Schutz vor nichtionisierender Strahlung bei der Anwendung am Menschen
NKP	Nationaler Krebsplan
NM	Noduläres Melanom
NMSC	Nicht-melanozytärer Hautkrebs
NNE	Number needed to excise

Abkürzung	Erläuterung
NZN	Nävuszellnävus
OCT	Optische Kohärenztomographie
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OR	Odds Ratio
OStrV	Verordnung zum Schutz der Beschäftigten vor Gefährdungen durch künstliche optische Strahlung
PPV	Positive Predictive Value (positiver prädiktiver Wert)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
RR	Relatives Risiko
PEK	Plattenepithelkarzinom oder spinozelluläres Karzinom
SAB	Scientific Advisory Board
SCREEN	Skin Cancer Research to Provide Evidence for Effectiveness of Screening in Northern Germany
SHH-Gen	Sonic Hedgehog
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMO	Smoothened-Protein
SSE	Skin self-examination (Selbstuntersuchung der Haut)
SSK	Strahlenschutzkommission
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
TNM-Klassifikation	Stadieneinteilung maligner Tumoren (Tumor, Lymphknoten (Nodes), Metastasen)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UPF	Ultraviolet Protection Factor (UV-Schutzfaktor)
UV-Strahlung	Ultraviolette Strahlung
UVI	UV-Index
UVSV	Verordnung zum Schutz vor schädlichen Wirkungen künstlicher ultravioletter Strahlung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland

3. Status Quo Hautkrebs

3.1. Die Ätiologie von Hautkrebs

3.1.1. Die Ursachen von Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom und malignem Melanom

3.1.	Konsensbasiertes Statement
EK	UV-Strahlung gilt aufgrund der derzeitigen Erkenntnisse als der bedeutsamste Risikofaktor in der Ätiologie von Hautkrebs, auch wenn noch nicht alle Details der Induktion, Promotion und Progression von Hautkrebs beim Menschen geklärt sind.
	Konsensstärke: 96,2 %

R. Greinert, B. Volkmer

Im Jahr 2009 hat die International Agency for Research on Cancer (IARC) solare und künstliche ultraviolette Strahlung (UV-Strahlung), welche in Solarien eingesetzt wird, als Karzinogen der Klasse 1 („carcinogenic to humans“) eingruppiert [4]. Diese Kategorisierung erfolgte ohne Einschränkung auf spezifische Wellenlängenbereiche (UVA, UVB) aufgrund der nachgewiesenen epidemiologischen und grundlagenwissenschaftlichen Evidenz.

Grundlagen der biologischen Wirkung von UV-Strahlung

UV-Strahlung deckt den Bereich des elektromagnetischen Spektrums ab, der sich über den Wellenlängenbereich von 100-400 nm erstreckt. Historisch wird dieser Wellenlängenbereich in UVC- (100-200 nm), UVB- (200-315 nm) und UVA-Strahlung (315-400 nm) unterteilt [5]. Biologische Wirkung entfaltet die solare UV-Strahlung nur durch den UVB- bzw. UVA-Anteil, da UVC von molekularem Sauerstoff in der Stratosphäre der Erde absorbiert wird [5].

UV-Strahlung kann mit einer Vielzahl zellulärer Komponenten wechselwirken (hierzu zählen Membran-Lipide, Proteine, intrazelluläre photosensible Moleküle, wie z. B. Flavine oder Porphyrine) [6], vor allem aber durch die Absorption von UV-Photonen durch Nukleinsäuren [7].

UVB-Strahlung kann direkt vom DNA-Molekül absorbiert werden. Photochemische Prozesse führen dann zu Dimerisierungsreaktionen benachbarter Pyrimidine auf einem DNA-Strang (cis-syn-Cyclobutan-Pyrimidindimere (CPD), oder (6-4)-Pyrimidon Photoprodukte ((6-4)-PP)) [8].

UVB- und UVA-Strahlung können weiterhin über indirekte Reaktionswege, bei denen die Strahlungsenergie zunächst von photosensiblen Molekülen in der Zelle absorbiert wird, zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) beitragen. ROS können dann oxidative Basenschäden, wie das 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dG) in der DNA hervorrufen [8, 9]. Neuere Befunde zeigen, dass UVA-Strahlung jedoch auch in der Lage ist, CPDs in der DNA zu erzeugen [10-13].

DNA-Schäden, wie CPDs und 8-oxo-dG, können von effizienten zellulären Reparatursystemen entfernt werden (Nukleotid-Exzisionsreparatur (NER), Basen-Exzisionsreparatur (BER)). Sind diese Reparaturwege defekt oder defizient (wie z. B. die NER bei Xeroderma-Pigmentosum-Patienten, die ein stark erhöhtes Hautkrebsrisiko aufweisen), kann es zum Auftreten von Mutationen im Genom kommen. CPDs führen hierbei hauptsächlich zu C→T bzw. CC→TT Mutationen, die als „UV-signature mutations“ bekannt sind, während UVA-induzierte oxidative Basenschäden zu weniger signifikanten G-T „fingerprint“ Mutationen führen können. Im Allgemeinen werden zwei Modelle für die UV-induzierte Mutagenese vorgeschlagen, welche das hauptsächliche Auftreten von C-T Mutationen in UV-bestrahlten Zellen erklären. Ein Reaktionsweg involviert einen fehlerbehafteten Läsions-Bypass unter Mitwirkung von Transläsions-Polymerasen (pol ζ , pol κ) [14, 15]. Im anderen Reaktionsweg kommt es zunächst zur Desaminierung von (methylierten) CPDs, welcher dann ein fehlerfreier Läsions-Bypass durch pol η nachgeschaltet ist [15-18].

Das Studium von Mutationsprofilen in Hauttumoren, besonders solchen, die bei XP-Patienten auftreten, hat es in der Vergangenheit erlaubt, die Bedeutung von UV-induzierten Bipyrimidin-Photoprodukten und oxidativem DNA-Schaden für die Hautkrebs-Entstehung zu belegen. Darüber hinaus konnten Gene identifiziert werden, deren UV-abhängige Mutationen elementare zelluläre Reaktionswege beeinflussen, welche mit Entstehung und Progression von Basalzellkarzinomen (BZK), Plattenepithelkarzinomen (spinozellulären Karzinomen) und malignem Melanomen (MM) in Zusammenhang stehen.

Der Zusammenhang zwischen UV-Strahlung und Entstehung von Hautkrebsarten ist in vielen epidemiologischen Untersuchungen, in Tierexperimenten sowie in einer Vielzahl grundlagenexperimenteller Arbeiten nachgewiesen [7]. Neue Studien im Bereich der Sequenzierung menschlicher Tumorgenome belegen den Zusammenhang zwischen UV-induzierten DNA-Schäden und MM zusätzlich auf der molekulargenetischen Ebene. So konnten Pleasance et al. (2010) zeigen, dass die Mutationen, welche bei der Sequenzierung eines Melanomgenoms gefunden wurden, zum überwiegenden Teil zu den UV-Signaturen gehörten [19].

Basalzellkarzinom (BZK)

Das Basalzellkarzinom (BZK) stellt den weltweit häufigsten Hautkrebs dar. Er entwickelt sich unter anderem auf sog. „Sonnenterrassen“, wie z. B. der Nase und der Stirn. Aus diesem Grund wurde zunächst angenommen wurde, dass sein Auftreten von der kumulativen UV-Dosis abhängt. Eine nicht zu unterschätzende Zahl von BZK tritt aber auch an „sonnengeschützten“ Körperpartien, z. B. dem Oberkörper, auf. Man geht in neuerer Zeit davon aus, dass auch für das BZK, ähnlich wie beim MM, intermittierende UV-Expositionen, wie Sonnenbrände in der Kindheit und Jugend (mit-)verantwortlich sind [20-27].

Intensive weltweite Forschungsergebnisse weisen mittlerweile zudem auf eine bedeutende genetische Determinierung für die Entwicklung des BZK hin. So konnte gezeigt werden, dass Patienten, die am naevoiden Basalzellkarzinom-Syndrom (NBZK) leiden und oft schon im frühen Alter multiple BZK entwickeln [28, 29], häufig Verluste von Chromosom 9q aufweisen. Diese Befunde führten zur Identifikation der Lokalisation eines möglichen Tumorsuppressor-Gens in der Region 9q22-q32, dem PTCH-Gen [30-32]. Sie führten darüber hinaus zur weiteren Charakterisierung des wichtigen Sonic-Hedgehog-Patched-Smoothed Reaktionsweges, von dem berichtet wird, dass er in bis zu 100 % aller sporadisch auftretenden BZKs gestört ist [33].

In der Haut ist eine vom Sonic Hedgehog (SHH)-Gen abhängige Signalkette in Haarfollikel-Wachstum und Morphogenese involviert. Das vom PTCH-Gen codierte Proteinprodukt, PATCHED1, dient als Zelloberflächen-Rezeptor für das abgesonderte Signalmolekül SHH. Beim Fehlen von SHH inhibiert Patched1 das Smoothened-Protein (SMO), einen G-Protein gekoppelten Rezeptor. Nach Bindung von SHH an PATCHED1 wird SMO freigesetzt und initiiert eine Signaltransduktions-Kette, welche die Aktivierung des Transkriptionsfaktors Gli bewirkt. Eine Fehlregulation des Hedgehog-Patched-Smoothened-Reaktionsweges kann durch Funktionsverlust von PTCH oder erhöhte Expression von SMO entstehen. Sie führen zu einer erhöhten Konzentration des Transkriptionsfaktors Gli und induzieren als Konsequenz durch die Hemmung von Zellzyklusarrest und Differenzierung [34] Haarfollikel assoziierte BZK [35-38]. Im Mausmodell konnte nachgewiesen werden, dass Störungen des SHH-PTCH-SMO-Reaktionsweges in den Stammzellen des Haarfollikels für die Entstehung des BZK verantwortlich sind [39, 40]. Mutationen in PTCH oder SMO wurden in der Mehrzahl aller sporadischer BZK gefunden [41-44].

UV-spezifische „signature-mutations“ (C→T, Transitions-Mutationen) wurden in den p53-, PTCH- und smoothened-Genen gefunden [35, 44-52]. Dieser Befund muss als ein weiteres wichtiges Indiz für die Bedeutung einer UV-Exposition für die Entwicklung des BZK gewertet werden. UV-induzierte p53-Mutationen in Zellen der Haut akkumulieren in „hot spots“, die sich von denen in internen Tumoren unterscheiden. Es gibt Hinweise, dass UV-spezifische Mutationen des p53-Gens spezifisch für das BZK sein könnten [53].

Eine Vielzahl von Arbeiten weist in letzter Zeit darauf hin, dass den Stammzellen in der „bulge-region“ des Haarfollikels bzw. den interfollikulären epidermalen Stammzellen für die Entwicklung nicht-melanozytärer Hautkrebsarten (NMSC, d. h. BZK, Plattenepithelkarzinom) große Bedeutung zukommt. Da Stammzellen und ihre Differenzierung bzw. neoplastische Transformation in essentieller Weise von der Regulation durch ihre Mikro-Umgebung abhängen, kommt interzellulärer Kommunikation und deren Signal-vermittelnden Reaktionswegen eine große Bedeutung zu. Hier sind in Tiermodellen und in-vitro-Untersuchungen (auch an menschlichen Hautzellen), im Zusammenhang mit BZK und Plattenepithelkarzinom, vor allem die WNT-, SHH, NOTCH- und EGFR-Signalübertragungswege hervorzuheben (s. Review [54]).

Neben den oben beschriebenen Veränderungen im Hedgehog-Patched-Smoothened-Reaktionsweg fällt bei der BZK-Genetik auf, dass nur wenige numerische Chromosomen-Aberrationen in den Tumorzellen nachgewiesen werden können [55]. Jedoch zeichnen sich BZK durch eine ausgeprägte intra-tumorale Heterogenität aus. In einer zytogenetischen Analyse von 44 BZK wurden in 21 Tumoren genetisch nicht verwandte Subklone und nur in 10 Tumoren genetisch verwandte Subklone gefunden [56]. Die Autoren folgern daraus, dass eine große Zahl von BZK multiklonalen Ursprungs ist. Sie konnten weiterhin zeigen, dass ein größerer Anteil von BZK durch den Gewinn an Chromosomen 18, X, 7 und 9 gekennzeichnet war und dass chromosomale Verluste häufig die distalen Bereiche der Chromosomen 6q, 13q, 4q, 1q, 8q und 9p betrafen [56].

Plattenepithelkarzinom (PEK)

Das Plattenepithelkarzinom (PEK) hat als einziger Hautkrebs eine bekannte Vorstufe: die aktinische Keratose (AK, auch unter dem Begriff solare Keratose geführt). Die AK stellt eine diskrete, intraepidermale Läsion dar, welche auf chronisch Sonnen-(UV)-exponierten Arealen – wie Gesicht, Kopfhaut, Lippen, Unterarmen und Händen – bei

hellhäutigen Menschen mittleren und höheren Alters auftritt. Kumulative UV-Exposition durch die Sonne wird als Hauptgrund für das Auftreten der AK angesehen [57, 58]. Die Inzidenz der AK nimmt daher mit zunehmendem Alter zu.

Die AK stellt eine Vorstufe des Plattenepithelkarzinoms dar [59]. In der Literatur finden sich Konversions-Wahrscheinlichkeiten, d.h. Übergangswahrscheinlichkeiten von AKs in invasive Plattenepithelkarzinome, in einem Bereich von <1 % bis zu 16 % [60-63]. Im Einzelfall wurden sogar bis zu 70 % angegeben [64]. In einer neueren Arbeit von Criscione et al. (2009), die prospektiv angelegt war und mehr als 6.000 Personen mit aktinischer Keratose einschloss, wird die Übergangswahrscheinlichkeit AK in Plattenepithelkarzinom mit nur 0,06 % angegeben. Allerdings waren sechs Jahre nach Erstdiagnose einer aktinischen Keratose alle auftretenden Plattenepithelkarzinome auf Basis einer AK entstanden [65]. Das Vorhandensein multipler aktinischer Keratosen über einen 10-Jahresabschnitt ist mit einem Lebenszeitrisiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms im Bereich von 6-10 % angegeben [60]. Die AK stellt als Merkmal einer erhöhten UV-Exposition einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung des PEK dar.

Das Risiko, an einem NMSC oder an einem MM zu erkranken, ist für Patienten mit AK sechs Mal größer als für solche ohne diese Läsion [66]. Die zugrunde liegenden Mechanismen für dieses erhöhte Hautkrebsrisiko sind derzeit jedoch nur unvollständig verstanden.

Weder ist für die AK hinreichend genau geklärt, wie hoch die Übergangswahrscheinlichkeit von AK in ein Plattenepithelkarzinom oder andere Hautkrebsentitäten ist (s.o.) [67, 68], noch existieren bis jetzt belastbare molekularbiologische oder molekulargenetische Befunde, die belegen könnten, welche genetischen Alterationen den Übergang AK in Plattenepithelkarzinom vorantreiben könnten [69, 70]. Allerdings werden Hinweise, die zu belegen scheinen, dass eine maligne Progression von AK in das Plattenepithelkarzinom stattfindet [71-73] von einigen Dermatologen und Dermato-Histopathologen in der Weise interpretiert, die AK per se als Plattenepithelkarzinom, welches sich auf eine epidermale Ausdehnung beschränkt (Carcinoma in-situ), einzustufen [72, 74-77] zu bezeichnen. Feldmann und Fleischer kommen jedoch in einer neueren Arbeit nach Sichtung der Datenlage in der Literatur zu der Einschätzung, dass „Presently there is insufficient evidence to support the concept that AK is frank Plattenepithelkarzinoma“ [68].

Aufgrund dieser unsicheren Kategorisierung besteht aktuell kein Anlass, die AK in die Gruppe der zu screenenden Hautkrebsentitäten in ein Hautkrebs-Screening aufzunehmen.

Für die Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms existiert ein relativ gut beschriebenes Modell, bei dem früh auftretende UV-spezifische Mutationen im p53-Gen in der Phase der Tumor-Initiation die Entstehung einer Vorstufe des Plattenepithelkarzinoms, der AK, begünstigen. Es wird angenommen, dass in der AK zunächst nur ein Allel des p53-Gens mutiert ist. Hierdurch wird die p53-abhängige Apoptose UV-geschädigter Zellen (sog. „sunburn cells“) eines Teils der Zellen verhindert. Da gleichzeitig „benachbarte“ Zellen eine normale Apoptose zeigen, haben p53-mutierte Zellen einen „Selektionsvorteil“ und können klonal zur AK expandieren. Mutiert in diesen Zellen das zweite p53-Allel in der Phase der Tumorpromotion, ist die p53-abhängige Zellzyklus-Checkpoint Funktion ausgeschaltet. Es kommt zum Auftreten unkontrollierten Zellwachstums und durch Induktion weiterer (eventuell UV-bedingter) Mutationen in anderen Genen (z. B. ras) in der Phase der Tumorprogression zur Bildung invasiver Plattenepithelkarzinome [78-80].

p53-Mutationen treten in der weißen Bevölkerung zu 75-80 % bei Patienten mit AK auf (30-40 % bei Japanern und Koreanern) [81] und in mehr als 90 % der Patienten mit in situ Plattenepithelkarzinom (also noch nicht-invasiv wachsenden Plattenepithelkarzinomen) [82]. Für letzteres und auch für die p53-Mutationen in der AK konnte gezeigt werden, dass sie hauptsächlich durch UV-induzierte Dimerisierungen benachbarter DNA-Pyrimidine verursacht werden und zu C-T und CC-TT Basen-Substitutionen (Tandem-Mutationen) führen [82], die als „UV-signature-mutation“ akzeptiert sind [83]. Diese Mutationen entstehen als Folge der Fehlreparatur/Fehlreplikation UVB- und UVA-induzierter DNA-Schäden, wie dem Cyclobutan-Pyrimidin-Dimer und dem Pyrimidin(6-4)Pyrimidon-Dimer [83-87]. Dies spricht eindeutig für die Beteiligung von UV-Strahlung in der Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms. Im p53-Gen treten diese Mutationen in bestimmten „mutation-hot-spots“ im Gen auf, die in Regionen angesiedelt sind, in denen eine enzymatische Reparatur der DNA-Schäden durch Nukleotid-Exzisions-Reparatur (NER) be- oder verhindert wird („repair cold-spots“) [88, 89].

Ein wegweisendes p53-abhängiges Modell für die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms wurde durch Untersuchungen an der haarlosen Maus und ihren Varianten, in denen die p53-DNA-Bindungs-Domäne (DBD) durch das homologe menschliche Segment ersetzt wurde (Hupki-Mouse), etabliert [90, 91]. UV-induzierte p53-Mutationen können in diesem Modell durch den Immun-Fluoreszenz-Nachweis klonaler „Zell-patches“ (bis zu mehreren tausend Zellen) in der Epidermis nachgewiesen werden. Der Ursprung dieser klonalen Expansion p53-mutierter Zellen könnte in der Induktion einzelner schwer UV-geschädigter, nicht-apoptotischer, persistierender „CPD-retaining basal cells“ (CRBC) gesehen werden, welche sowohl im Maus-Modell als auch in menschlicher Epidermis nachgewiesen wurden [92, 93]. Bei den CRBCs handelt es sich wahrscheinlich um interfollikuläre epidermale Stammzellen, deren UV-bedingte Schädigung für die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms verantwortlich gemacht wird [54, 82, 94]. Interfollikuläre epidermale Stammzellen, deren Charakterisierung und mögliche Isolierung im Augenblick noch am besten für die Epidermis der Maus beschrieben wird, zeichnen sich dadurch aus, dass sie nur selten proliferieren und daher UV-gesetzte DNA-Schäden akkumulieren („label-retaining cells“, wie z. B. CRBCs) [54, 95, 96]. Epidermale Stammzellen stellen damit das „geeignete“ Target für die karzinogene Wirkung von UV-Strahlung dar, da sie darüber hinaus durch ihre lange Verweildauer in der sich sonst kontinuierlich erneuernden Epidermis Mutationen akkumulieren können. Dies steht im Einklang mit frühen [97] und mit Hinblick auf den Hautkrebs neuen Modellen für die Krebsentstehung [54, 98, 99].

Im Einklang mit der Abhängigkeit des Plattenepithelkarzinoms von der kumulativen UV-Dosis und der mehrstufigen Natur der Plattenepithelkarzinom-Entstehung (s.o.) weist das Plattenepithelkarzinom, z. B. im Vergleich zum BZK, eine sehr viel größere karyotypische Komplexität und zytogenetisch belegte Heterogenität auf. Trotzdem konnten einige vermutlich Plattenepithelkarzinom-spezifische Chromosomenaberrationen im Plattenepithelkarzinom detektiert werden. So konnte gezeigt werden, dass im Plattenepithelkarzinom der Verlust der Heterozygotität (LOH) eines „9q-markers“ häufig auftritt [100, 101]. Darüber hinaus scheinen LOHs in 3p, 13p, 17p und 17q für das Plattenepithelkarzinom und seine Vorstufe, die AK, spezifisch zu sein [102]. Unter Nutzung der multiplex Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (m-FISH) konnte weiterhin gezeigt werden, dass komplexe Chromosomen-Translokationen in Zell-Linien, die aus Plattenepithelkarzinoms gewonnen wurden, vermehrt auftreten [103], was auf eine besondere Bedeutung genetischer Instabilität in der Entwicklung des Plattenepithelkarzinoms hinweist. In diesem Zusammenhang ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass UVA-Strahlung in der

Lage ist, über die Induktion von reaktiven Sauerstoffspezies DNA-Doppelstrangbrüche zu induzieren, welche als notwendige Vorläufer-Läsion für die Entstehung von Chromosomenaberrationen bekannt sind [104, 105].

Malignes Melanom (MM)

Es gibt zahlreiche eindeutige Hinweise, dass das maligne Melanom (MM) aufgrund intermittierender UV-Exposition und schwerer Sonnenbrände in der Kindheit und Jugend auftritt [20, 106]. MMs treten sehr häufig bei hellhäutigen Individuen mit roten oder blonden Haaren auf (Hauttyp I), die zu Sommersprossenbildung neigen, nicht bräunen und sehr leicht einen Sonnenbrand erleiden (vgl. a. Risikofaktoren 3.4). Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Risiko ein MM zu entwickeln und spezifischen Mutationen im Melanocortin-1-Rezeptor [107, 108]. Dieser Rezeptor ist dafür verantwortlich, welcher Typ des Melanins in den Melanozyten nach UV-Exposition gebildet wird. Es besteht die Hypothese, dass Individuen mit solchen Rezeptor-Mutationen nicht in der Lage sind, das photoprotektive Eumelanin zu bilden, und dass sie anstelle dessen das photosensibilisierende, und daher potentiell mutagene, Pheomelanin produzieren [109].

Für das MM gibt es starke Hinweise, dass es autosomal dominant vererbbar ist, da 5-12 % der erkrankten Patienten einen oder mehrere Verwandte 1. Grades aufweisen, die ebenfalls am MM erkrankt sind. Bei diesen Individuen mit familiärem Melanom tritt der Krebs früh auf. Er wird häufig von multiplen anderen (Haut-) Tumoren begleitet [110-114]. Die genetische Analyse von Familien mit hoher Melanom-Inzidenz führte zur Identifizierung von Suszeptibilitätsgenen wie dem Cyclin-abhängigen Kinase Inhibitor CDKN2A(p16INK4A) und den Genen für die Cyclin-abhängigen Kinasen CDK4 und CDK6. Es konnte gezeigt werden, dass p16INK4A, genetisch codiert auf dem Chromosomenabschnitt 9p21, in 25-40 % familiärer Melanome mutiert ist. Es gilt mittlerweile als gesichert, dass dieses Gen ein Prädispositions-Gen für das MM darstellt [115-117]. p16INK4A inhibiert die Progression von Zellen durch die G1-Phase des Zellzyklus, indem es die Bindung von Cyclin D1 an CDK4/6 unterdrückt. Dies ist für die Phosphorylierung des Retinoblastoma-Proteins notwendig, das den geregelten Übergang von Zellen aus der G1-Phase in die Replikation (S-Phase) steuert. Mutationen im INK4A-Gen, das den Inhibitor CDKN2A (p16) codiert, heben diese Regelung auf und führen zur unkontrollierten Zellteilung. Weiterhin konnten Keimzellmutationen und sporadische Mutationen im CDK4-Gen der Tumoren nachgewiesen werden, welche die Bindung von p16INK4A an CDK4 verhindern und somit die inhibitorische Funktion von p16INK4A aufheben [118].

Der INK4A-Lokus codiert ebenfalls für ein strukturell und funktionell unterschiedliches Protein, p14ARF, welches als weiterer Tumor-Suppressor wirkt [119]. p14ARF aktiviert den p53-Reaktionsweg infolge Onkogen-vermittelter Signale (wie z. B. durch c-Myc oder ras Onkogen) durch die Bindung an den p53-Negativ-Regulator Mdm2. Dadurch wird der Abbau von p53 verhindert und die Induktion von Zellzyklus-Arrest oder Apoptose möglich. Da gezeigt werden konnte, dass p14ARF in Zellen aus MM mutiert ist [120, 121] und vereinzelt Keimzell-Mutationen in Patienten mit MM gefunden wurden [122, 123], stellt p14ARF ebenfalls einen Kandidaten für ein Prädispositions-Gen des MMs dar. Neuere Untersuchungen zeigen, dass Mutationen im BRAF-Gen von großer Bedeutung für die Entstehung des MM sein können [124-129].

In Modellen zur Melanomprogression werden benigne Nävi (Muttermale) als mögliches Vorläufer-Stadium des MM angenommen [130-132]. Es wird vermutet, dass p16INK4A das Wachstum der Nävi kontrolliert und dass diese durch klonale Proliferation aus Melanozyten entstanden sind, die wahrscheinlich aufgrund zellulärer Seneszenz die

Proliferation einstellen [133-135]. Diese Wachstumsinhibition kann z. B. durch ras-Mutationen, die in einigen Formen von Nävi nachgewiesen wurden [136-139] aufgehoben werden. Hierzu können auch, wie neue Untersuchungen zeigen, Mutationen im BRAF-Gen beitragen [140-144]. Dies kann zur Bildung dysplastischer Nävi und nachfolgend zur radialen Wachstumsphase des MM führen [145]. Dazu werden in diesen Zellen Defizienzen in p16INK4A und im Retinoblastoma-Gen (RB) als notwendig angesehen. In einem nächsten Schritt entwickeln sich in einer vertikalen Wachstumsphase noduläre Melanome, die tief in die Dermis eindringen und schon zur Metastasierung fähig sind [146].

Die Anzahl in früher Kindheit (0-6 Jahre) erworbener, UV-induzierter, gutartiger Nävi ist ein bedeutender (wenn nicht der Haupt-) Risikofaktor für die Bildung von MM [106]. MMs entstehen nicht nur aus Nävi, sondern eine Vielzahl entsteht de-novo, d. h. Nävus-unabhängig [147], sodass der Risikomarker „Anzahl benigner Nävi“ zunächst nur als bedeutender Hinweis auf Pigmentierungsstörungen angesehen werden muss, der dann, in bislang noch nicht geklärter Weise, mit einer Risikoerhöhung für die Entwicklung eines MM einhergeht. Dies legt die Vermutung nahe, dass für die Bildung des MM, auch wenn für seine Initiation UV-Strahlung ursächlich ist, unterschiedliche Reaktionswege verantwortlich sein können. So konnten Maldonado et al. [148] durch eine Analyse von 115 Patienten mit invasivem MM nachweisen, dass BRAF-Mutationen weitaus häufiger in Melanomen auftreten, die an intermittierend Sonnen-exponierten Hautpartien entstehen. In MM auf chronisch exponierten Haut-Arealen traten diese nur sehr selten auf. Dies spricht dafür, dass unterschiedliche genetische Veränderungen für die Bildung des MM verantwortlich gemacht werden können.

Es gilt mittlerweile aber als akzeptiert, dass 50-60 % aller MM BRAF-Mutationen aufweisen, von denen 90 % zu Valin-Glutamat-Mutationen in Codon 600 führen (BRAFV600). Diese BRAF-Mutationen führen zu Kinase-Aktivierung im konstitutiven MAPK-Reaktionsweg [149]. Dabei führen Phosphorylierungen des Tumorsuppressors LKB1 (einer Serin/Threonin Proteinkinase) zu dessen negativer Regulierung, womit zur Proliferation von Melanomzellen und zur Schwächung der apoptotischen Antwort auf metabolischen Stress beigetragen wird [150-152].

Im Gegensatz zu Plattenepithelkarzinom und Basalzellkarzinom scheinen UV-induzierte Mutationen im p53-Gen von untergeordneter Bedeutung zu sein. Nur ca. 20 % maligner Melanome weisen p53-Mutationen auf [153]. Es gibt Hinweise, dass die Beteiligung von p53 an der Ätiologie des MMs komplex ist [154] und noch genauer aufgeklärt werden muss. Möglicherweise spielen andere Mechanismen, wie z. B. die Induktion genetischer Instabilität, eine wichtigere Rolle.

Die Ätiologie des MM ist durch einen hohen Grad UV-induzierter genomischer Instabilität charakterisiert, die im Laufe der Entwicklung des MM bis hin zur Metastase zunimmt. Genomische Instabilität äußert sich im Gewinn oder Verlust von Chromosomen (oder Chromosomenabschnitten), im Auftreten von Chromosomenaberrationen und Verlusten der Heterozygotität (LOH). Abhängig von der Lokalisation, Auge oder Haut, lassen sich zwei genetisch unterschiedliche Subtypen unterscheiden. Verluste von Chromosom 3 und 1p und der Gewinn an 8q werden oft bei Melanomen des Auges beobachtet, während der Gewinn an 6p und der Verlust von 6q anscheinend spezifisch für Melanome der Haut ist [155]. Untersuchungen unter Verwendung des „Spectral Karyotyping“ (SKY) an Zell-Linien aus Melanom-Metastasen zeigen, dass die genomische Instabilität auf chromosomaler Ebene im späten Stadium der Metastasierung des Melanoms so ausgeprägt sein kann, dass nahezu jedes

Chromosom an numerischen oder teilweise komplexen strukturellen Aberrationen beteiligt ist [156].

Der Gewinn von 7q, der mit der Überexpression von c-MET (lokalisiert auf 7q33-qter) einhergeht, scheint ein spätes Ereignis in der Melanom-Progression zu sein. Den Tyrosin-Kinase-Rezeptor c-MET für den Hepatozyten-Wachstums-Faktor (HGF) findet man sowohl in Keratinozyten als auch in Melanozyten. Die Stimulation der HGF-MET Kaskade unterstützt nicht nur Zellvermehrung und Beweglichkeit, sondern zerstört besonders die wichtige Adhäsion zwischen Keratinozyten und Melanozyten durch die Herunter-Regulierung von E-Cadherin und Desmoglein [157], wodurch die Melanom-Progression unterstützt wird.

LOH wurden in MM für eine Anzahl von Chromosomen-Loci gefunden: 1p, 3p, 3q, 6q, 9p, 9q, 11q, 17p, 17q und 22q [158]. An diesen Loci kartieren oft die Lokalisationen von Tumorsuppressor-Genen, die für die Ätiologie des MM eine besondere Rolle spielen (z. B. 9p21 als Lokalisation von CDKN2A). Darüber hinaus wurden LOH im Chromosom 10q23 in 30 % metastasierender Melanome [159] und in Melanomzell-Linien gefunden [160]. Dieser LOH betrifft das PTEN Phosphatase-Gen, ein weiteres Tumorsuppressor-Gen, welches als negativer Regulator des Phosphatidylinositol-3-Kinase-Reaktionsweges fungiert, welcher Proliferation und Zellüberleben unterstützt [161].

Ein Zusammenhang zwischen UV-Exposition und Induktion MM der Haut wird immer wieder angezweifelt, da maligne Melanome auch an Körperstellen auftreten, die in der Regel nicht UV-exponiert sind. Betrachtet man die Literatur zu diesem Thema aber genauer, so stellt sich heraus, dass bei Männern und Frauen nur ca. 6 % aller diagnostizierten Melanome in Körperregionen (Unterbauch, Gesäß, genito-anal, Schleimhaut, okkult) auftreten, die vermeintlich wenig UV-exponiert sind. Die überwiegende Mehrheit der malignen Melanome (94 %) lokalisiert dagegen an Körperregionen, die häufig oder intermittierend UV-Strahlung ausgesetzt sein können, wie Gesicht, sonstiger Kopf, Hals, Brust, Rücken, Oberarm, Unterarm, Hand, Oberschenkel, Unterschenkel, Fuß [162].

Der Zusammenhang zwischen UV-Exposition und Entstehung des MMs wird allerdings durch neueste Untersuchungen nachhaltig belegt. Pleasance und Mitarbeiter katalogisierten 2010 zum ersten Mal das gesamte Spektrum somatischer Mutationen im Gesamt-Genom einer Melanom-Metastase [19]. Dabei stellte sich heraus, dass die Mehrzahl (ca. 70 %) der detektierten Einzelbasen-Substitutionen vom Typ C-T und ca. 70 % der Dinukleotid-Substitutionen vom Typ CC-TT waren. Da bekannt ist, dass es sich hierbei um „signature-mutations“ für die Einwirkung von UV-Strahlung handelt, stellt dieser Befund einen wichtigen Nachweis für den Zusammenhang von der Entstehung von MM und UV-Exposition dar.

3.1.2. Der klinische Verlauf von BZK, PEK und MM unter Berücksichtigung der histopathologischen Einteilung und TNM-Klassifizierung (WHO Classification of tumors)

E.W. Breitbart

3.1.2.1. Das Basalzellkarzinom (BZK)

Das BZK entsteht auf klinisch unauffälliger Haut ohne eine Vorstufe. Es handelt sich um einen langsam wachsenden Tumor, der in seinem initialen Wachstum so diskret ist, dass dieses kaum bemerkt wird. Es imponiert in diesem Stadium durch eine wenige Millimeter große, grau-weiße Verhärtung mit wenigen Teleangiectasien. Es ist in den meisten Fällen hautfarben und wächst langsam örtlich begrenzt. Die größte Gefahr besteht bei diesem Tumor gerade in diesem langsamen unaufhaltsamen Wachstum, das alle örtlichen Gewebestrukturen erfassen und zerstören kann. Eine Metastasierung wird in den seltensten Fällen beschrieben [163].

Das BZK kann am gesamten Integument auftreten, es bevorzugt aber in der Häufigkeit seines Auftretens die der UV-Strahlung ausgesetzten Bereiche wie Kopf, Hals, Nacken, Unterarme und Handrücken. In einer geringeren Frequenz ist das BZK auch am Oberkörper, den Armen und den Beinen zu finden.

Bei fortschreitendem Wachstum entwickelt das BZK eine große klinische Variationsbreite.

Es werden deshalb unterschiedliche Erscheinungstypen gemäß ihrer Wachstums- und Pigmentierungsentwicklung unterschieden:

1. Das noduläre Basalzellkarzinom

Das noduläre BZK ist die häufigste Erscheinungsform. Es entsteht für gewöhnlich an den UV-exponierten Arealen im Kopf-, Hals- und Nackenbereich und imponiert erst als kleine, scharf begrenzte, der Haut breitbasig aufsitzende, kuppelartige derbe Konsistenz, mit einem perlschnurartigen Randsaum der mit Teleangiectasien durchzogen ist. Nach längerer Wachstumsdauer entsteht eine zentrale Mulde, die intermittierend zu Blutungen, zur Krustenbildung und zum Nässen neigt und schließlich in eine permanente langsam zunehmende Ulzeration übergeht.

Bei nicht erfolgter Therapie und fortschreitendem Tumorwachstum entstehen hieraus dann tief infiltrierende, alle Gewebestrukturen zerstörende, Tumore, historisch als *Ulcus rodens*/ *Ulcus terebrans* bezeichnet.

2. Das pigmentierte Basalzellkarzinom

Das pigmentierte BZK wird als Variante des nodulären BZK aufgefasst. Die gesteigerte Melanineinlagerung kann dazu führen, dass man die klassischen Kriterien des BZK, wie glasige Oberfläche mit Teleangiectasien, sowie den perlschnurartigen Randsaum, nicht mehr erkennen kann. Hierdurch können Probleme in der Differentialdiagnose zwischen malignen Melanom und anderen pigmentierten Veränderungen, wie z. B. Nävi, seborrhoischen Warzen, etc. entstehen.

3. Das superfizielle (oberflächliche) Basalzellkarzinom

Das superfizielle (oberflächliche) BZK wird auch wegen seiner bevorzugten Lokalisation am Rumpf als Rumpfhautbasalzellkarzinom bezeichnet. Da es klinisch den Eindruck

erweckt, an einer Stelle multipel aufzutreten, wird es auch häufig als multizentrisches BZK bezeichnet.

Die superfiziellen BZK unterscheiden sich von den anderen Subtypen sowohl in ihrem klinischen als auch in ihrem biologischen Verhalten, deshalb werden sie häufig fehldiagnostiziert und mit entzündlichen Dermatosen verwechselt.

Klinisch sind es scharf, aber unregelmäßig begrenzte, rötliche, rötlich-braune, sehr flache Veränderungen, die einer Ekzembildung auf der Haut ähnlich sehen können. Sie können durchaus eine feine Schuppung, sogar Juckreiz hervorrufen, aber auch Krustenbildung und in den Randbereichen die typischen Perlschnur-artigen Knötchen aufweisen. Sie können sehr groß werden, aber selbst sehr große Tumoren ulzerieren nicht.

4. Das sklerodermiforme Basalzellkarzinom

Das sklerodermiforme BZK wird aufgrund seines klinisch diskreten Befundes oft übersehen. Dieser Tumor ist häufig nur als eine narbenähnliche Veränderung erkennbar, die leicht mit Teleangiektasien durchzogen ist und sich bei Palpation derb anfühlt. Bei weiterem Wachstum ähnelt es gelegentlich einer leicht aufgeworfenen Narbe. Die besondere Problematik des sklerodermiformen BZK ist darin zu sehen, dass die oft sehr zarten, aber extrem reich verzweigten Tumorzellverbände weit über die Grenze des klinisch erkennbaren, häufig etwas erhabenen narbig gelblich imponierenden zentraler Plaques hinausgehen. Dieses Wachstumsmuster ist insbesondere bei der späteren Therapie von besonderer Bedeutung, da sklerodermiforme BZK sehr schnell zur Infiltration auch tiefer gelegener anatomischer Strukturen neigen.

Histopathologische Einteilung der Basalzellkarzinome

(gemäß WHO 2006 histological classification of keratinocytic skin tumours [164])

- Superfizielles Basalzellkarzinom,
- Noduläres Basalzellkarzinom, (solides, adenoides und zystisches),
- Mikronoduläres Basalzellkarzinom,
- Infiltratives Basalzellkarzinom, (nicht-sklerosierend, sklerosierend),
- Fibroepitheliales Basalzellkarzinom,
- Basalzellkarzinom mit adnexaler Differenzierung, (follikulär, apokrin, ekkrin),
- Basosquamöses Karzinom,
- Keratotisches Basalzellkarzinom.

Gehäuft finden sich Mischformen dieser Typen [165]. Auch Kollisionstumoren mit dem Plattenepithelkarzinom sind möglich.

3.1.2.2. Das Plattenepithelkarzinom (PEK)

Das PEK entsteht zu über 90 % auf chronisch UV-exponierter Haut wie Gesicht, Ohren, Unterlippe und Handrücken. Es hat eine Vorstufe, die aktinische Keratose (siehe Kapitel 3.1.1). Die AK erscheint als eine, in den meisten Fällen, scharf begrenzte, schwache Rötung, mit einer sehr feinen fest anhaftenden Schuppung (Sandpapierphänomen). Im Verlauf bilden sich bräunlich gelbe Verhornungen, die problemlos abgekratzt werden können. Diese Hyperkeratosen bilden sich solange, bis sie fest anhaften, beim Versuch des Abkratzens einen feinen hellen Schmerz induzieren und dann in eine klinisch deutlich sichtbare, fest anhaftende, bräunlich gelbe Verhornung übergehen, dem Cornu Cutaneum. An der Basis dieser Verhornung bildet sich häufig das Plattenepithelkarzinom in Form eines Knotens, der im weiteren Verlauf schnell an

Größe zunimmt, im Zentrum aufbrechen kann und dann unterschiedlich große nässende Tumoren entwickeln kann.

Dieses invasive Wachstum führt nach längerem Bestand zur Metastasierung zunächst in regionale Lymphknoten, später auch in andere Organe.

Plattenepithelkarzinome entstehen vornehmlich auf der chronisch UV-geschädigten Haut, können aber auch auf röntgengeschädigter Haut entstehen. Die chemischen Karzinogene Arsen und Teer führen ebenso wie die humanen Papillomviren HPV 16 und 18 zum Plattenepithelkarzinom.

Histopathologische Einteilung des Plattenepithelkarzinoms

(gemäß WHO 2006 histological classification of keratinocytic skin tumours [164])

- Akantholytisches Plattenepithelkarzinom,
- Spindelzelliges Plattenepithelkarzinom,
- Verruköses Plattenepithelkarzinom,
- Pseudovaskuläres Plattenepithelkarzinom,
- Adenosquames Plattenepithelkarzinom,
- M. Bowen.

TNM-Klassifikation von PEK und BZK nach AJCC (2006) (ohne Lider, Penis, Vulva) [166]

Tabelle 5: T- Kategorie von Hautkrebs

T-Kategorie von Hautkrebs	
TX	Primärer Tumor kann nicht beurteilt werden
T0	Keine Evidenz für diesen primären Tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2cm in größter horizontaler Ausdehnung
T2	Tumor > 2cm, aber ≤ 5cm, in größter horizontaler Ausdehnung
T3	Tumor > 5cm in größter horizontaler Ausdehnung
T4	Infiltration tiefer Strukturen, wie z.B. Knorpel, Skelett-Muskulatur oder Knochen
Im Fall eines multiplen Auftretens gleicher Karzinome, wird der Tumor mit der höchsten Tumor-Kategorie klassifiziert und die Anzahl der separaten Tumoren wird in der Fußnote vermerkt z.B. T2 (5).	

Tabelle 6: N- Kategorie von Hautkrebs

N-Kategorie von Karzinomen der Haut	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknoten-Metastasen
N1	Regionale Lymphknoten-Metastasen

Tabelle 7: M- Kategorie von Hautkrebs

M-Kategorie der Fernmetastasierung

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 8: Klinische Stadien von Hautkrebs

Klinische Stadien	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stadium III	T4	N0	M0
	Any T	N1	M0
Stadium IV	Any T	Any N	M1

3.1.2.3. Malignes Melanom (MM)

Maligne Melanome erscheinen häufig als bräunlich bis rötlich-bläuliche, schwärzliche, grau-weißliche, häufig asymmetrische Hautveränderungen. Sie können aber auch völlig pigmentfrei sein. Das MM tritt in den unterschiedlichsten klinischen Erscheinungsformen auf und kann in allen Bereichen der menschlichen Haut, der behaarten Kopfhaut, den Schleimhäuten des Auges, Mund, Genitale, auch unter den Fußnägeln und den Fingernägeln vorkommen. Darüber hinaus in allen Organen ektodermalen Ursprungs wie z. B. den Hirnhäuten, der Galle etc..

Die unterschiedlichen Formen, die häufige Asymmetrie, die aber nicht zwingend vorliegen muss, die Verfärbungen und sekundären Veränderungen wie Nässen, Krustenbildung, unterstreichen die außerordentliche Vielfalt dieses Tumors im klinischen Bild. Das maligne Melanom hat keine definierte Vorstufe. Die klinische Diagnosestellung erfordert auch deshalb langjährige Erfahrung, da eine außerordentliche hohe Anzahl an möglichen Differentialdiagnosen vorliegt.

Gemäß ihres Wachstumsmusters werden klinisch vier Haupttypen unterschieden.

- Das Lentigo maligna Melanom (LMM), das als Voraussetzung eine chronisch UV-geschädigte Haut benötigt und aus diesem Grunde auch in den UV-geschädigten Arealen vorkommt,
- das superfiziell spreitende Melanom (SSM),
- das knotige/noduläre Melanom (NM) und
- das akrolentiginöse Melanom (ALM).

In Abhängigkeit von seinem vertikalen Tumorwachstum führt das MM sehr schnell zur Metastasierung und ist für die höchste Mortalitätsrate bei Hautkrebs verantwortlich.

Histopathologische Einteilung des malignen Melanoms

(gemäß WHO 2006 histological classification of melanocytic tumours [164])

- Superfiziell spreitendes Melanom,

- Noduläres Melanom,
- Lentigo-maligna-Melanom,
- Akrolentiginöses Melanom,
- Desmoplastisches Melanom,
- Maligner blauer Nävus,
- Melanom auf großem kongenitalen Nävus,
- Nävoides Melanom,
- Spitzoides Melanom,
- Persistierendes Melanom.

Für das maligne Melanom wurde vom AJCC 2009 eine „finale“ TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung vorgeschlagen (siehe Tabelle 9 bis Tabelle 12), welche jetzt der Klassifikation des malignen Melanoms zugrunde liegt [167].

Tabelle 9: T-Kategorie des Primärtumors beim malignen Melanom

T-Kategorie	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis	Melanoma in situ, keine Tumorinvasion	Tis
Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar*
T1	< = 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Mitoserate < 1/mm ² # b: mit Ulzeration oder Mitoserate ≥ 1/mm ²
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

* Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor

Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt am HE-Schnitt.; Quelle: WHO Classifications of Tumours, Pathology & Genetics, Skin Tumors

Tabelle 10: N-Kategorie der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom

N-Kategorie	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult) + b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2-3 LK	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n) + b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknoten-metastasen
N3	> 4 LK, oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder In-transit-Metastasen mit regionärer Lymphknotenbeteiligung	

+ der Nachweis einer Mikrometastasierung ist in der neuen AJCC-Klassifikation jetzt auch das Auffinden einer einzelnen Zelle, die immunhistochemisch positiv reagiert. Diese Fälle sollten extra gekennzeichnet werden.; Quelle: WHO Classifications of Tumours, Pathology & Genetics, Skin Tumors

Tabelle 11: M-Kategorie der Fernmetastasen beim malignen Melanom

M-Kategorie	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten	Normal
M1b	Lungenmetastase(n)	Normal
M1c	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder	Normal
	Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Lactatdehydrogenase (LDH)	Erhöht

Zu der Kategorie M1a werden auch die iliakalen Lymphknoten gezählt.; Quelle: WHO Classifications of Tumours, Pathology & Genetics, Skin Tumors

Tabelle 12: Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumoren	Keine	Keine
IA	< 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IB	< 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1	Keine	Keine
	1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIA	1,01–2,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIB	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/ oder In-transit-Metastasen	Keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	-Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	Keine
IV			Fernmetastasen

Quelle: WHO Classifications of Tumours, Pathology & Genetics, Skin Tumors

3.2. Inzidenz und Prävalenz von Hautkrebs

A. Waldmann

Grundsätzlich können auf Basis von Daten der epidemiologischen Krebsregister bevölkerungsbezogene Aussagen zur Krankheitshäufigkeit und zur Krankheitslast gemacht werden. Eine flächendeckende Erfassung aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland ist erst seit kurzer Zeit realisiert, wobei es Bundesländer mit langer Registrierungstradition (wie Hamburg, Saarland, neue Bundesländer) und solche gibt, in denen die Krebsregister erst wenige Jahre in Betrieb sind (Baden-Württemberg, Hessen). Internationale Erfahrungen zeigen, dass es einige Jahre dauert, bis die Krebsregistrierung etabliert ist und vollzählige Daten erwartet werden können. Daraus folgt, dass regionale Unterschiede in der Aussagekraft der Krebsregisterdaten existieren. Dies gilt sowohl für die nationalen, wie auch für die international verfügbaren Daten. Die Unterschiede sind u.a. in den differierenden Melderegeln (Meldepflicht, Melderecht, flächendeckende Erfassung, Erfassung von Modellregionen, Erfassung von Primärtumoren mit/ohne Erfassung von Metastasen und Rezidiven), der unterschiedlichen Vollzähligkeit der Meldungen und nicht zuletzt der Güte der Meldungen (z. B. Anteil fehlender Werte bei Angaben zur Tumorgroße) begründet.

Für die epidemiologischen Krebsregister in Deutschland – und auch die meisten internationalen Krebsregister – ist festzuhalten, dass die Erfassung von MM aktuell als gut einzustufen (systematisch, hohe Vollzähligkeit) ist, während die Erfassung nicht-melanozytären Hauttumoren (BZKs, PEKs) nicht in allen Bundesländern systematisch erfolgt. Da die epidemiologischen Krebsregister Inzidenzregister sind, werden nur neu aufgetretene Fälle registriert. Soll die Krankheitslast über Krebsregister abgeschätzt werden, ergibt sich im Falle der nicht-melanozytären Hautkrebsarten das Problem, dass multiple metachrome Tumoren derselben Histologie bzw. Rezidive häufig auftreten (multiple BZKs treten bei rund 15 % der Erkrankten auf, multiple PEKs bei rund 10 %; [168]), aber nicht registriert werden. Diese stellen jedoch eine hohe Last für die betroffenen Patienten und das Gesundheitswesen dar.

3.2.1. Malignes Melanom

In Deutschland wird auf Ebene der Bundesländer die populationsbezogene Krebsregistrierung durchgeführt. Auf Basis dieser Daten werden von der Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister sowie vom Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut Schätzungen zur Inzidenz in Deutschland veröffentlicht. Aktuell erkranken in Deutschland jährlich rund 18.000 Personen, hiervon sind 51,5 % männlichen Geschlechts, an einem invasiven MM (Tabelle 13) [169]. Bei Männern ist das MM die achthäufigste und bei Frauen die vierthäufigste Krebsneuerkrankung [170]. Die Erkrankungshäufigkeit steigt mit zunehmendem Alter an. Junge Frauen erkranken häufiger als junge Männer an einem MM. Dieses Verhältnis und die im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen recht hohe Inzidenz in jungen Jahren sind ungewöhnlich. Ab dem Alter von 60 Jahren kehrt sich das Verhältnis jedoch um und die Inzidenz bei Männern steigt auf das Zweifache der Inzidenz bei Frauen an [169]. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich in den letzten 30 Jahren eine nahezu kontinuierliche Zunahme der Inzidenz eine Verdreifachung der Inzidenz von etwa 5 auf rund 15 Fälle pro 100.000 Einwohner [169]. Mit Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 steigt die Inzidenz weiterhin und stärker ausgeprägt als zuvor an [169].

Das Überleben nach MM hat sich in den letzten 20 Jahren deutlich verbessert und ist im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen hoch [171]. Aktuell wird das relative 5-Jahres-Überleben aller Melanompatienten auf mehr als 80 % geschätzt (Tabelle 13). Im

Gegensatz zur steigenden Inzidenz zeigt sich die altersstandardisierte Mortalität in den letzten 30 Jahren auf einem konstant niedrigen Niveau. Derzeit versterben in Deutschland jährlich rund 2.700 Personen an einem Melanom, hiervon sind 57,8 % Männer (Tabelle 13) [172]. Einer der Hauptgründe für die konstant niedrige Mortalität trotz steigender Inzidenz dürfte die verbesserte Früherkennung von prognostisch günstigen Melanomen sein. In Schleswig-Holstein konnte nach der Durchführung des Modellprojekts zum Hautkrebsscreening ein Rückgang der Melanommortalität beobachtet werden [173]. Ein zukünftiges Monitoring der bundesdeutschen Daten wird darüber Aufschluss geben, ob dieser Effekt auch nach der Einführung des bundesweiten Hautkrebsscreenings auftreten wird.

Es wird davon ausgegangen, dass in Deutschland im Jahr 2004 rund 58.500 Personen gelebt haben, die in den letzten fünf Jahren an einem MM erkrankt sind. Aufgrund der steigenden Inzidenz bei vergleichsweise konstanter Mortalität ist davon auszugehen, dass die 5-Jahres-Prävalenz zukünftig steigen wird. Für das Jahr 2010 wurde sie bereits auf 65.500 Personen geschätzt (Tabelle 13) [174].

Im internationalen Vergleich gehört Deutschland gemeinsam mit den anderen europäischen Ländern, den USA und Australien zu den Ländern mit der höchsten Melanom-Inzidenz [175]. Innerhalb von Europa liegt Deutschland im oberen Drittel der Melanom-Inzidenzen und Prävalenzen (siehe Abbildung 4) [175, 176]. Die Mortalität liegt in Deutschland hingegen niedriger als in den meisten anderen europäischen Ländern (siehe Abbildung 5) sowie niedriger als in den USA und in Australien/Neuseeland [175].

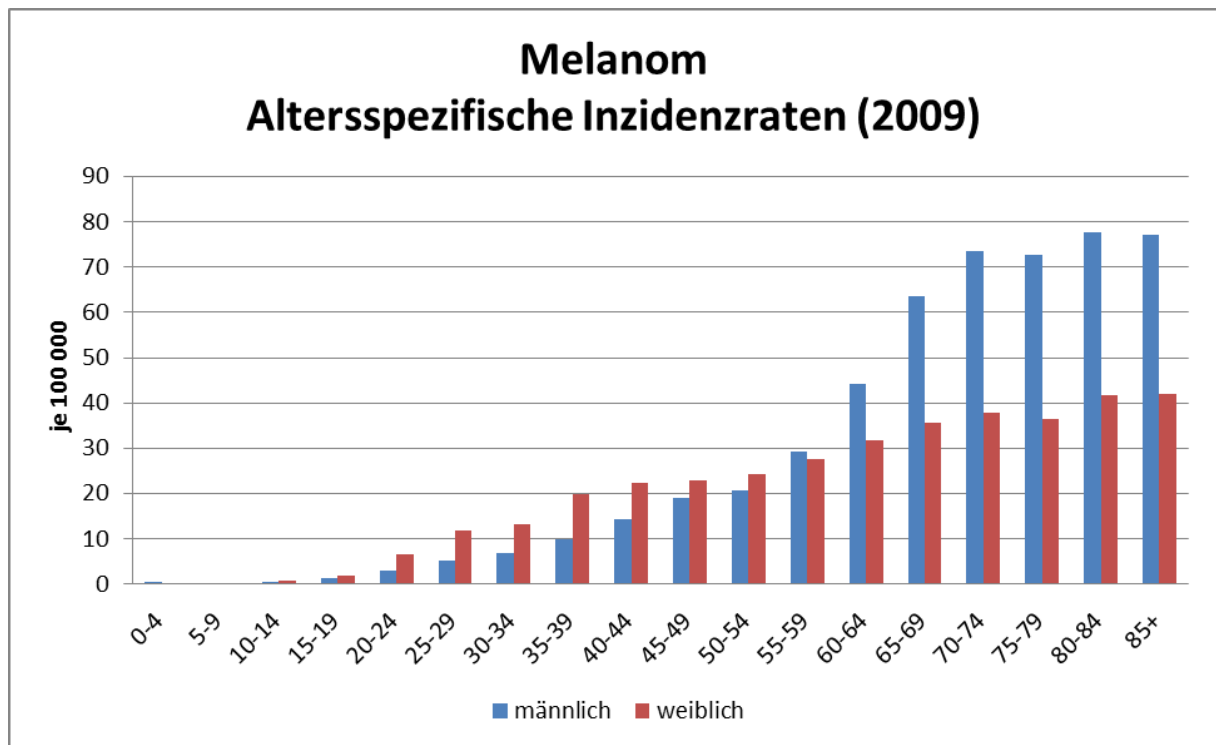
Tabelle 13: Aktuelle Kennzahlen für das maligne Melanom in Deutschland

Kennzahlen	Männer	Frauen
Inzidenz 2009*		
Neuerkrankungsfälle	9.250	8.725
Altersstandardisierte Rate (Europastandard) pro 100.000	17,4	16,0
Mortalität 2010**		
Sterbefälle	1.568	1.143
Altersstandardisierte Rate (Europastandard) pro 100.000	2,8	1,6
Relatives 5-Jahres-Überleben***		
Gesamt	83,1%	91,7%
pT1	99,7	100,0
pT2	83,7	97,7
pT3	67,8	86,1
pT4	47,8	67,7
Prävalenz****		
Absolute Häufigkeit 2004	24.300	34.200
Absolute Häufigkeit 2010 (vorhergesagt)	27.600	37.900
Datenquellen:		
* [169]		
** [172]		
*** [171]		
**** [174]		

Während in den letzten 30 Jahren in Deutschland ein Anstieg der Inzidenz zu beobachten ist, sind in den letzten zehn Jahren verschiedene Studien veröffentlicht worden, die entweder einen leichten Rückgang oder aber eine Stabilisierung der Inzidenz beschreiben. In einer weltweiten Analyse der Melanom-Inzidenz, konnten Erdmann et al. 2012 zeigen, dass die Inzidenz in den meisten europäischen Ländern weiterhin ansteigt, während sich in Australien, Neuseeland, den USA und Kanada sowie Israel und Norwegen eine Stabilisierung der Inzidenz andeutet. Diese ist vorrangig durch sinkende oder sich stabil darstellende Inzidenzen in der Personengruppe der 25-44 Jahre zu erklären [177].

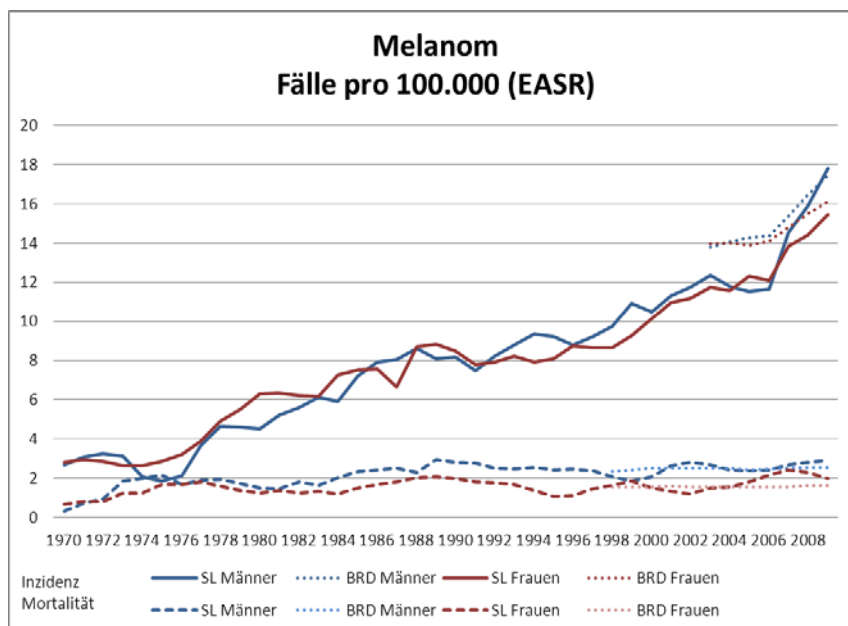
Die geschlechterspezifischen Unterschiede und die zeitlichen Inzidenz- und Mortalitätstrends in Deutschland spiegeln überwiegend Unterschiede und Trends, die in den anderen Industrieländern zu finden sind, wider. Eine Besonderheit zeigt sich für Australien/Neuseeland: Hier ist das MM die dritthäufigste Krebsneuerkrankung [178] und die achthäufigste krebisbedingte Todesursache [175]. Die Inzidenz stieg in den letzten Jahren an (Männer: Anstieg um den Faktor 2 von 27 Fällen (1982) auf 57 Fälle pro 100.000 Einwohner (2004; Altersstandardisiert auf die australische Bevölkerung); Frauen: Anstieg um den Faktor 1,5 von 26 auf 38 Fälle pro 100.000) [178] – bei einer Abflachung des Anstiegs in den letzten zehn Jahren [177]. Für die Melanomsterblichkeit zeigte sich ein vergleichsweise gering ansteigender Trend in den

letzten 26 Jahren [178]. Altersdifferenziert zeigt sich ein leichter Rückgang der Mortalität für Personen < 55 Jahre, stabile Raten für die Personen der Altersgruppe 55-79 Jahre und eine Zunahme der Melanomsterblichkeit für Personen ab 80 Jahren bis zum Jahr 2002 [179].



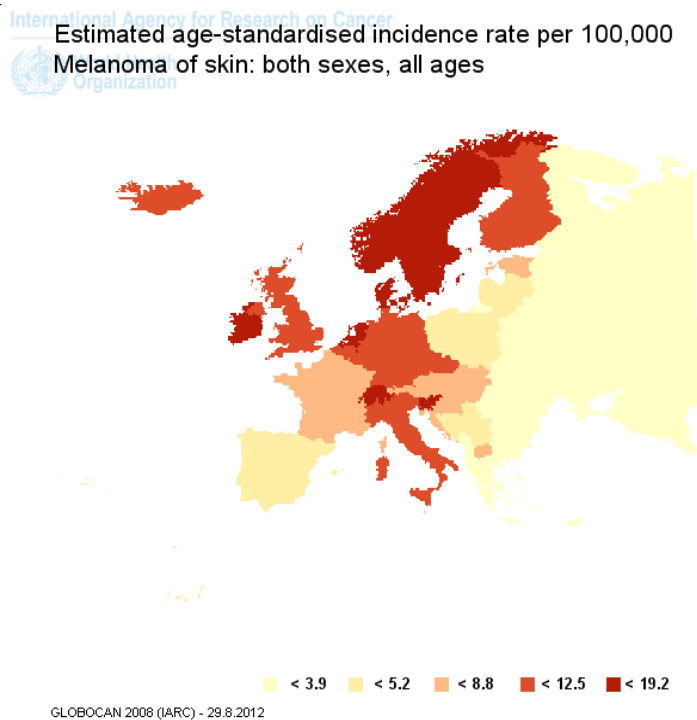
Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister

Abbildung 2: Altersspezifische Melanom-Inzidenzraten im Jahr 2009 nach Geschlecht differenziert



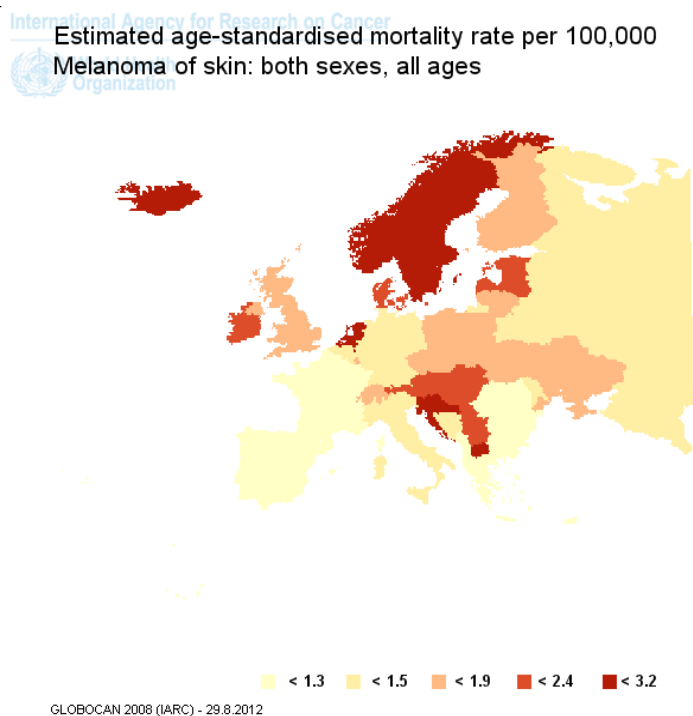
(geglättet; 3-years-floating means; Europastandard; SL=Saarland, BRD=Deutschland)
Quelle: [169, 180]

Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der Inzidenzraten im Saarland und Deutschland



Quelle: [181]

Abbildung 4: Altersstandardisierte Melanominzidenz in Europa im Jahr 2008 (Weltstandard)



Quelle: [182]

Abbildung 5: Altersstandardisierte Melanomsterblichkeit in Europa im Jahr 2008 (Weltstandard)

Forschungsbedarf

Ein Monitoring der Stadien-spezifischen Inzidenzen in Deutschland (und weltweit) könnte Aufschluss darüber geben, ob die Früherkennungsmaßnahme des Hautkrebs-Screenings mittel Ganzkörperinspektion zu einem Anstieg der frühen Stadien und einem Rückgang der späten Stadien von Melanomen führt. Dazu ist es notwendig, den aktuell hohen Anteil fehlender Tumorstadien unter den Krebsregistermeldungen zu reduzieren und möglichst für alle Melanome eine Angabe zum Tumorstadium zu registrieren. Ein Monitoring der Melanommortalität könnte fünf bis zehn Jahre nach Einführung des Hautkrebscreenings Aufschluss darüber, ob die Früherkennung zu einem Mortalitätsrückgang führen wird.

3.2.2. Nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC)

Mit jährlich rund 119.000 registrierten Neuerkrankungsfällen kommt der nicht-melanozytäre Hautkrebs 6,5mal häufiger in Deutschland vor als das maligne Melanom [169]. Die tatsächliche Anzahl dürfte aber auf Grund von Registrierungsdefiziten deutlich höher sein [183]. Circa 53,3 % aller Erkrankten sind Männer (Tabelle 14). Bei den Männern entspricht die Höhe der geschätzten Neuerkrankungsfälle ungefähr der Prostatakarzinominzidenz (107,8/100.000 EASR; 2009), welches der häufigste Tumor des Mannes ist. Die geschätzte Inzidenz der NMSCs liegt bei Frauen zwischen der Inzidenz des häufigsten Tumors (Brustkrebs; 123,8/100.000; EASR, 2009) und der des allgemein als zweithäufigsten Tumors genannten (Darmkrebs; 38,0/100.000; EASR; 2009). Mit zunehmendem Alter steigt die Erkrankungshäufigkeit an. Bei Männern ab dem 60. Lebensjahr steigt die Inzidenz deutlich stärker an als bei den Frauen. In der Altersgruppe 85 Jahre oder älter liegt die Inzidenz bei den Männern doppelt so hoch

wie bei den Frauen (Abbildung 6) [169]. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich in den letzten 30 Jahren eine Vervier- (Männer) bis Verfünffachung (Frauen) der Inzidenz (siehe Abbildung 6) [170, 180]. Die Mortalität zeigt sich hingegen in den letzten 30 Jahren auf einem konstant sehr niedrigen Niveau (Abbildung 7). Derzeit versterben in Deutschland jährlich weniger als 650 Personen an einem NMSC; hiervon sind 55,7 % Männer (Tabelle 14) [172].

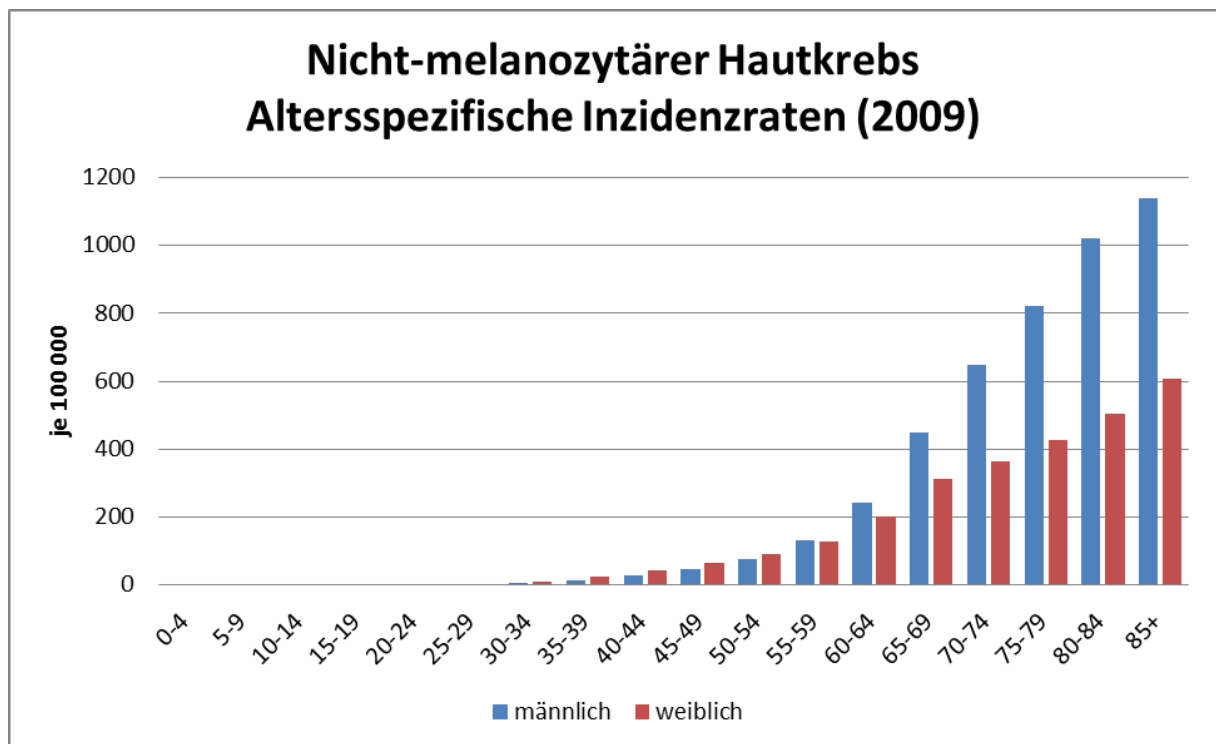
Tabelle 14: Aktuelle Kennzahlen für nicht-melanozytäre Hauttumoren in Deutschland

Kennzahlen	Männer	Frauen
Inzidenz 2009*		
Neuerkrankungsfälle	63.543	55.655
Altersstandardisierte Rate (Europastandard) pro 100.000	108,2	77,8
Mortalität 2010**		
Sterbefälle	346	275
Altersstandardisierte Rate (Europastandard) pro 100.000	0,6	0,3

Datenquellen:

* [169]

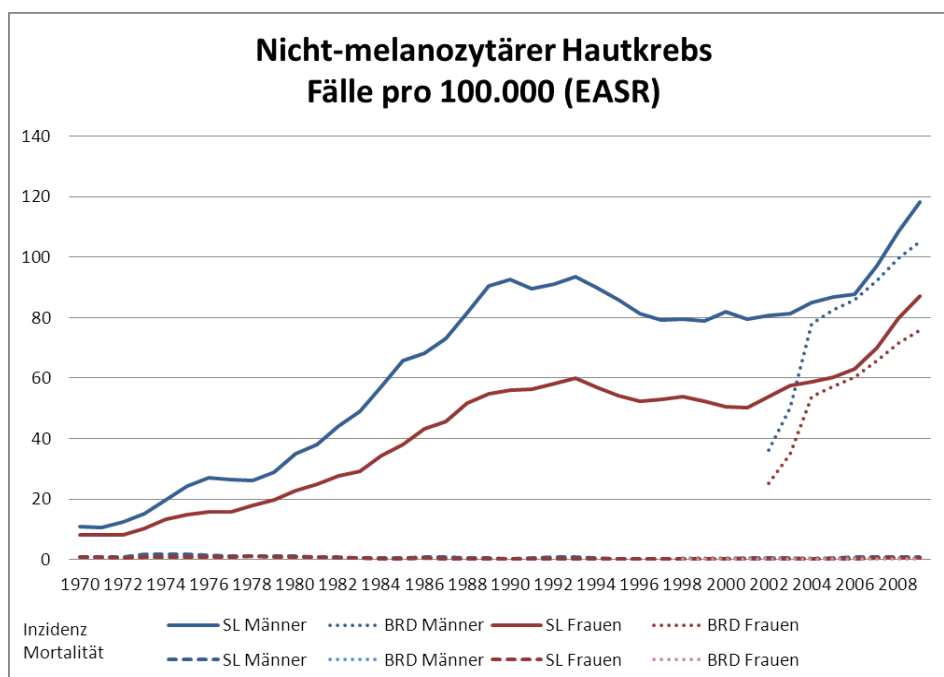
** [172]



Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister

Abbildung 6: Altersspezifische Inzidenzraten des nicht-melanozytären Hautkrebses im Jahr 2009 nach Geschlecht differenziert

Anders als beim MM ist die Datenlage für die nicht-melanozytären Hautkrebsarten lückenhaft. Internationale Vergleichsdaten zur Inzidenz und Mortalität liegen häufig aus Studien oder Modellregionen und nur selten aus epidemiologischen Krebsregistern vor. Für New Hampshire, USA, konnte ein Anstieg der Inzidenz der BZKs von 1979/1980 auf 1993/1994 um 235 % bei den Männern und 350 % bei den Frauen sowie ein Anstieg der Inzidenz der PEKs um 82 % beobachtet werden [168]. Auch für jüngere Amerikaner, d.h. < 40 Jahre) konnte für Zeitraum 1976-2003 ein Anstieg der Inzidenz der nicht-melanozytären Hauttumoren um den Faktor zwei gezeigt werden [184]. Kanadische Krebsregisterdaten [185] sowie Vergleichsdaten aus Schottland [186] und Großbritannien [187] bestätigen ebenfalls die für Deutschland berichteten geschlechterspezifischen Unterschiede und zeitlichen Inzidenztrends.



(geglättet; 3-years-floating means; Europastandard; SL=Saarland, BRD=Deutschland)
Quelle: [169, 180]

Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der Inzidenzraten im Saarland und Deutschland

Forschungsbedarf

Im Vergleich zur Datenlage für das Melanom ist die Datenlage für die nicht-melanozytären Hautkrebsarten als dürftig zu bezeichnen. Um epidemiologische Trends zukünftig sicher beschreiben zu können, bedarf es einer stringenteren Meldung aller inzidenten nicht-melanozytären Hautkrebsarten an die epidemiologischen Krebsregister.

3.2.3. Auswirkungen eines Hautkrebsscreenings auf die Inzidenz

Auf Basis der Daten aus den epidemiologischen Krebsregistern lassen sich auf Bevölkerungsebene zeitliche Trends von Krebsneuerkrankungen beschreiben. Wobei eine valide Beschreibung des Krebsgeschehens eine hohe Vollständigkeit des Registers,

d.h. (möglichst) alle neuauftretenden Krebserkrankungen werden an das Register gemeldet, sowie (möglichst) vollständige Angaben zur Tumorbeschreibung wie Histologie, Morphologie und Tumorausbreitung voraussetzt. Im Rahmen der nationalen Gesundheitsberichterstattung werden zumeist nur die invasiven Neuerkrankungen beschrieben, während in den epidemiologischen Krebsregistern z.T. auch Angaben zu den in situ-Tumoren vorliegen. Einige Krebsregister sind somit in der Lage neben der Inzidenz der invasiven auch die der in situ-Tumore zu beschreiben.

Im Zeitraum 7/2003 bis 6/2004 wurde in Schleswig-Holstein das SCREEN-Projekt durchgeführt [188], welches ein Modellprojekt zu dem im Jahr 2008 deutschlandweit eingeführten Hautkrebsscreening war. Die Auswirkungen eines Hautkrebsscreenings auf die bevölkerungsbezogene Inzidenz wurden auf Basis der Daten des epidemiologischen Krebsregisters von Schleswig-Holstein und des Saarland (Vergleichsregion) untersucht. Das Saarland diente als Vergleichsregion, da in diesem Bundesland während des SCREEN-Zeitraumes kein populationsbezogenes Hautkrebsscreening durchgeführt wurde.

Aus Tabelle 15 ist ersichtlich, dass in Schleswig-Holstein sowohl die Inzidenz der in situ als auch die Inzidenz der invasiven Melanome während des SCREEN-Zeitraums deutlich höher lag als in der Zeit vor dem Modellprojekt (1998-2000), wohingegen die Inzidenz im Saarland im zeitlichen Verlauf nur leicht zugenommen hat. Nach Beendigung des Modellprojektes (2005-2007) zeigt sich in Schleswig-Holstein für die in situ-Melanom Inzidenz ein leichter und für die Inzidenz der invasiven Melanome ein deutlicher Rückgang, bei nur geringen Veränderungen im Saarland im gleichen Zeitraum [189].

Tabelle 15: Altersstandardisierte Inzidenzraten des malignen Melanoms

	Schleswig-Holstein (SH)		Saarland (SL)		p-Wert (Vergleich SH und SL)	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
	Inzidenzrate, altersstandardisiert (Europastandard)					
vor SCREEN-Projekt (01/1998-12/2000)						
MM (in situ) (ICD-10 D03)	5.7 (5.0; 6.4)	3.7 (3.2; 4.3)	2.4 (1.8; 3.2)	1.0 (0.6; 1.6)	<0.001	<0.001
MM (invasiv) (ICD-10 C43)	16.8 (15.7; 18.0)	15.2 (14.1; 16.4)	9.2 (7.8; 10.6)	10.7 (9.3; 12.4)	<0.001	<0.001
SCREEN-Projekt (07/2003-06/2004)						
MM (in situ) (ICD-10 D03)	13.3 (11.5; 15.2)	7.7 (6.4; 9.2)	3.5 (2.1; 5.3)	3.1 (1.8; 4.8)	<0.001	<0.001
MM (invasiv) (ICD-10 C43)	25.7 (23.2; 28.3)	19.2 (17.2; 21.5)	10.9 (8.4; 13.8)	11.8 (9.2; 14.9)	<0.001	0.003
nach SCREEN-Projekt vor HKFP² (01/2005-12/2007)						
MM (in situ) (ICD-10 D03)	10.4 (9.5; 11.4)	6.6 (5.9; 7.3)	4.0 (3.1; 5.0)	3.6 (2.8; 4.6)	<0.001	<0.001
MM (invasiv) (ICD-10 C43)	15.1 (14.0; 16.2)	15.1 (14.1; 16.3)	12.2 (10.6; 13.9)	11.5 (10.0; 13.1)	0.044	0.002
	absolute Unterschiede in den Inzidenzraten, altersstandardisiert (Europastandard) [beobachtete Inzidenz – vorgehende Inzidenz wie oben beschrieben]					
SCREEN-Projekt						
MM (in situ) (ICD-10 D03)	7.6 (5.6; 9.6)	4.0 (2.5; 5.5)	1.1 (-0.5; 2.7)	2.1 (0.6; 3.6)	<0.001	0.164
MM (invasiv) (ICD-10 C43)	8.9 (6.1; 11.7)	4.0 (1.6; 6.4)	1.7 (-1.3; 4.7)	1.1 (-2.0; 4.2)	0.005	0.373
nach SCREEN / vor HKFP						
MM (in situ) (ICD-10 D03)	-2.9 (-5.0; -0.8)	-1.1 (-2.7; 0.5)	0.5 (-1.2; 2.2)	0.5 (-1.2; 2.2)	0.019	0.264
MM (invasiv) (ICD-10 C43)	-10.6 (-13.3; -7.9)	-4.1 (-6.5; -1.7)	1.3 (-1.8; 4.4)	-0.3 (-3.4; 2.8)	<0.001	0.252

¹ Poisson basiertes 95% Konfidenzintervall.² Hautkrebsfrüherkennungsprogramm

In der Abbildung 8 und der Abbildung 9 werden die Daten aus Schleswig-Holstein den Schätzungen für Deutschland gegenübergestellt.

In Schleswig-Holstein steigt mit Beginn des SCREEN-Projektes die Inzidenz für sowohl für das invasive Maligne Melanom (Abbildung 8) als auch für den invasiven nicht-melanotischen Hautkrebs (Abbildung 9) an, während in Deutschland gesamt für die Jahre 2003 und 2004 kein Inzidenzpeak zu beobachten ist. Der Anstieg ist bei Männern weniger stark ausgeprägt als bei Frauen, die eine höhere Teilnahmebereitschaft als Frauen aufwiesen [189]. Nach Beendigung des Modellprojektes fällt die Inzidenz in Schleswig-Holstein erwartungsgemäß wieder ab.

Mit Beginn des nationalen Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 steigt die Inzidenz beider Tumorguppen sowohl bei Männern als auch bei Frauen in Deutschland an (Abbildung 8 und Abbildung 9). Am deutlichsten sind diese Anstiege bei den Männern ausgeprägt.

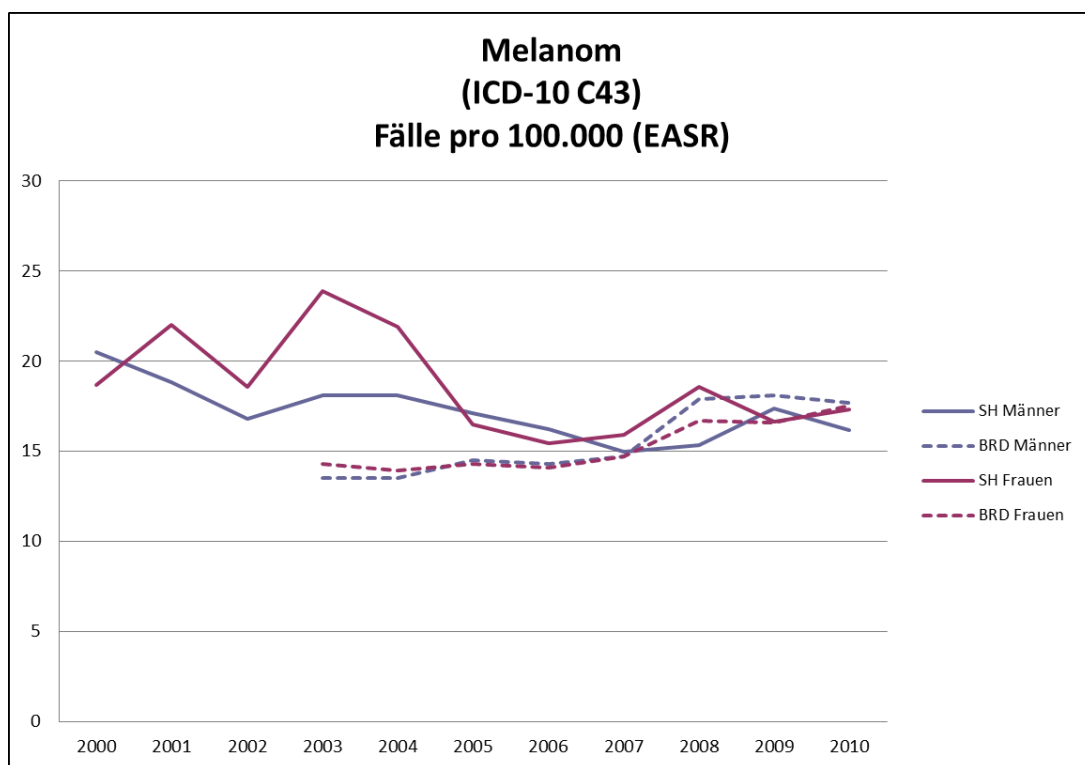


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz (EASR; Altersstandardisiert nach Europastandard) für das Maligne Melanom in Schleswig-Holstein (durchgezogene Linie) und Deutschland (gepunktete Linie) [169]

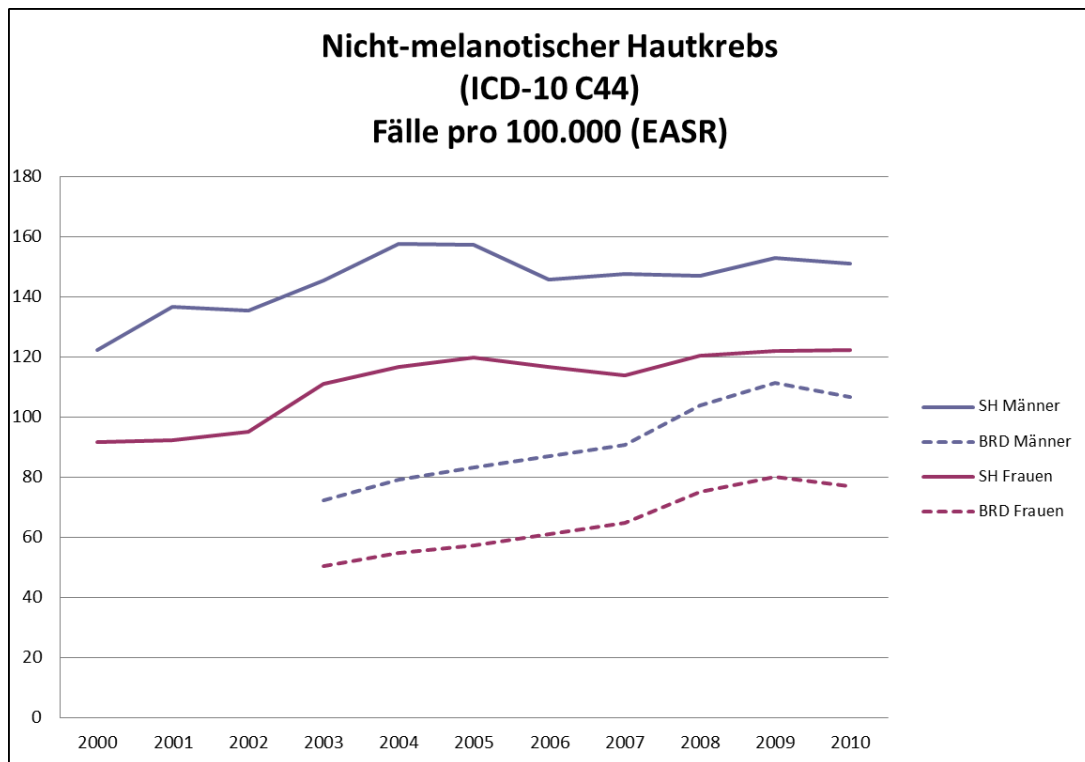


Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz (EASR; Altersstandardisiert nach Europastandard) für die nicht-melanotischen Hauttumore in Schleswig-Holstein (durchgezogene Linie) und Deutschland (gepunktete Linie) [169]

Handlungsbedarf: Soll das Hautkrebscreening hinsichtlich der Effekte auf die bevölkerungsbezogene Inzidenz untersucht werden, so bietet sich die Nutzung der Daten aus den epidemiologischen Krebsregistern an. Über die Auswertung von tumorstadienspezifischen Inzidenzen lässt sich ermitteln, ob das Hautkrebscreening nach dem zunächst erwarteten Inzidenzanstieg im weiteren zeitlichen Verlauf zu einem Rückgang der Inzidenz bei einer Reduktion der späten Tumorstadien führt. Diese wird als Vorbedingung einer später folgenden Mortalitätsreduktion angesehen. Eine regelhafte Meldung der in situ-Tumoren wäre ebenfalls wünschenswert, um auf Basis der Krebsregisterdaten das Vorhandensein und Ausmaß von Überdiagnosen abschätzen zu können.

Um valide Schätzungen erzeugen und damit verlässliche Aussagen treffen zu können, sind die Krebsregister auf eine zeitnahe, vollzählige und vollständige Meldung der Tumordaten wie Histologie, Morphologie und Tumorstadien durch die diagnostizierenden und behandelnden Ärzte sowie die Pathologen angewiesen.

3.3. Die individuelle, soziale und ökonomische Belastung durch Hautkrebs

K. Beifus, J. Köberlein-Neu

3.3.1. Einleitung

Das [Sozialgesetzbuch V](#) verlangt von den Akteuren im Gesundheitswesen die Einhaltung des Wirtschaftlichkeitsgebots. Demnach müssen die von den Leistungserbringern geleisteten und durch die Krankenkasse zu erstattenden Leistungen „ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen“ [190].

Die begrenzten finanziellen Ressourcen des Gesundheitswesens erfordern eine effiziente Verteilung der zur Verfügung stehenden Mittel. Rationalisierungspotentiale sind auszuschöpfen, Effizienzprobleme zu lösen und medizinische Leistungen unter Maßgaben höchster Qualität gerecht aufzuteilen. Derartige Allokationsentscheidungen sollten mithilfe der Gesundheitsökonomie geschehen. Sie beschreibt sich als Wissenschaft zwischen Wirtschaftslehre und Medizin, welche sich unterschiedlicher Methoden sowie analytischer Modelle bedient, um eine kosten- und vor allem nutzenorientierte Entscheidungshilfe geben zu können.

Im Kontext dieser Leitlinie soll die Krankheitslast des Hautkrebses aus gesundheitsökonomischer Sicht bewertet werden. Dazu muss zunächst beschrieben werden, woraus die Krankheitslast resultiert und wen sie betrifft. Die Vielfalt der Akteure im Gesundheitswesen, welche in die Behandlung eines Krankheitsfalls involviert sind, macht deutlich, wie viele Perspektiven in gesundheitsökonomischen Betrachtungen eingenommen werden können. Jede der Perspektiven beschreibt ihre eigene Krankheitslast oder ihren Nutzen. Um einheitliche Bezeichnungen zu definieren, die jedem Akteur differenziert zugerechnet werden können, wird in der Gesundheitsökonomie eine Unterteilung in Kostenarten vorgenommen. Es werden direkte Kosten, indirekte Kosten und intangible Kosten (Effekte) unterschieden.

Direkte Kosten erfassen die Ressourcenverbräuche, die im Behandlungsfall für medizinische Interventionen anfallen und im unmittelbaren Zusammenhang mit der Erkrankung selbst stehen. Indirekte Kosten beschreiben Aufwendungen, die infolge einer Erkrankung eintreten. Es handelt sich dabei um Kosten durch Produktivitätsverluste durch vorübergehende oder permanente Arbeitsunfähigkeit, Arbeitsplatzverluste und Mortalität. Neben den Kostenfaktoren werden intangible Effekte herangezogen, deren monetäre Bewertung schwer umzusetzen ist. Die Effekte beschreiben die Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität des Patienten. Sie können auf sehr vielfältige Weise definiert werden.

Die Gesundheitsökonomie sucht Wege, um einerseits monetäre Aufwendungen einzudämmen und andererseits Nutzenfaktoren, wie die Lebensqualität auszubauen. Prävention stellt einen Schritt in diese Richtung dar. Präventive Maßnahmen dienen der Vermeidung von Krankheiten (primäre Prävention) oder können die Auswirkungen bestehender Krankheiten verringern (sekundäre Prävention). Damit sollen die Morbidität und Mortalität bei Einzelpersonen sowie in der gesamten Bevölkerung beeinflusst werden [191].

Im Rahmen dieser S3-Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ soll in diesem Kapitel das gesundheitsökonomische Potential von Maßnahmen im Bereich der primären und sekundären Hautkrebsprävention anhand der drei wichtigsten Hautkrebsentitäten MM, BZK und PEK untersucht werden. Um die Krankheitslast von Hautkrebs und seiner Tumorstadien aus gesundheitsökonomischer Sicht bewerten zu können, muss zunächst beschrieben werden, woraus die Krankheitslast resultiert und wen sie betrifft. Um in einem weiteren Schritt das gesundheitsökonomische Potential von Hautkrebspräventionsmaßnahmen zu eruieren, erfolgt eine Abschätzung des Kosteneinsparpotentials in Bezug auf vermiedene Krankheitsfälle und vorgebeugte Zustandsverschlechterungen, welche primär durch eine Verschiebung der Stadien in Richtung nicht- oder weniger invasive Tumoren durch eine frühere Erkennung von Hautkrebs zu erwarten ist. Im folgenden Leitlinienkapitel soll untersucht werden, welches Kostenvolumen vermieden werden kann, wenn Präventionsmaßnahmen implementiert bzw. erfolgreich durchgeführt werden.

3.3.2. Malignes Melanom

3.3.2.1. Direkte Kosten

Im Rahmen der Weiterentwicklung des Krebsfrüherkennungsuntersuchungs-Programms wurde durch die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e. V. (ADP) ein Pilotprojekt (SCREEN-Projekt) zum deutschen Hautkrebs-Screening durchgeführt [188]. Dieses beinhaltete eine partielle Krankheitskostenanalyse zu den direkten Kosten beim MM, BZK und PEK (www.g-ba.de/downloads/40-268-580/2008-03-31-Abschluss-Hautkrebscreening.pdf). Auf Basis der Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein aus dem Jahr 2002 wurden Hochrechnungen für das gesamte Bundesgebiet ausgeführt, um die Inzidenz der drei obengenannten Hautkrebsentitäten in Deutschland zu schätzen. Zudem wurden ambulante und stationäre Maßnahmen in die Bewertung aufgenommen. Mithilfe der Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein (Quartal 2, 2003) erfolgte eine Hochrechnung auf das gesamte Bundesgebiet, um die Versorgung des ambulanten kassenärztlichen Bereiches zu projizieren. Zudem wurden Kosten weiterer medizinischer Versorgungsstrukturen ermittelt. Die in der Krankheitskostenanalyse erfolgte bottom up-Bewertung setzt sich aus folgendem Datenmaterial zusammen [192]:

- Behandlungswege entsprechend der klinischen Praxis und Leitlinien,
- Inzidenzdaten aus Hochrechnungen des Krebsregisters Schleswig-Holstein,
- Verteilungen der BZK auf ambulante und stationäre Versorgung wurde aus der klinischen Praxis bzw. aus der Literatur entnommen,
- ambulante Kosten wurden auf Grundlage des EBM 2001 (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung errechnet (Einzelleistungen wurden mit einem Punktwert von 0,046 Cent multipliziert),
- Kosten für Arzneimittel wurden der Roten Liste 2004 entnommen,
- die stationären Kosten entsprechen der Vergütung gemäß G-DRG 2004; Kosten der einzelnen Fallbeispiele wurden mittels Webgrouper ermittelt, der Basisfallwert betrug 2.900 €. Multimorbidität wurde in der Betrachtung nicht eingeschlossen,
- Versandkosten für Histologie und Labor, sowie Arztbriefe, Meldungen an das Krebsregister oder Wegekosten für Operationen u. ä. wurden nicht bewertet,
- der Zeithorizont der Betrachtung betrug ein Jahr; es wurde mittels Inzidenzansatz bewertet.

Die beschriebene Vorgehensweise wurde für das MM, das BZK und das PEK herangezogen. Zur Berechnung der Krankheitskosten verursacht durch das MM wurden die Inzidenzen jedes Stadiums aus den Hochrechnungen des Krebsregisters Schleswig-Holstein angenommen (siehe Fallzahlen in Tabelle 17).

Die Therapieoptionen wurden, wie zuvor beschrieben, aus EBM, Abrechnungsdaten der kassenärztlichen Bundesvereinigung und Preisangaben der Roten Liste mit Kosten beziffert.

Tabelle 16: Kosten der Therapieoptionen des malignen Melanoms

	Mindestkosten €	Sensitivität %	Höchstkosten €	D-Kosten € (gerundet)
Detektion und 1. Therapie:				
Konsultation	15,00	100%	30,00	25,00
Intensive ärztl. Beratung	13,80	100%	27,60	21,00
Lokalanästhesie	6,90			10,00
Exzisionsbiopsie	7,36	338%	32,21	20,00
Histopath. Diagnostik	92,23			95,00
Ordinationsgebühr	7,71	63%	12,19	10,00
Ambulante Behandlung:				
Lokalanästhesie	6,90			10,00
Nachexzision mit SA	32,21			32,00
Histopath. Diagnostik	92,23			95,00
Zuschlag ambulantes OP	18,40	100%	36,80	28,00
Nachbehandlung	1,97	16%	2,30	2,00
Ambulantes Staging:				
Lymphknoten-Sonografie	9,20			10,00
Oberbauch-Sonografie	13,80			14,00
Röntgen-Thorax in 2 Eb	20,70			20,00
CT-Thorax	134,00			135,00
CT-Abdomen	151,00			150,00
Skelett-Szintigrafie	92,00	100%	184,00	138,00
Magnet-Resonanz-Tomografie	256,00			256,00
Stationäre Behandlung:				
Nachexzision mit SA	2.485,30			2.490,00
zweizeitig (mit Transplant)	4.970,60			5.000,00
einzeitig mit SLN-Biopsie	3.572,80			3.600,00
zweizeitig	6.058,10			6.100,00
einzeitig und Lymphadenektomie	6.174,10			6.200,00
zweizeitig	8.659,40			8.700,00
Ambulante Nachbehandlung:				
Immuntherapie Niedrigdosis	14.349,06	14%	16.357,93	15.400,00
Immuntherapie Hochdosis	34.065,95	14%	38.835,18	36.400,00
Infusion Zytostatika mind. 10 Min.	5,14	16%	5,98	6,00
Infusion Zytostatika > 90 Min.	17,40	16%	20,24	19,00
Onkologie	25,56	100%	51,13	38,00
Onkologie kontin. Betreuung	41,41			42,00
Besuch	18,40	100%	27,60	23,00
Strahlentherapie				
Konsultationen	1,97	16%	2,30	2,00
Hyperthermie:				
Konsiliarkomplex und Planung	427,80			430,00
Wärme und Bestrahlung	959,10	32%	681,00	810,00
Lymphdrainage	6,90			7,00
Arzneimittel:				
Schmerzmittel	1,80		21,00	11,50
Psychopharmaka (N3)	13,60		55,21	35,00
Sedativa (N2)	12,42		13,44	13,00
Arzn. gegen kognitive Störungen	197,19			200,00
Chemotherapie ambulant:				
Monotherapie	1.207,98	10%	1.220,05	1.215,00
Polychemotherapie	4.222,35	10%	4.264,57	4.250,00
Nachsorge:				
Körperliche Untersuchung:				
Ordinationsgebühr	7,71	63%	12,19	10,00
Beratung	13,80	100%	27,60	21,00
Laborauftrag	0,23			0,25
Protein S 100 (Labor)	29,10			29,00
Lymphknoten-Sonografie	9,20			10,00
Oberbauch-Sonografie	13,80			15,00
Röntgen-Thorax in 2 Eb	20,70			20,00
Skelett-Szintigrafie	92,00	100%	184,00	138,00
Magnet Resonanz-Tomografie	256,00			260,00

Quelle: [192]

Für die Therapieoptionen ist die Stadieneinteilung nach Entfernung des Erstumors entscheidend.

Die jährlichen direkten Kosten aller Neuerkrankungen des MMs betrugen pro Jahr rund 132 Mio. €. Die Kosten pro Fall beliefen sich im Durchschnitt auf 720 € für das Stadium 0, 1.760 € für das Stadium I, 14.420 € für das Stadium II, 43.450 € für das Stadium III und 38.910 € für das Stadium IV. Hierbei verursachten palliative Therapieansätze und Behandlungen mit Interferon und chirurgische Maßnahmen die höchsten Kosten. Für die jährlichen Folgekosten wurden durchschnittlich ohne Personen aus dem Stadium IV 5.280 € berechnet. Die Nachsorgekosten des ersten Jahres wurden mit 130 € pro Fall beziffert.

Tabelle 17: Direkte Kosten des malignen Melanoms

Stadium	Fallzahl	Kosten pro Fall (€)	Kosten pro Jahr (€)
Melanoma in situ	6.595	720	4.757.300
Stadium I	10.987	1.760	19.321.600
Stadium II	2.816	14.420	40.609.200
Stadium III	1.231	43.450	53.486.300
Stadium IV	354	38.910	13.774.500
Gesamtinzidenz und -kosten	21.983		131.948.900
Kosten 1. Jahr nach Tumorexzision	2.816		14.872.700
Diskontierung 5%	2.816		14.129.065
Diskontierung 3%	2.816		14.426.519
Kosten der Nachsorge	21.983		2.881.800
Diskontierung 5%	21.983		2.737.700
Diskontierung 3%	21.983		2.795.300
Quelle: [192]			

In der Studie von Stang et al. (2008) wurden die stationären Kosten des MMs beschrieben [193]. Evaluiert wurden die stationären Aufenthalte inklusive aller Behandlungsmaßnahmen mit Hilfe von drei Bewertungsmethoden. In der ersten wurde die DRG-Kalkulation 148 freiwillig teilnehmender Krankenhäuser des Jahres 2003 ausgewertet. Diese ergab einen Kostenanteil von 2.624,91 € für das Melanoma in situ (D03) und 2.885,05 € für das maligne Melanom (C43) als gewichtetes Mittel pro Hospitalisierung im Jahr. In einem zweiten Verfahren wurde für Hauttumoren der mittlere Krankenhaus-Tagessatz von 363 € (laut Statistischem Bundesamt) angenommen. Mit der dritten Methode wurden über Krankenkassendaten der

Betriebskrankenkassen Kosten für je eine Hospitalisierung in Höhe von 1.889 € (Männer) und 2.394 € (Frauen) für das MM in situ sowie 2.376 € (Männer) und 2.474 € (Frauen) für das MM ermittelt. Aus diesen Daten errechneten die Autoren jährliche Krankenhauskosten von 50-60 Mio. € für das MM.

Insgesamt wurden für das MM im Jahr 2003 153.001 Krankenhaustage gezählt.

Tabelle 18: Kosten der Hospitalisierung bei malignem Melanom

Diagnose/Methode	Malignes Melanom (C43)	Melanoma in situ (D03)
DRG-Kalkulation (pro Fall)	2.885,05 €	2.624,91 €
Kosten pro Krankenhaustag	363,00 €	363,00 €
Daten der BKK (pro Fall)		
Männer	2.376,00 €	1.889,00 €
Frauen	2.474,00 €	2.394,00 €
Quelle: eigene Darstellung, modifiziert nach [193]		

3.3.2.2. Indirekte Kosten

Während sich die Diagnosen anderer Krebserkrankungen und auch die anderer maligner Hauttumoren häufig bei Patienten in fortgeschrittenem Alter von über 60 Jahren beobachten lassen, betrifft das maligne Melanom vermehrt jüngere Personen. 49 % der Männer und 52 % der Frauen mit MM sind nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes jünger als 60 Jahre [194]. Das Krebsregister in Schleswig-Holstein berichtet eine besonders hohe Inzidenz bei Frauen im Alter zwischen 30 und 50 Jahren.

Die indirekten Kosten definieren sich, wie in Kapitel 3.3.1 beschrieben, über den entstandenen Produktivitätsverlust und verursachte Frühberentungen. Eine unzureichende Datenlage hinsichtlich der indirekten Kosten im Falle vom malignen Melanom führt zu Annahmen, die getroffen werden müssen, um den durchschnittlichen Produktivitätsverlust schätzen zu können, der durch diese Tumorentität entsteht. Daher wurden die Zahlen zu erwerbstätigen Personen in Deutschland den Analysen des Statistischen Bundesamtes entnommen.

Laut Statistischem Bundesamt betrug das Arbeitnehmerentgelt 2011 1.326,30 Mrd. € [195]. Die Anzahl erwerbstätiger Personen bezifferte sich 12/2011 auf 41,495 Mio. [196]. Aus diesen Daten lassen sich pro verlorenem Arbeitstag 87,57 € im Jahr 2011 errechnen (Formel für Berechnung im ist Leitlinienreport erläutert).

Die Angaben zur Arbeitsunfähigkeit wurden den Berechnungen der OVIS-Studie (Onkologische Versorgung von Tumorpatienten in Schleswig-Holstein) des Krebsregisters Schleswig-Holstein entnommen [197]. Danach ergibt sich für die männlichen Patienten aller Stadien ein Mittelwert von 20,8 Arbeitsunfähigkeitstagen. Für die weiblichen Patienten wurden 35,6 Tage berechnet. Folgt man der Berechnung zum Produktivitätsverlust entstehen demnach Kosten für die Arbeitsunfähigkeit bei Männern in Höhe von 16.848.468 € bei einer Inzidenzrate von 9.250 Fällen in 2009. Für die weiblichen Melanom-Patientinnen entstehen bei einer Inzidenz von 8.725 Fällen Produktivitätsverlustaufwendungen von 27.200.118 € [198].

Tabelle 19: Arbeitsunfähigkeitstage verursacht durch malignes Melanom

Geschlecht	Stadium	Mittelwert	Standardabweichung
männlich	T1	25,9	38,6
	T2	15,4	14,6
	T3	25,6	16,9
	T4	26,3	29,5
	Tx	11,7	10,6
	Insgesamt	20,8	25,5
weiblich	T1	11,5	16,1
	T2	15,5	14,4
	T3	76,2	114,7
	T4	59,8	61,5
	Tx	40,3	89,5
	Insgesamt	35,6	74,0
Quelle:[197]			

Zur Frühberentung durch das MM liegen Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2002 vor. Demnach wurden 318 Männer und 268 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 50,8 bzw. 48,0 Jahren berentet. Im Jahr 2002 sind damit 9.060 Erwerbstätigenjahre aufgrund des malignen Melanoms verloren gegangen [199].

Die Mortalitätsrate des malignen Melanoms lag 2010 bei 2.711 Todesfällen pro Jahr [200]. Dabei wird davon ausgegangen, dass Männer im Durchschnitt fünf Lebensjahre ihrer weiteren Lebenserwartung verlieren und Frauen drei Jahre [199].

3.3.2.3. Intangible Effekte/Lebensqualität

Im Falle des malignen Melanoms wurden bei der Recherche zu den Schlagworten „malignant melanoma“ and „quality of life“ 288 Titel mit Abstract identifiziert.

Insgesamt wurden aus diese Recherche 14 Artikel im Volltext gelesen. Vier Artikel haben den Einschlusskriterien nicht entsprochen bzw. mussten über die im Vorfeld definierten Kriterien ausgeschlossen werden. Von den ausgewählten zehn Volltexten handelte es sich bei drei Arbeiten um systematische Reviews zur Lebensqualität und psychologischen Aspekten bei Melanom-Patienten. In fünf Artikeln wurden Studien beschrieben, die die Lebensqualität der Patienten mittels Fragebogen abbildeten. Zwei der Artikel bewerteten die Reliabilität und Validität eines Fragebogens innerhalb einer Studie.

Beutel et al. [201] haben in ihrem deutschsprachigen Review eine systematische Übersicht der Literatur zu „psychoonkologischen Aspekten, Bestimmung der Einflussgrößen auf die Lebensqualität und die Bestimmung des psychoonkologischen Forschungsbedarfes“ im Zeitraum von 1990 – 2008 durchgeführt. Die meisten Studien in diesem Review stammen aus dem englischsprachigen Raum. Aus Deutschland waren

nur wenige Studien verfügbar. Die methodische Qualität und Vergleichbarkeit der gefundenen Studien war gering. Inhaltlich konnte die Aussage getroffen werden, dass psychosoziale Merkmale (Krankheitsbewältigung, soziale Unterstützung) unabhängig vom Tumorstadium einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. Angewandte Psychotherapien für MM-Patienten zeigten bestärkende Ergebnisse.

Ein systematischer Review von Cornish et al. [202] zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität demonstrierte, dass die psychologische Charakteristik der Patienten (z. B. Bewältigungsstärke, positive Lebenseinstellung) Einfluss auf die wahrgenommene Lebensqualität nimmt. Bei einem Drittel der Patienten mit einem Melanom wurde in den eingeschlossenen Studien eine große Krankheitslast hinsichtlich emotionaler Belastungen zum Zeitpunkt der Diagnose und anstehender Behandlung festgestellt.

Cashin et al. [203] erörterten in ihrem systematischen Literaturreview sowohl Studien zu ökonomischen Aspekten als auch zur Lebensqualität bei malignem Melanom. Es wurden 13 Lebensqualitätsstudien in das Review aufgenommen, welche anhand diverser Fragebögen bzw. Skalen die Lebensqualität abbildeten. Das Ergebnis zeigte, dass Patienten, die ihrer Erkrankung mit weniger Wut, Ärger und Leid begegneten, ihre Lebensqualität besser als andere bewerteten und eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen.

Die Studie von Sigurdardottir et al. [204] beschreibt die Lebensqualität von MM-Patienten mithilfe unterschiedlicher Fragebögen, um verschiedene Dimensionen ihrer persönlichen Verfassung abbilden zu können. Mit dem Fragebogen QLQ-C36 (Quality of Life Questionnaire) konnten dabei Symptome wie Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe, Fieber, Hitzewallungen, etc abgefragt und belegt werden. Ein weiterer Fragebogen in dieser Untersuchung, der sogenannte HAD (Hospital Anxiety and Depression), belegte Angstzustände und Depressionen bei den befragten MM-Patienten. Innerhalb der Symptome konnten auch Korrelationen nachgewiesen werden.

Burdon-Jones et al. [205] haben eine Befragung bei Patienten mit malignem Melanom und nicht-melanozytären Hauttumoren durchgeführt. Der angewendete Fragebogen war der Skin Cancer Quality of Life-Fragebogen. MM-Patienten beschrieben bei der Beantwortung ihrer Fragebögen die empfundene Dankbarkeit und Entlastung sowie eine positivere Lebenseinstellung nach der Therapie. Zudem gaben sie im Vergleich zu NMSC-Patienten an, ein stärkeres Gefühl von Angst, Depressionen, Schuld und Stress sich selbst und den Angehörigen oder Freunden gegenüber zu empfinden. Patienten mit NMSC beklagten hingegen das öffentliche Unverständnis und die fehlende Anerkennung von Hauttumoren. Ebenfalls gaben diese Patienten die Sorge vor Schönheitsfehlern, Narbenbildung oder Fremdreaktionen an. Beide Patientengruppen berichteten gleichfalls über das Bewusstsein des eigenen Todes.

In einer weiteren Studie haben Burdon-Jones und Gibbons [206] den Fragebogen Skin Cancer Quality of Life Impact Tool (SCQOLIT) evaluiert und validiert. Der Fragebogen mit 10 Elementen wurde für Patienten mit nicht-metastasiertem malignem Melanom und nicht-melanozytärem Hauttumor konzipiert und in einer Gruppe von 120 Patienten validiert. Die Patienten mit MM gaben im Rahmen der Studie größere Einbußen in ihrer Lebensqualität an als die Kohorte mit nicht-melanozytärem Hauttumor.

Schlesinger-Raab et al. [207] erhoben in ihrer Arbeit die Lebensqualität von Patienten des Münchner Krebsregisters. Innerhalb des Studienzeitraums beantworteten 1.085 Patienten den QLQ-C30 Fragebogen der EORTC (European Organisation for Research

and Treatment of Cancer) und Fragmente aus den Fragebögen QLQ-BR-23, Mental Adjustment to Cancer Scale und der Functional Assessment of Cancer Therapy Scale. Das Hauptaugenmerk der Studie richtete sich auf die physischen, kognitiven, emotionalen sowie sozialen Aspekten. Ebenso beinhaltete die Befragung Gesichtspunkte der medizinischen Behandlung, des Genesungsprozesses, sowie zur Prognose und den Krankheitseffekten im Zeitverlauf. Als Ergebnis zeigte sich, dass Patienten mit MM nicht zwingend per se an einer verminderten Lebensqualität leiden. Die Ergebnisse entsprachen im Wesentlichen dem Befinden der Restbevölkerung. Es wurde in 50 % ein Kommunikationsdefizit mit dem behandelnden Arzt bemängelt. Zudem wurde festgestellt, dass die Lebensqualität mit dem Alter korreliert. Je jünger die Patienten waren, desto bessere Werte wurden für die Lebensqualität gemessen. Dies wurde auf eine bessere körperliche Funktionalität zurückgeführt.

Eine weitere Studie aus Deutschland von Waldmann et al. [208] erfasste mithilfe des Fragebogens QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei 450 Patienten mit Melanom. Die Patienten beantworteten hierfür 15 Monate nach Erhalt der Diagnose den Fragebogen ein erstes Mal. Die Follow-Up Erhebung erfolgte nach zwei Jahren. Die im Vorfeld der Studie aufgestellten Hypothesen, welche postulierten, dass die Lebensqualität der Melanompatienten schlechter ist, als die der restlichen Bevölkerung und weiterhin von der Tumorgröße und -lokalisation beeinflusst wird, konnten nicht bestätigt werden. Zudem zeigte sich eine über den Verlauf der Erkrankung verschlechternde Lebensqualität der Patienten.

Vurnek et al. evaluierten in zwei Studien die Lebensqualität bei kroatischen Melanompatienten. In einer ersten Untersuchung [209] bewerteten die Autoren verschiedene Bewältigungsfähigkeiten und die Lebensqualität der Melanompatienten. Diese wurden mittels BDI (Beck Depression Inventory) und dem Fragebogen COPE Inventory abgefragt. Es zeigte sich, dass die Patienten einen geringen Einfluss der Erkrankung auf ihre Lebensqualität wahrnahmen und diese insgesamt als gut empfanden. Depressive Symptome wurden kaum verzeichnet. Die häufigsten Bewältigungsmethoden waren Akzeptanz, aktive Bewältigung und positive Interpretation der Umstände. Im Allgemeinen zeigte sich, dass Bewältigungsstrategien zu einer subjektiv besseren Lebensqualität führten. Die zweite Studie [210] beschreibt neben der psychologischen Verfassung der Melanom-Patienten die Krankheitswahrnehmung der Patienten. Per Selbstbewertungsinstrument, dem Brief Illness Perception Questionnaire (Brief IPQ), wurden kognitive und emotionale Gesichtspunkte zur Krankheitsdarstellung abgefragt. Die Visual Analogue Scale (VAS) wurde zur Überprüfung der subjektiven Lebensqualität angewandt. Mit Hilfe des Beck Depression Inventory (BDI) wurden depressive Symptome evaluiert. Frauen zeigten im Vergleich zu Männern ein größeres Wissen zur Erkrankung, beschrieben einen stärkeren Einfluss der Erkrankung auf ihre Lebensqualität und wiesen ausgeprägte depressive Symptome auf. Insgesamt wurden bei 78 % der Patienten leichte Depressionssymptome festgestellt, 14 % zeigten moderate Symptome und 8 % schwere Depressionen.

Zusammenfassend kann für die Messung der Lebensqualität beim malignen Melanom konstatiert werden, dass diese unabhängig vom Tumorstadium von Begleiterscheinungen wie Angst, Depressionen, Wut, Ärger und begleitenden physischen Symptomen verschlechtert wird. Bewältigungsstrategien können hingegen helfen, Verbesserungen in der subjektiven Lebensqualitätswahrnehmung zu erzielen. Zudem wirkt sich die erfahrene Unterstützung des persönlichen Umfeldes positiv auf die Lebensqualität aus.

Die in Krebsregistern vorhandenen Daten bieten neben der Aufdeckung krankheitsbedingter Kostenfaktoren am Fall des einzelnen Patienten ebenfalls die Möglichkeit zu einer fundierten Analyse der Lebensqualität bei MM-Patienten. Dazu ist es notwendig weitere Daten z. B. direkt von den Patienten zu erheben oder diese Daten mit anderen Datenquellen zu verknüpfen.

Tabelle 20: Eingeschlossene Literatur zur Lebensqualität beim malignen Melanom

Author	Titel	Journal	Studiendesign	Land	Fragebogen
Beutel M.E., et al.	Psychoonkologische Aspekte des malignen Melanoms	Der Hautarzt 2009, 60:727-734.	Systematischer Review	Deutschland	
Burdon-Jones D., et al.	Quality of life issues in nonmetastatic skin cancer	Br J Dermatology 2010, 162: 147-151.	Kohortenanalyse (Patienten mit malignem Melanom und nichtmelanomem Hauttumor)	UK	Skin Cancer Quality of life Question Sheet
Burdon-Jones D., et al.	The skin cancer Quality of Life Impact Tool (SCQOLIT): a validated health-related quality of life questionnaire for non-metastatic skin cancer	JEADV 2012. [Epub ahead of print]	Kohortenanalyse (Patienten mit malignem Melanom und nichtmelanomem Hauttumor)	Australien	SCQOLIT
Cashin RP., et al.	Advanced Cutaneous Malignant Melanoma: A Systematic Review of Economic and Quality-of-Life Studies	Value in health 2008, Vol.11, Nr. 2: 259-271.	Systematischer Review	Kanada	
Cornish D., et al.	A systematic review in health-related quality of life in cutaneous melanoma	Annals of Oncology 2009, 20 (Suppl 6):vi51-vi58.	Systematischer Review	Niederlande	
Schlesinger-Raab A., et al.	Quality of life in localised malignant melanoma	Annals of Oncology 2010, Vol 21(12): 2428-2435	Querschnittsstudie von Patienten aus Krebsregister München	Deutschland	QLQ-C30, QLQ-BR23 (beides EORTC tools)
Sigurdardottir V. et al.	The impact of generalized malignant melanoma on quality of life evaluated by the EORCT questionnaire technique	Quality of life Research 1993, Vol 2:193-203	Kohortenanalyse	Schweden	EORTCs QLQ-C36 (Vorversion dieses Fragebogens), ein studienspezifisches Modul zu MM, HAD Scale (Hospital Anxiety and Depression)

Author	Titel	Journal	Studiendesign	Land	Fragebogen
Vurnek M., et al.	Psychological Status and Coping with Illness in Patients with Malignant Melanoma	Coll. Antropol. 31 (2007) Suppl. 1: 53-56	Kohortenstudie	Kroatien	General Quest.(soziodemogr.), Visual analogue scale (LQ), BDI (Beck Depression Inventory), COPE inventory
Vurnek-Zivkovic M., et al.	Psychological Status and Illness Perceptions in Patients with Melanoma	Coll. Antropol. 32 (2008) Suppl. 2: 75-78	Kohortenstudie (Patienten nach Tumorexzision)	Kroatien	General Quest. (soziodemo.), VAS (subjektive LQ und Einfluss der Erkrankung auf LQ), BDI, Brief IPQ (Brief Illness Perception Quest.)
Waldmann A., et.al.	Different Aspects of Self-Reported Quality of Life in 450 German Melanoma Survivors	Cancers 2011, 3, 2316-2332	Kohortenstudie (Patienten nach malignem Melanom Fragebogen 1 (Q1) 15 Mon nach Diagnose, Fragebogen 2 (Q2) 2 Jahre nach Q1)	Deutschland	QLQ-C30

Quelle: eigene Darstellung

3.3.3. Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom zählt zu den nicht-melanozytären Hautkrebsarten. Alle NMSC werden unter der ICD 10 Codierung C44 zusammengefasst. Werden also ICD-Codierungen für weiterführende Analysen verwendet, dann ist in diesen Analysen eine genaue Unterscheidung zwischen den Entitäten BZK und PEK nicht möglich. Kraywinkel et al. [211] belegten in ihren epidemiologischen Beobachtungen eine Verteilung der Tumorarten BZK und PEK von 80 % zu 20 %. Demnach sind 80 % der Diagnosen unter dem ICD 10 Code C44 dem BZK zuzurechnen.

3.3.3.1. Direkte Kosten

Die direkten Kosten des BZK wurden wie die des malignen Melanoms ebenfalls den Analysen der ADP zum Pilotprojekt Hautkrebs-Screening (SCREEN) entnommen [192]. Die methodische Vorgehensweise der Berechnungen wurde bereits in Kapitel 3.3.2 bei den Analysen zum MM beschrieben.

Für das BZK ist eine geringe Mortalität zu verzeichnen. Allerdings weist das BZK ein stetiges und zerstörerisches Wachstum auf und lokalisiert sich insbesondere im Kopf-Hals-Bereich. Mit dem Ziel funktionaler und kosmetischer Erhaltung der betroffenen Hautareale erfolgen beim BZK aufwendige Behandlungsmaßnahmen. Die Therapieoptionen stehen in Abhängigkeit zur Lokalisation und Tumorgroße. Die Bewertung wurde auch in diesem Fall anhand der gängigen Behandlungspfade angelegt.

Die Kosten der Therapieoptionen wurden anhand EBM, Roter Liste und Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigung ermittelt und sind in Tabelle 21 aufgelistet.

Tabelle 21: Kosten der Therapieoptionen des Basalzellkarzinoms

	Mindestkosten	Sensitivität	Höchstkosten	D-Kosten
	€	%	€	(gerundet)
Detektion und 1. Therapie:				
Konsultation	15,00	100%	30,00	25,00
Intensive ärztl. Beratung	13,80	100%	27,60	21,00
Lokalanästhesie	6,90			10,00
Exzisionsbiopsie/PE	7,36	338%	32,21	20,00
Histopath. Diagnostik	70,00			70,00
Kleine Exzision (Shave)	7,36		32,21	20,00
Histopath. Diagnostik	92,23			95,00
Kyrochirurgie	41,40			42,00
Immuntherapie Salbe	249,42			250,00
Ordinationsgebühr	7,71	63%	12,19	10,00
Ambulante Behandlung:				
Lokalanästhesie	6,90			10,00
Nachexzision mit SA	32,21			32,00
Histopath. Diagnostik	70,00		92,23	81,15
Zuschlag ambulantes OP	18,40	100%	36,80	28,00
Nachbehandlung	1,97	16%	2,30	2,00
Bestrahlung:				
Erörterung, Aufklärung Konsiliarkomplex	36,80			37,00
Bestrahl-Planung	25,30			26,00
Bestrahl. mit Beschleuniger, je Fraktion	48,30			49,00
Stationäre Behandlung:				
Nachexzision mit SA	2.485,30			2.490,00
zweizeitig (mit Transplant)	4.970,60			5.000,00
Exzision mit konventioneller Histologie	1.874,00			1.900,00
zweizeitig	3.748,00			3.750,00
NA mit SA 2 > 2 Tumore	3.059,00			3.060,00
zweiseitig				6.100,00
Epithetische Versorgung im Gesicht	11.449,00			12.000,00
Ambulante Nachbehandlung:				
Onkologie	25,56	100%	51,13	38,00
Onkologie kontin. Betreuung	41,41			42,00
Konsultation	1,97	16%	2,30	2,00
Besuch	18,40	100%	27,60	23,00
Arzneimittel:				
Schmerzmittel	1,80		21,00	11,50
Psychopharmaka (N3)	13,60		55,21	35,00
Sedativa (N2)	12,42		13,44	13,00
Chemotherapie ambulant:				
Systemische Chemotherapie	24.204,00			24.200,00
Nachsorge:				
Körperliche Untersuchung:				
Ordinationsgebühr	7,71	63%	12,19	10,00
Beratung	13,80	100%	27,60	21,00

Quelle: [192]

Auf Grundlage dieser Kostendaten und der vorliegenden Inzidenzen verursacht das Basalzellkarzinom in der Gesamtsumme aller Subtypen direkte jährliche Gesamtkosten von 145.555.600 €. Dies entspricht bei vorliegender Fallzahl durchschnittlichen Kosten von 1.741,50 € pro Fall.

Tabelle 22: Direkte Kosten des Basalzellkarzinoms

BZK Art	Fallzahl	Kosten pro Jahr (€)
oberflächlich	29.420	47.791.100
invasiv	49.564	87.476.600
sklerodermiform	4.513	8.170.300
Metastase	84	2.117.600
Gesamtkosten	83.581	145.555.600
Nachsorge	83.498	5.704.000
Diskontierung 5%		5.418.800
Diskontierung 3%		5.532.900

Quelle: modifiziert nach [192]

Die Studie von Stang et al. [193], auf welche in Kapitel 3.3.2 bereits hingewiesen wurde, beschreibt ebenso für die ICD 10 Diagnose C44 (alle nicht-melanozytären Hauttumoren) Krankenhaustagkosten. Für die ICD 10 Diagnose C44 wurde über die DRG-Daten von 2003 ein gewichtetes Mittel von 3.150,33 € pro Fall für eine Hospitalisierung angegeben. Die Daten der Betriebskrankenkassen wiesen Kosten von 2.442 € für männliche Patienten und 2.494 € für weibliche Patienten pro Fall für einen Krankenhausaufenthalt aus. Der Betrachtungszeitraum betrug ein Jahr. Die Gesamtkosten für NMSCs bezifferten sich auf 105 - 130 Mio. € jährlich.

Es wurden 324.085 Krankenhaustage für Patienten mit der Diagnose C44 im Jahr 2003 gezählt.

Tabelle 23: Kosten der Hospitalisierung bei nicht-melanozytären Hauttumoren

	Nicht-melanozytäre Hautumoren (C44)
DRG-Kalkulation (pro Fall)	3.150,33 €
Kosten pro Krankenhaustag	363,00 €
Daten der BKK (pro Fall)	
Männer	2.442,00 €
Frauen	2.494,00 €

Quelle: eigene Darstellung, modifiziert nach [193]

3.3.3.2. Indirekte Kosten

Im Falle des Basalzellkarzinoms kann zur Bestimmung der Arbeitsunfähigkeit lediglich auf die Daten des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen werden. Die Indikationscodierung des Basalzellkarzinoms wird per ICD 10 Codierung C44 „Sonstige bösartige Neubildungen der Haut“ für alle nicht-melanozytären Hauttumoren zusammengefasst. Für diese Diagnosegruppe entstanden laut Statistischem Bundesamt im Jahr 2009 12 AU-Tage pro Fall. Da die Diagnostik und Therapie dieser Krebsentitäten starke Parallelen aufweisen, wird sowohl beim Basalzellkarzinom als auch beim Plattenepithelkarzinom von 12 Tagen Arbeitsunfähigkeit ausgegangen. In Verbindung mit der Inzidenzrate von 133.000 Fällen pro Jahr in 2009 [211] ergibt sich ein jährlicher durchschnittlicher Produktivitätsverlust von 139.761.720 €.

Die Daten zum Basalzellkarzinom entbehren vielfacher Angaben. Daher wurde auf Zahlen zur Frühberentung aus dem Jahr 2002 zurückgegriffen. Demnach wurden 2002 aufgrund eines nicht-melanozytären Hauttumores 62 Männer und 32 Frauen im Durchschnittsalter von 51,3 bzw. 50,3 Jahren berentet [199].

Auch die Zahlen zur Mortalität liegen lediglich in der Gesamtheit aller Daten der NMSCs, d. h. einschließlich des Plattenepithelkarzinoms, vor. Die Diagnose C44 führte 2010 in 621 Fällen zum Tode [200].

3.3.3.3. Intangible Effekte/Lebensqualität

Die in der systematischen Literaturrecherche verwendeten Schlagworte „basal cell carcinoma“ und „quality of life“ erzielten 104 Treffer. Aus diesen wurden 6 Volltexte ausgewählt und gesichtet. Innerhalb der Volltexte konnten 3 Artikel als passend zu Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen werden (Tabelle 24).

Blackford et. al. [212] führten mit Hilfe zweier Fragebögen, dem UK Sickness Impact Profile (UKSIP) und dem Dermatology Life Quality Index (DLQI), bei Patienten mit diagnostiziertem Basalzellkarzinom eine Befragung durch. Die Lebensqualität wurde während des Initialbesuches, eine Woche nach der erfolgten Behandlung und 3 Monate nach Behandlung beim Dermatologen erhoben. Die Ergebnisse belegen keine Verbindung zwischen Läsionsgröße nach Behandlung durch Exzision und der Lebensqualität. Das BZK verursachte insgesamt geringe Behinderungen, was eine mögliche Erklärung für die allgemein beobachtete späte Konsultation eines Arztes bei Vorliegen dieser Erkrankung darstellen könnte.

In der Lebensqualitätsstudie von Rhee et. al. [213] wurden Änderungen der Lebensqualität nach Operation bei nicht-melanozytären Hauttumoren erfasst. Die Ergebnisse zeigen nur geringe Beeinträchtigungen durch NMSC zum Zeitpunkt der Diagnose. Lediglich zwei Fragen zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch die Operation, da nach dieser verminderte Schmerzen und reduzierter Juckreiz auftraten.

Shah et al. [214] zeigten in ihrer Analyse den Einfluss von demografischen, medizinischen und sozialen Effekten auf die Lebensqualität. Mithilfe des Fragebogens Center for Epidemiological Studies Scale (CES-D) konnte eine besonders hohe Prävalenz depressiver Symptome aufgedeckt werden. Diese korrelierte mit der Anzahl involvierter Angehöriger. Je besser sich die Patienten betreut fühlten, desto geringer schien der Wert der CES-D. Die Lokalisation und Anzahl der Tumoren hatte keinen Einfluss auf die Lebensqualität.

In Kapitel 3.3.2 wurden zwei Studien von Burdon-Jones et al. [205, 206] beschrieben, welche neben Patienten mit MM auch solche mit Basalzellkarzinom beurteilten. Die Patienten äußerten vor allem psychische Belastungen wie die Sorge vor Schönheitsfehlern, Narbenbildung oder Fremdreaktionen. Grundsätzliche verursachten Basalzellkarzinome innerhalb dieser Studien nur geringe Belastungen und scheinen die Patienten erst im fortgeschrittenen Stadium zu einer ärztlichen Konsultation zu veranlassen. Hier zeigt sich die besondere Notwendigkeit von Aufklärung im Hinblick auf ein positives Gesundheitsverhalten.

Die schwache Datenlage zu Basalzellkarzinomen deutet auf Forschungsbedarf hinsichtlich positiv beeinflussender Faktoren auf das gesundheitliche Verhalten der Bevölkerung hin. Sowohl Screening-Methoden als auch Schulungen zu gesundheitsbewusstem Verhalten durch den Patienten selbst, aber auch die sensible Umgangsweise der behandelnden Ärzte, stellen Potential in dieser Hinsicht dar.

Tabelle 24: Eingeschlossene Literatur zu Lebensqualität bei Basalzellkarzinom

Author	Titel	Journal	Studiendesig n	Land	Fragebogen
Blackford S. et al.	Basal cell carcinomas cause little handicap	Quality of life Research 1996, Vol. 5: 191-194	Kohortenanalyse (Abfrage zur Initialbehandlung, 1 Woche danach und 3 Monate danach)	UK	DLQI (Dermatology Life Quality Index); UKSIP (UK Sickness Impact Profile)
Rhee J.S., et al.	Skin Cancer and Quality of Life: Assessment With the Dermatology Life Quality Index	Dermatol Surg 2004, 30:525-529.	prospektive Kohortenanalyse	USA	DLQI
Shah M., et al.	Quality of life and depression assessment in nevoid basal cell carcinoma syndrome	Int J Dermatol 2011, 50: 268-276	Kohortenanalyse	USA	Skindex-29

Quelle: eigene Darstellung

3.3.4. Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom wird wie das Basalzellkarzinom unter dem ICD 10 Code C44 ausgewiesen. Es wird von einem Erkrankungsanteil von 20 % in der Diagnose C44 ausgegangen, der auf das PEK entfällt [211].

3.3.4.1. Direkte Kosten

Die direkten Kosten des PEK werden ebenfalls aus den Berechnungen des Pilotprojekts Hautkrebs-Screening [192] zitiert. Die methodische Vorgehensweise zur Kostenberechnung des MM aus Kapitel 3.3.2 gilt auch in diesem Fall.

Das PEK lokalisiert sich zu 90 % im Kopf-Hals-Bereich und an den Händen. In 70 % der Neuerkrankungsfälle tritt mindestens ein Zweittumor auf. Für die Wahl der Therapie des PEK ist die Stadieneinteilung nach Entfernung des Erstattumors maßgebend. Die Beschreibung der Kosten werden für das PEK anhand der Kosteneinheiten nach dem EBM, Preisangaben der Roten Liste und der G-DRG-Vergütung vollzogen.

Tabelle 25: Kosten der Therapieoptionen des Plattenepithelkarzinoms

	Mindestkosten	Sensitivität	Höchstkosten	D-Kosten
	€	%	€	(gerundet)
Detektion und 1. Therapie:				
Konsultation	15,00	100%	30,00	25,00
Intensive ärztl. Beratung	13,80	100%	27,60	21,00
Lokalanästhesie	6,90			10,00
Exzisionsbiopsie	7,36	338%	32,21	20,00
Histopath. Diagnostik	92,23			95,00
Ordinationsgebühr	7,71	63%	12,19	10,00
Ambulante Behandlung:				
Lokalanästhesie	6,90			10,00
Nachexzision mit SA	32,21			32,00
Histopath. Diagnostik	92,23			95,00
Zuschlag ambulantes OP	18,40	100%	36,80	28,00
Nachbehandlung	1,97	16%	2,30	2,00
Ambulantes Staging:				
Lymphknoten-Sonografie	9,20			10,00
Oberbauch-Sonografie	13,80			14,00
Röntgen-Thorax in 2 Eb	20,70			20,00
CT-Thorax	134,00			135,00
CT-Abdomen	151,00			150,00
Stationäre Behandlung:				
Nachexzision mit SA	2.485,30			2.490,00
zweizeitig	4.970,60			5.000,00
einzeitig und Lymphadenektomie	6.174,10			6.200,00
zweizeitig	8.659,40			8.700,00
Ambulante Nachbehandlung:				
Infusion Zytostatika mind. 10 Min.	5,14	16%	5,98	6,00
Infusion Zytostatika > 90 Min.	17,40	16%	20,24	19,00
Onkologie	25,56	100%	51,13	38,00
Onkologie kontin. Betreuung	41,41			42,00
Besuch	18,40	100%	27,60	23,00
Konsultationen	1,97	16%	2,30	2,00
Lymphdrainage	6,90			7,00
Arzneimittel:				
Schmerzmittel	1,80		21,00	11,50
Psychopharmaka (N3)	13,60		55,21	35,00
Sedativa (N2)	12,42		13,44	13,00
Multimodale Chemotherapie:				
Exz./Bestrahlung/Zytostatika	4.222,35	10%	4.264,57	4.250,00
Nachsorge:				
Körperliche Untersuchung:				
Ordinationsgebühr	7,71	63%	12,19	10,00
Beratung	13,80	100%	27,60	21,00
Laborauftrag	0,23			0,25
Lymphknoten-Sonografie	9,20			10,00
Oberbauch-Sonografie	13,80			15,00
Röntgen-Thorax in 2 Eb	20,70			20,00

Quelle: [192]

Die Neuerkrankungen von PEK verursachen jährliche Gesamtkosten von 50.501.100 €. Zusätzliche Risikofaktoren wie eine Immunsuppression und Strahlenexposition verlangen eine engmaschigere Nachsorge und verursachen damit ein größeres Kostenvolumen.

Tabelle 26: Direkte Kosten des PEK

PEK Stadium	Fallzahl	Kosten pro Jahr (€)
Stadium 0	9.605	16.163.000
Stadium I	15.481	26.048.600
Stadium II	2.451	4.195.600
Stadium III	234	586.400
Stadium IV	305	3.507.500
Gesamtkosten		50.501.100
Nachsorgekosten (gesamt)		1.822.587
Diskontierung 5%		1.731.500
Diskontierung 3%		1.767.900

Quelle: modifiziert nach [192]

Arbeiten, welche die stationären Kosten für das Plattenepithelkarzinom ausweisen, existieren nicht. Lediglich die Studie von Stang et al. [193], welche bereits in Kapitel 3.3.2 erstmals beschrieben wurde, erfasst mit der ICD 10 Codierung C44 Ausgaben für Krankenhausaufenthalte. Die durch die einzelnen Diagnosen verursachten stationären Ausgaben werden jedoch nicht getrennt nach Tumorentitäten ausgewiesen (siehe auch Tabelle 23). Ausgaben für Krankenhausaufenthalte mit der Diagnose C44 belaufen sich laut Stang et al. jährlich auf 105-130 Mio. € bei 324.085 Krankenhaustagen [193]. Kraywinkel et al. zufolge sind 20 % der Fälle in der Diagnosegruppe C44 an einem PEK erkrankt [211].

Dies unterstellt auch im Falle der angegebenen Kosten einen Anteil von 20 %, der auf das PEK entfällt.

3.3.4.2. Indirekte Kosten

Zur Berechnung der indirekten Kosten des Plattenepithelkarzinoms werden die Daten des Statistischen Bundesamtes zugrunde gelegt. Hier wurde für die ICD 10 Codierung C44 von 12 Arbeitsunfähigkeitstagen im Jahr 2009 ausgegangen. Anhand der Inzidenzzahlen des Plattenepithelkarzinoms aus dem Krebsregister Schleswig-Holstein entspricht der durchschnittliche Produktivitätsverlust 36.569.232 € bei 34.800 Inzidenzfällen [198].

Auch die Zahlen zur Mortalität und zu Frühberentung sind nicht einzeln für das PEK, sondern nur gesamt für alle NMSC erhältlich. Sie wurden bereits in Kapitel 3.3.3 zum BZK berichtet.

3.3.4.3. Intangible Effekte/Lebensqualität

Die systematische Literaturrecherche zum Plattenepithelkarzinom in den bereits genannten Meta-Datenbanken ergab eine Anzahl von 1.906 potentiell relevanten Artikeln. Wie bereits zu den im Vorangegangenen beschriebenen Diagnosen wurden die Titel und Abstracts bewertet. Keine der vorliegenden Studien konnte anhand der Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen werden.

Lediglich zwei Studien der Autoren Burdon-Jones et al. [205, 206] (siehe auch Kapitel 3.3.2) betrachteten die Auswirkungen nicht-melanozytärer Hauttumoren auf die Lebensqualität. Patienten mit NMSC beklagten hier vorwiegend die Sorge vor Schönheitsfehlern, Narbenbildung oder Fremdreaktionen. Der zweite Artikel unterstrich die Validität des angewandten Fragebogens SCQOLIT im Falle von NMSC-Patienten.

3.3.5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Krankheitslast von Hauttumoren definiert sich aus sehr vielfältigen Faktoren.

Bezogen auf die gesellschaftliche Sicht wurden Kostenkomponenten aufgezeigt, die eine extreme ökonomische Belastung darstellen. Zum einen erfordern die z. T. sehr aufwendigen medizinischen Behandlungsmaßnahmen einen hohen Kostenanteil. In allen benannten Tumorentitäten führen Krankenhausaufenthalte, die operativen Behandlungsverfahren und eine intensive Nachsorgeperiode zu hohen direkten Kosten. Damit einhergehend entstehen Produktivitätsausfälle durch die Erkrankung und Behandlung, welche einen volkswirtschaftlichen Schaden verursachen.

Der Anteil der direkten Kosten für das maligne Melanom beziffert sich auf 131.948.900 € pro Jahr. Die Nachsorge der Patienten im ersten Jahr verursacht Kosten in Höhe von 14.872.700 €. Die Hospitalisierungskosten pro Fall und Jahr werden in einer Studie mit 2.376 €m (Männer) bzw. 2.474 € (Frauen) beziffert, im Fall des Melanoma in situ mit 1.889 € (Männer) bzw. 2.394 € (Frauen).

Indirekte Kosten resultierend aus Produktivitätsverlusten wurden auf 44.048.586 € pro Jahr geschätzt. Dabei wurden durch das Statistische Bundesamt 9.060 verlorene Erwerbsjahre durch Frühberentung berechnet und 2.711 Todesfälle im Jahr 2010 registriert.

Eine Minderung der Lebensqualität aufgrund der Diagnose MM wurde durch psychische Faktoren wie Angst, Depression, Wut, Ärger, usw. verursacht.

Das BZK wurde mit einem direkten Kostenanteil von 145.555.600 € pro Jahr verbunden. Weiterhin fallen dabei Nachsorgekosten von 5.704.000 € an.

Die gesamten direkten Kosten für das PEK belaufen sich laut aufgeführter Berechnungen auf 50.501.100 € jährlich. Die Nachsorge verursacht jährliche Kosten in Höhe von 1.822.587 €.

Der Produktivitätsausfall durch das PEK verursacht jährliche Kosten von 36.569.232 €.

Die Hospitalisierungskosten können aufgrund der ICD 10 Codierung nur für alle nicht-melanozytären Hauttumoren zusammen erfasst werden. Hier wurden in einer Studie jährliche Kosten pro Fall von 2.442 € für Männer und 2.494 € für Frauen mit dem ICD 10 Code C44 (nicht-melanozytäre Hauttumoren) errechnet. Die Arbeitsunfähigkeit durch die Diagnose C44 verursachte jährliche Kosten in Höhe von 139.761.720 €. Im Jahr 2010 wurden 621 Todesfälle aufgrund der nicht-melanozytären Hauttumoren erfasst.

Die intangiblen Effekte wurden ebenfalls über die Diagnose eines nicht-melanozytären Hauttumors gemessen. Dabei kann für beide Tumorentitäten BZK und PEK festgestellt werden, dass eine geringe Belastung durch diese Hauttumoren selbst hervorgerufen wird. Erst Behandlungsfolgen wie Narbenbildung, Schönheitsfehler oder Fremdreaktionen verursachen Sorgen und eine psychische Belastung.

Obwohl die Erkrankungsraten des Basalzell- und Plattenepithelkarzinoms die des malignen Melanoms übersteigen, fallen bei letzterem signifikant mehr Arbeitsunfähigkeitstage und Frühberentungsfälle an. Eine mögliche Ursache für diesen Trend ist das beim Basalzell- und Plattenepithelkarzinom im Falle einer Erkrankung bestehende höhere Lebensalter. Hier wirkt sich also nur ein geringerer Teil an Produktivitätsverlusten aus. Insgesamt muss bei der Interpretation der hier dargestellten direkten und indirekten Kosten beachtet werden, dass die Berechnungen anhand der gemeinsamen ICD 10 Codierung des Basalzellkarzinoms und des Plattenepithelkarzinoms vorgenommen wurde. Ein Kostenvergleich zwischen den beiden Tumorentitäten ist daher nicht möglich.

Im Hinblick auf patientenrelevante Faktoren konnte in der vorliegenden Analyse für die direkten und indirekten Kosten keine spezifische Aussage getroffen werden. Hierzu sind Daten zu erheben, die z. B. „out-of-pocket“-Ausgaben, Arbeitsausfälle oder gar Arbeitsplatzverluste beziffern. Die Dokumentationen der Krebsregister stellen jedoch eine gute Grundlage für solche Erhebungen dar.

In der Analyse der Lebensqualität der Patienten konnten für die Tumorentitäten nur sehr begrenzte Aussagen getroffen werden. Es musste weitgehend auf internationale Studien zurückgegriffen werden, da Daten aus Deutschland kaum vorhanden sind. Da es sich bei der Lebensqualität um subjektive Empfindungen handelt, bleibt die vollständige Übertragbarkeit der Ergebnisse in den nationalen Kontext zu diskutieren.

Zusammenfassend kann jedoch festgehalten werden, dass psychische Faktoren wie Angst, Depression, Ärger oder Wut mit der Krebsdiagnose sowie den Behandlungsmodalitäten einhergehen und die Lebensqualität negativ beeinträchtigen. Ebenso wirken sich körperliche Beschwerden wie Schmerzen signifikant auf die empfundene Lebensqualität aus. Im Falle des BZK konnte anhand von Studien zudem festgestellt werden, dass die zu Beginn der Erkrankung empfundenen geringen Einbußen der Lebensqualität vermutlich ursächlich für die späte Diagnosestellung sind. Arztkonsultationen erfolgen bei dieser Erkrankung meist erst bei einem bereits sehr weit fortgeschrittenen Tumorstadium. Dies deutet auf die Dringlichkeit der Implementierung präventiver Maßnahmen hin. In Anbetracht der hohen und stetig wachsenden Inzidenzzahlen muss der Präventionsgedanke nicht nur bei Ärzten gestärkt werden, sondern ebenso in der Bevölkerung stärker verankert werden.

Fälle von Melanoma in situ werden nur in wenigen Bundesländern in die Krebsregistrierung einbezogen. Diese nicht-invasive Art des Melanoms stellt jedoch als Vorstufe eines invasiven Melanoms eine besondere medizinische und daraus folgernd ökonomische Position dar.

Durch ein weniger aufwendiges Therapiespektrum werden hier bereits geringere Kosten verursacht. Es dürfen höhere Behandlungserfolge angenommen werden, womit hierbei auch von einem größeren Gewinnpotential hinsichtlich der Vermeidung von Produktivitätsverlusten, Frühberentungen und verlorenen Lebensjahren ausgegangen werden darf. Des Weiteren können die betroffenen Personen der Verminderung ihrer Lebensqualität entgehen.

Die Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes ist ein führendes Ziel der Screeningmaßnahmen zur Früherkennung von Hauttumoren.

Betrachtet man den Stadienshift der vorliegenden Prävalenzen aller Tumorentitäten (z. B. Melanoma in situ 6.595 Fälle, Stadium I 10.987 Fälle), wird deutlich, in wie vielen Fällen ein bereits großer Anteil der Tumoren in einem nicht invasiven Stadium erkannt und behandelt werden könnte. Der Anteil invasiver MM und späterer Stadien der BZK und PEK könnten schlussfolgernd eingeschränkt werden.

In jeder Tumorentität lassen die Kostensprünge zwischen den einzelnen Stadien zum jeweils nächsthöherem Tumorstadium das Einsparpotential der Früherkennung erahnen.

Forschungsbedarf

Es besteht Forschungsbedarf bezogen auf Kostenkalkulation zu Screeningmaßnahmen für alle hier betrachteten Tumorentitäten. Sowohl die Kostenfaktoren der Erkrankungen als auch eine Aussage über die individuelle Krankheitslast und damit über die Lebensqualität entbehren bundesweiter, flächendeckender Daten. Eine fundierte multiperspektivisch angelegte Krankheitskostenanalyse sowie Studien zur Lebensqualität könnten eine konsistente Aussage zur tatsächlichen Situation der Kosten und Krankheitslast treffen. Auch eine Analyse der Kosten von Präventionsmaßnahmen im Hinblick auf die Vermeidung von Krankheitsfällen und der damit einhergehenden Kostenersparnis ist ein notwendiger Schritt vor und nach der Implementierung präventiver Maßnahmen. Damit kann ausgewiesen werden, wie unerlässlich die Maßnahmen zur Krankheitsprävention in der Bevölkerung sind.

3.4. Risikofaktoren von Hautkrebs

R. Greinert, B. Volkmer

3.4.1. Die konstitutionellen Risikofaktoren (phänotypische oder genotypische) von Hautkrebs

Bei den Risikofaktoren für Nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC) und für das maligne Melanom (MM) muss zwischen konstitutionellen, erworbenen und Expositions-Risikofaktoren unterschieden werden. Zu den rein konstitutionellen Risikofaktoren gehört bei den nicht-melanozytären Hautkrebsarten (BZK, PEK) der Hauttyp. Beim MM sind es der Hauttyp und die kongenitalen Nävi.

3.2.	Konsensbasiertes Statement
EK	<u>Konstitutionelle Risikofaktoren:</u> Nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC) Ein wichtiger konstitutioneller Risikofaktor für NMSC (BZK und PEK) ist der • Hauttyp. Alle anderen Risikofaktoren können im Laufe des Lebens erworben werden.
	Konsensstärke: 100 %

3.3.	Konsensbasiertes Statement
EK	<u>Konstitutionelle Risikofaktoren:</u> Malignes Melanom (MM) In die Klasse der konstitutionellen Risikofaktoren für das MM fallen a) der Hauttyp und b) der (große) kongenitale Nävus. Alle anderen Risikofaktoren können im Laufe des Lebens erworben werden.
	Konsensstärke: 100 %

Nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC)

Aus einer Vielzahl von epidemiologischen, medizinischen und experimentellen Untersuchungen lässt sich als der wichtigste konstitutionelle Risikofaktor für die NMSCs der Hauttyp identifizieren. Das Risiko an einem NMSC zu erkranken ist für helle Hauttypen (I, II) höher als für die Hauttypen III und IV (zu den Hauttypen siehe Tabelle 27). Gallagher und Mitarbeiter geben in zwei großen Studien [21, 215] beim Vergleich von Hauttyp I und II mit dem Hauttyp IV rohe Odds Ratios (OR) von 5,1 (95 % CI: 1,4-11,3) und 5,3 (95 % CI: 1,7-10,6) für das Auftreten eines BZK und OR von 1,4 (95 % CI: 0,5-3,0) und 2,2 (95 % CI: 0,7-3,8) für das Auftreten eines PEK an.

Malignes Melanom (MM)

a.) Hauttyp

Der Hauttyp stellt einen wichtigen konstitutionellen Risikofaktor für das maligne Melanom dar. Es konnte gezeigt werden, dass Personen mit Hauttyp I, II oder III ein signifikant höheres Risiko für das MM tragen als solche, die niemals einen Sonnenbrand erleiden und immer bräunen (Hauttyp IV). Relative Risiken (RR) für den Hauttyp I, II und III (vs. Hauttyp IV) konnten im Rahmen einer Meta-Analyse mit einem RR von 2,09 (95 % CI: 1,67-2,58), von 1,87 (95 % CI: 1,43-2,36) und von 1,77 (95 % CI: 1,23-2,56) angegeben werden [216].

b.) Kongenitale Nävi

Kongenitale, d. h. schon bei der Geburt vorhandene melanozytäre Nävi, weisen unbestritten ein Risiko der malignen Entartung auf, das besonders bei sehr großen kongenitalen Nävi von Bedeutung ist. Besonders sog. „Riesennävi“ (> 40 cm im Durchmesser) besitzen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines MM [217-219]. Allerdings sind solche Nävi von ausgesprochener Seltenheit [220].

Nach der aktuellen, auf einem Expertenkonsens beruhenden internationalen Klassifikation [221] werden kongenitale melanozytäre Nävi (KMN) mit einem Durchmesser von mehr als 20 cm bis 40 cm als „große kongenitale Nävi“ bezeichnet, Nävi ab 40 cm als „Riesennävi“. Dieser Einteilung liegt der für das Erwachsenenalter erwartete, maximale Durchmesser des Nävus zugrunde.

Das Entartungsrisiko kongenitaler Nävi korreliert mit der Größe. Auf KMN bis zu 20 cm Durchmesser wurde die Entwicklung von Melanomen zwar beschrieben [222], allerdings ist das Entartungsrisiko gegenüber „erworbenen“, nicht-angeborenen Nävi epidemiologisch nicht nachweisbar erhöht. Insbesondere bis zur Pubertät scheint eine Melanomentwicklung auf solchen KMN nur äußerst selten vorzukommen. „Kleine“ (bis 1,5 cm Durchmesser) und „mittelgroße“ KMN (1,5 bis 20 cm) sollten daher (wie alle Nävi) im Rahmen des Hautkrebs-Screenings untersucht und eventuelle Veränderungen registriert werden.

Dagegen handelt es sich bei „Riesen-KMN“, die häufig zahlreiche sog. „Satellitennävi“ sowie z.T. eine zentralnervöse Pigmentzellvermehrung aufweisen, um eine pathogenetisch distinkte Entität, die auf NRAS-Mutationen der embryonalen Neuralleiste beruht [223]. Diese KMN gehen mit einem deutlich höheren Risiko für die Entwicklung eines kutanen oder auch zentralnervösen Melanoms einher, und zwar bereits im frühen Kindesalter [217]. Typischerweise handelt es sich bei auf diesen Nävi entstehenden kutanen Melanomen um einen tiefliegenden, dermalen oder subkutanen Knoten, der palpatorisch erfasst werden kann. Diese Melanome sind molekularpathologisch von sogenannten benignen proliferativen Knoten abzugrenzen [224].

Tabelle 27: Hauttypen (Gesetz zum Schutz vor nichtionisierender Strahlung) [225] [225] [224] [224] [224] [224] [224] [224] [224] [224]

Hauttyp	I	II	III	IV	V	VI
<i>Beschreibung</i>						
Natürliche Hautfarbe:	sehr hell	hell	hell bis hellbraun	hellbraun, oliv	dunkelbraun	dunkelbraun bis schwarz
Sommersprossen/ Sonnenbrandflecken:	sehr häufig	häufig	selten	keine	keine	keine
Natürliche Haarfarbe:	rötlich bis rötlich-blond	blond bis braun	dunkel-blond bis braun	dunkelbraun	dunkelbraun bis schwarz	schwarz
Augenfarbe:	blau, grau	blau, grün, grau, braun	grau, braun	braun bis dunkelbraun	dunkelbraun	dunkelbraun
<i>Reaktion auf die Sonne</i>						
Sonnenbrand:	immer und schmerzhaft	fast immer, schmerzhaft	selten bis mäßig	selten	sehr selten	extrem selten
Bräunung:	keine	kaum bis mäßig	fortschreitend	schnell und tief	keine	keine
Erythemwirksame Schwellenbestrahlung:	200 Jm ⁻²	250 Jm ⁻²	350 Jm ⁻²	450 Jm ⁻²	800 Jm ⁻²	> 1 000 Jm ⁻²

3.4.2. Die erworbenen Risikofaktoren von Hautkrebs

3.4.	Konsensbasiertes Statement
EK	<u>Erworbene Risikofaktoren:</u> Nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC) Die wichtigen erworbenen Risikofaktoren für NMSC (BZK und PEK) sind: a) Aktinische Keratose, b) Nicht-melanozytärer Hautkrebs in der Vorgeschichte, c) Immunsuppression, d) Röntgenkombinationsschaden.
	Konsensstärke: 100 %

3.5.	Konsensbasiertes Statement
EK	<u>Erworbene Risikofaktoren:</u> Malignes Melanom (MM) Die wichtigen erworbenen Risikofaktoren für das MM sind: a) Melanom in der Vorgeschichte, b) Melanom in der Familienanamnese. c) Anzahl erworbener Nävi, d) klinisch atypische Pigmentmale.
	Konsensstärke: 93 %

3.6.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Wahrscheinlichkeit an einem PEK zu erkranken korreliert mit der UV-Dosis, der ein Mensch während seines Lebens ausgesetzt war (kumulative Dosis). Für das BZK scheint die kumulative UV-Exposition von untergeordneter Bedeutung zu sein. Beim BZK sind intermittierende UV-Expositionen und Sonnenbrände von Bedeutung. Für das MM sind intermittierende UV-Expositionen und Sonnenbrände (in jedem Alter) von großer Bedeutung.
	Konsensstärke: 100 %

Nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC)

Zu den Risikofaktoren, die durch UV-Exposition oder andere Einwirkungen im Laufe des Lebens erworben werden können, zählen bei BZK und PEK:

- a.) die aktinische Keratose,
- b.) der nicht-melanozytäre Hautkrebs in der Eigenanamnese,
- c.) die Immunsuppression,
- d.) der Röntgenkombinationsschaden.

a.) Aktinische Keratose (AK)

Die AK stellt eine Vorstufe des PEK dar [59]. In der Literatur finden sich Konversions-Wahrscheinlichkeiten von AKs in invasive PEK in einem Bereich von < 1 % bis zu 16 % [60-62]. Im Einzelfall wurden sogar bis zu 70 % angegeben [64]. Das Vorhandensein multipler AK über einen 10-Jahresabschnitt ist mit einem Lebenszeitrisko für die Entstehung eines PEK im Bereich von 6-10 % angegeben [50]. Die AK stellt somit einen wichtigen Risikofaktor für den NMSC, insbesondere das PEK, dar.

b.) Nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC) in der Eigenanamnese

Epidemiologische Studien zeigen, dass Individuen mit BZK oder PEK in der eigenen Vorgeschichte ein deutlich höheres Risiko tragen, in ihrem weiteren Leben erneut einen nicht-melanozytären Hautkrebs zu entwickeln [226]. Das Risiko, ein zweites PEK

innerhalb von 5 Jahren nach Behandlung des ersten PEK zu entwickeln, liegt bei 30 % [227]. Das korrespondierende 3-Jahres-Risiko liegt bei 18 %, was einer 10-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit gegenüber dem Auftreten eines primären PEK in der Bevölkerung entspricht. Das 3-Jahres-Risiko für ein Zweit-BZK, wenn der Primär-Tumor ebenfalls ein BZK war, liegt sogar bei 44 %, was ebenfalls einer 10-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit im Vergleich zum Auftreten von primären BZK in der Bevölkerung entspricht [226]. Das Risiko für die Entwicklung eines BZK bei Patienten mit zurückliegendem PEK entspricht ungefähr dem bei Personen mit zurückliegendem BZK (ca. 40 %). Das Risiko als Zweit-Tumor ein PEK [228] zu entwickeln, wenn der Erst-Tumor ein BZK darstellte, ist vergleichsweise gering (6 %) [226]. Vor diesem Hintergrund sind Follow-Up Strategien (z. B. kontinuierliches Risikogruppen-Screening) für Patienten mit PEK und BZK notwendig, da das Vorliegen von nicht-melanozytären Tumoren in der Vorgeschichte einen bedeutenden Risikofaktor für die Entstehung weiterer nicht-melanozytärer Tumoren darstellt.

c.) Immunsuppression

Organtransplantations-Patienten tragen ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten nicht-melanozytärer Hautkrebsarten, welches durch die Einnahme immunsuppressiv wirkender Medikamente begründet ist [229-234]. PEK entstehen bis zu 65-mal häufiger bei Transplantations-Patienten im Vergleich zu Kontrollen [235]. Dabei tragen anscheinend Patienten nach einer Herztransplantation das höchste Risiko, ein PEK zu entwickeln, gefolgt von Patienten nach Nieren- und Lebertransplantation [232, 236-240]. Das Verhältnis von PEK zu BZK nach vorausgegangener Herztransplantation liegt in einer australischen Studie bei etwa 3:1 bis 4:1 und repräsentiert damit ein umgekehrtes Verhältnis zum Auftreten von PEK und BZK in der allgemeinen Bevölkerung [241].

Individuen mit nicht-medikamentös induzierter Immunsuppression können ebenfalls ein höheres Risiko für nicht-melanozytäre Hauttumoren aufweisen. Allgemein zeigen HIV-Infizierte eine leicht erhöhte Inzidenz für PEK in jüngeren Jahren im Vergleich zu nicht-immunsupprimierten Individuen [242]. HIV-infizierte Personen mit hellem Hauttyp und hoher UV-Exposition in der Freizeit oder einer Erwerbstätigkeit, die im Freien ausgeführt wird, zeigen ein erhöhtes Risiko für PEK und BZK [243-245]. Darüber hinaus scheinen HIV-Patienten aggressive, schnell wachsende PEK zu entwickeln, die mit hohem Risiko für lokales Wiederauftreten und Metastasierung verbunden sind [242].

d.) Röntgenkombinationsschaden

Bei Patienten, welche sich einer Strahlentherapie mit ionisierender Strahlung (z. B. Röntgenstrahlung) unterziehen mussten, besteht die Gefahr der späteren Bildung eines Röntgenkombinationsschadens (chronic radiation keratoses). Es handelt sich um eine keratotische Hautläsion, die bei Strahlentherapie-Patienten oder klinischem Personal nachgewiesen wurde, welche viele Jahre ionisierender Strahlung ausgesetzt waren oder mit radioaktivem Material gearbeitet haben [246]. Der Röntgenkombinationsschaden ist von Bedeutung, da auf seinem Boden das BZK oder PEK mit größerer Wahrscheinlichkeit entstehen kann. Neuere Befunde zeigen jedoch, dass die Exposition gegenüber therapeutischer (ionisierender) Strahlung eher zu der Bildung des BZK und wahrscheinlich nicht zu der des PEKs beiträgt [247]. Das Risiko für ein PEK auf dem Boden eines Röntgenkombinationsschadens erhöht sich bei UV-Exposition von Individuen, die leicht einen Sonnenbrand erleiden (Hauttyp I, II) [248].

Malignes Melanom (MM)

Viele der in diesem Kapitel erwähnten Risikofaktoren für das maligne Melanom wurden in Studien untersucht, die für drei systematische Reviews inklusive Meta-Analysen herangezogen wurden [216, 249, 250]. Diese bezogen zwischen 1966 und 2002 publizierte Studien zu Risikofaktoren für das MM ein. Nach Analyse von ca. 600 Originalarbeiten unter Heranziehung diverser Inklusionskriterien (nur Fall-Kontroll-, Kohorten- oder Querschnittstudien wurden einbezogen; ökologische Studien, Fall-Studien, Reviews und Editorials ausgeschlossen) konnten gepoolte Relative Risiken für die Anzahl erworbener und atypischer Nävi, Familienanamnese, Hauttyp, Sommersprossen, Hautfarbe, Augenfarbe und Haarfarbe berechnet werden (Tabelle 28).

Zu den Risikofaktoren, die durch UV-Exposition oder andere Einwirkungen im Laufe des Lebens erworben werden können, zählen beim MM:

- a) MM in der Vorgeschichte,
- b) MM in der Familienanamnese,
- c) Anzahl erworbener Nävi,
- d) klinisch atypische Pigmentmale.

a) MM in der Vorgeschichte

Das relative Risiko für ein Zweit-Melanom nach einem MM in der eigenen Vorgeschichte ist hoch und wird mit 8,5 angegeben [251]. Es liegt damit ca. um den Faktor 4 höher als das relative Risiko für die Entwicklung eines MM beim Vorliegen eines MMs bei einem Verwandten 1. Grades ($RR = 2,2$) [252, 253]. Weitere Studien belegen, dass ca. 3 % der Patienten mit MM ein hohes Risiko tragen, als zweiten Primärtumor wieder ein MM zu entwickeln [254, 255]. Es werden standardisierte Inzidenz-Verhältnisse (im Vergleich zu Personen, die keinen Primärtumor aufwiesen) von 2-10 angegeben [256, 257].

b) MM in Familienanamnese

Für das MM gibt es starke Evidenz, dass es autosomal dominant vererbbar ist, da 5-12 % der erkrankten Patienten einen oder mehrere Verwandte 1. Grades aufweisen, die ebenfalls am MM erkrankt sind. Bei diesen Individuen mit familiärer Disposition tritt der Krebs früh auf. Er wird häufig von multiplen anderen (Haut-)Tumoren begleitet [110, 111, 113, 258]. Bei diesen Personen ist das Risiko einer Melanomentwicklung besonders hoch. Das relative Risiko für die Melanomentwicklung kann bis 500-fach erhöht sein, wenn zwei Verwandte 1. Grades von einem MM betroffen sind und zusätzlich ein dysplastisches Nävusyndrom vorliegt. Das Lebenszeit-Risiko der Melanomentwicklung liegt dann höher als 50 % [162, 258, 259]. Starke Hinweise für die Bedeutung der familiären Melanome für die Entstehung von Melanomen in Personen der nachfolgenden Generation liefern auch Studien zur Ätiologie des Melanoms (s. o.).

c) Anzahl erworbener Nävi

Eine Vielzahl von Studien belegt, dass die Zahl gutartiger erworbener Nävi (Nävuszellnevi, NZN) als der quantitativ bedeutsame Risikofaktor für die Melanomentstehung anzusehen ist [260-270].

Risikoschätzer, die in diesen Studien angegeben werden, liegen im Bereich von 1,3-30. Zwillingsstudien zeigen, dass die Nävusanzahl genetisch kontrolliert wird [271, 272] und dass sie von konstitutiven Faktoren, wie Hauttyp, Haarfarbe und Neigung zur

Sommersprossenbildung, abhängt [273, 274]. Ein deutlicher Zusammenhang konnte zwischen schweren Sonnenbränden (intermittierende UV-Exposition) in der Kindheit und der Anzahl erworbener gutartiger Nävi nachgewiesen werden [106, 265, 266, 275-278]. Neue Arbeiten zeigen, dass die Anlage zur UV-bedingten Bildung melanozytärer Nävi gerade in früher Kindheit (0-6 Jahre) von Bedeutung ist [106] und bei bestimmter genetischer Prädisposition schon durch sub-erythemale UV-Exposition bewirkt werden kann [279].

Die aufgeführten Arbeiten belegen den engen Zusammenhang zwischen UV-Exposition und Entstehung melanozytärer Nävi, die als entscheidender Risikofaktor für die Entstehung des MM angesehen werden.

d) Klinisch atypische Pigmentmale (Nävi)

Klinisch atypische (dysplastische) Pigmentmale (Nävuszellnävi) können am ganzen Körper auftreten. Sie sind definiert durch ihre unscharfe und unregelmäßige Begrenzung und die oft variablen Farbkomponenten. Der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein atypischer Nävi als Risikomarker für die Ausbildung eines MM ist vielfach belegt.

Im deutschsprachigen Raum wurden im Jahr 1994 in einer multizentrischen Studie atypische melanozytäre Nävi neben der Anzahl gewöhnlicher melanozytärer Nävi als zweitwichtigster Risikoindikator für die Melanomentwicklung beschrieben. Danach geht das Vorhandensein weniger (1-4) atypischer Nävi mit einer Risikoerhöhung um das 1,6-fache (im Vergleich zu Personen ohne atypische Nävi) einher. Bei Feststellung von 5 und mehr atypischen melanozytären Nävi zeigt sich eine deutliche Risikoerhöhung für die Melanomentstehung um das 6-fache. Dieser Befund wurde dahingehend interpretiert, dass für die Identifikation von Risikopersonen mindestens 5 dieser Pigmentmale vorhanden sein müssen [265, 266]. Grob und Mitarbeiter [280] fanden allerdings, dass schon das Vorhandensein eines atypischen Pigmentmals das relative Risiko für die Melanomentwicklung 3-fach erhöht. Ein relatives Risiko von 3,8 wurde für 1-5 atypische Nävi, ein Wert von 6,3 beim Vorliegen von 6 oder mehr atypischer Nävi kalkuliert [281].

Etwa 40 % der Patienten mit sporadisch auftretendem MM (speziell vom superfiziell spreitendem Typ) weisen atypische Nävi auf, im Gegensatz zu 10-15 % Prävalenz in der sonstigen Bevölkerung [282].

Tabelle 28: Relative Risiken für das maligne Melanom (MM)

Risikofaktor	Referenz	Relatives Risiko (95 % CI)
Anzahl der erworbenen Nävi	101-120 vs. < 15	6,89 (4,63-10,25)
Anzahl der atypischen Nävi	5 vs. 0	6,36 (3,80-10,33)
Melanom in Familienanamnese	ja vs. nein	1,74 (1,41-2,14)
Hauttyp I	I vs. IV	2,09 (1,67-2,58)
Viele Sommersprossen	hohe Dichte vs. niedrige Dichte	2,10 (1,80-2,45)
Hautfarbe	hell vs. dunkel	2,06 (1,68-2,52)

Risikofaktor	Referenz	Relatives Risiko (95 % CI)
Augenfarbe	blau vs. dunkel	1,47 (2,80-2,55)
Haarfarbe	rot vs. dunkel	2,02 (1,24-3,29)
Vorstufe und Hautkrebs-Läsionen*		4,28 (2,8-6,55)
Aktinischer Schaden**		2,02 (1,24-3,29)

* aktinische Keratose, PEK, BZK

** solare Lentigines, Elastose

Quelle: [216, 249, 250]

3.4.3. Risikofaktoren für die UV-Exposition

Daten über die Häufigkeit von Hautkrebs in Abhängigkeit von der geografischen Breite in Deutschland liegen nicht vor. Allerdings wird es schwierig sein, beim Auftreten wie auch immer gearteter Korrelationen zwischen Breitengrad-abhängiger UV-Exposition und dem Auftreten von Hautkrebs eindeutige Kausalitäten nachzuweisen, da die Induktion von zellulären UV-Schäden, die zum Hautkrebs führen können auch unabhängig vom geografischen Lebensmittelpunkt erfolgen kann (z. B. im Urlaub, Verhalten).

Darüber hinaus ist die Form der Dosis-Wirkungs-Beziehung für UV-induzierte Hautkrebserkrankungen nicht ausreichend geklärt. Ob für das Auftreten bestimmter Hauterkrankungen ein Schwellenwert oder eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung ohne Schwellenwert vorliegt, kann erst zukünftige Forschung ergeben. Dies gilt auch für die Möglichkeit der quantitativen Angabe zur Risikoerhöhung pro Dosis (Risikokoeffizienten).

Nicht-melanozytäre Hautkrebsarten (NMSC)

Bei NMSC ist die UV-Exposition durch natürliche oder künstliche Strahlung der wichtigste Faktor für die Krankheitsentstehung [20, 79, 283]. Die Tatsache, dass das PEK und das BZK meist auf chronisch UV-geschädigter Haut bzw. auf ständig dem Licht ausgesetzten Körperstellen entstehen, macht diesen Zusammenhang deutlich. Während die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines PEKs mit steigender, lebenslang erworbener UV-Dosis (kumulativer Dosis) und beruflicher Belastung korreliert, ist die UV-Dosis-Wirkungs-Beziehung für das BZK noch nicht vollständig geklärt. Für das BZK scheint die kumulative UV-Exposition nur von untergeordneter Bedeutung zu sein. Der umgekehrte Zusammenhang ergibt sich für die berufliche Belastung (Tabelle 29). Deutlich sieht man in dieser Tabelle, dass für das MM intermittierende UV-Expositionen und Sonnenbrände verantwortlich gemacht werden können [20]. Dies gilt in abgeschwächter Form auch für das BZK.

Tabelle 29: Relative Risiken für das Auftreten von BZK, PEK und MM bei unterschiedlichen Sonnenexpositionen

Art der Exposition	BZK	PEK	MM
Gesamt (kumulativ)	0,98 (0,68–1,41)	1,53 (1,02–2,27)	1,20 (1,00–1,44)
Beruflich	1,19 (1,07–1,32)	1,64 (1,26–2,13)	0,86 (0,77–0,96)
Nicht-beruflich oder intermittierend	1,38 (1,24–1,54)	0,91 (0,68–1,22)	1,71 (1,54–1,90)
Sonnenbrand in jedem Alter	1,40 (1,29–1,51)	1,23 (0,90–1,69)	1,91 (1,69–2,17)

Relatives Risiko jeweils im Vergleich zu Kontrollgruppen mit möglichst niedriger Exposition (95 % CI)

Quelle: [20]

Malignes Melanom (MM)

Obwohl die Form der Dosis-Wirkungs-Beziehung weitgehend unbekannt ist, hat schon 1991 die „Consensus Development Conference on Sunlight, Ultraviolet Radiation, and the Skin“ festgestellt, dass der einzige etablierte Grund für das Auftreten von Melanomen – in der weißen Bevölkerung – in der UV-Exposition durch die Sonne zu sehen ist [284]. Auch die International Agency for Research on Cancer (IARC) sah schon seit 1992 (und erneut 2012) die Sonnenexposition als Hauptursache für die Entstehung von MM beim Menschen an [7].

Allerdings sind seitdem weitere Fragestellungen aufgetreten, die hauptsächlich die Rolle des UV-Expositionsmodells für die Entstehung des MM betreffen. Dabei werden in der Literatur intermittierende, chronische und gesamt UV-Sonnen-Exposition sowie der Sonnenbrand unterschieden. Es ist jedoch oft schwierig, vor allem retrospektiv, zwischen diesen Expositions-Modellen zu unterscheiden, wenn die „UV-Geschichte“ einzelner Personen rekonstruiert werden soll. So ist es schwierig, Wechselwirkungen zwischen Sonnenbränden, allgemeinem Expositionsverhalten in der Sonne, der individuellen Bräunungsfähigkeit und anderen phänotypischen Faktoren (Augenfarbe, Haarfarbe, Hauttyp, etc.) zu separieren. UV-Strahlung kann z. B. durch einen Sonnenbrand oder durch intermittierende Exposition als Initiator, durch nachfolgende chronische Exposition aber auch als Promotor wirken [7, 262, 285, 286]. Neue Meta-Analysen haben gezeigt, dass die Anzahl erworbener, UV-induzierter, Nävi eng mit dem Melanom-Risiko verbunden ist und dass deren Anzahl bei Individuen mit hoher UV-Exposition erhöht ist [106, 249]. Die erworbenen UV-induzierten Nävi nehmen also eine zentrale Rolle in der kausalen Kette zwischen UV-Exposition und Entstehung des MM ein.

Gandini et al. [250] geben in einer Meta-Analyse (gepoolte) relative Risiken (RR) für unterschiedliche UV-Expositionsmodellen und ihre Assoziation mit MM an (Tabelle 30).

Tabelle 30: Einfluss des UV-Expositionsmusters auf das relative Risiko für die Melanomentstehung

UV-Expositionsmuster	RR für Assoziation mit MM (95 % CI)
Gesamt (intermittierend + chronisch + Sonnenbrand)	1,34 (1,02-1,77)
Intermittierend	1,61 (1,31-1,99)
Chronisch	0,95 (0,87-1,04)
Sonnenbrand	2,03 (1,73-2,37)

Quelle: [250]

Da die Kontrollgruppen in den einzelnen Studien unterschiedlich waren, wurde zur Berechnung des gepoolten RR in der Meta-Analyse jeweils die Kontrollgruppe herangezogen, die eine möglichst niedrige Exposition aufwies.

Dabei wurden die Unterschiede in der Bestimmung der Risikoschätzer (z. B. odds ratio, rate ratio, risk ratio) zwischen den analysierten Studien ignoriert und jeder Risiko-Schätzer für eine Assoziation entsprechend einer Vorgehensweise von Greenland [287] in logRR und zugehöriger Varianz überführt. 438 Studien (bis 2002) wurden in der Literaturrecherche gefunden, 87 erschienen davon potentiell für eine Meta-Analyse geeignet und 57 erfüllten schließlich die Einschlusskriterien der Autoren [250]. Die Meta-Analyse umfasst 38.671 Fälle, die sich auf 32 Studien in Europa, 19 in Nordamerika, zwei in Australien und jeweils eine in Neuseeland, Argentinien, Brasilien und Israel verteilen. 50 Fall-Kontroll-Studien, fünf Kohorten-Studien und zwei eingebettete („nested“) Fall-Kontroll-Studien wurden eingeschlossen.

Trotz des Fehlens gut konzipierter Kohorten-Studien sowie systematisch aufgezeichneter UV-Expositionen in Fall-Kontroll-Studien und vor dem Hintergrund der Schwierigkeiten in retrospektiven Befragungen zur UV-Exposition (recall bias) und in der Rekrutierung repräsentativer Kontrollgruppen kommen Gandini et al. [250] in ihrer Meta-Analyse zum Schluss, dass die überwiegende Mehrheit der Daten die Bedeutung intermittierender Sonnen-(UV-)Expositionen für die Melanomentstehung belegt. Besonders irreguläre und intensive Expositionen (wie z. B. bei Sonnenbränden) erhöhen das Melanomrisiko signifikant (Tabelle 30).

Tabelle 30 zeigt aber auch, dass eine eher reguläre (chronische) Exposition eventuell sogar invers mit dem Auftreten von Melanomen assoziiert ist [250]. Dies zeigen im Speziellen auch Studien von Elwood und Jopson (1997) und Nelemans et al. (1995) [288, 289]. Betrachtet man die topographische Verteilung von kutanen Melanomen, so finden sich in Studien in Litauen, Finnland und Deutschland [290, 291] die höchsten Inzidenzraten für das MM am Körperstamm bei Männern, während bei Frauen die Häufigkeit für MM an den Beinen am größten ist. Diese Verteilungseigenschaft wird auch als Argument dafür herangezogen, dass MM eher durch intermittierende als durch chronische UV-Exposition entstehen. Der topographische Vergleich der Inzidenz lässt allerdings außer Acht, dass die zu vergleichenden Körperareale sehr unterschiedliche Körperoberflächen bzw. Melanozytenanzahlen aufweisen. Die geschätzte Körperoberfläche z. B. des Stamms beträgt 32 % der Gesamt-Körperoberfläche, während der Anteil von Gesicht inklusive Lippen und Augenlidern etwa nur 2,7 % ausmacht. Adjustiert man die topographie-spezifischen Inzidenzraten auf die betroffene Körperoberfläche (Body surface adjusted rates, RSA), so ergibt sich eine andere Interpretationsmöglichkeit hinsichtlich der Prädisposition der Hautareale

für MM. Die höchste RSA findet sich dann bei Frauen und Männern im Gesicht, welches eher als chronisch UV-exponiert eingestuft wird.

Weitere Studien müssen klären, ob chronische UV-Exposition, eventuell in Verbindung mit intermittierenden Perioden, für bestimmte Melanomarten von Bedeutung ist.

Sonnenstudios, Solarien

In den letzten Jahrzehnten muss zusätzlich zu den UV-Expositionsmustern, die sich bei solarer Bestrahlung im Freien ergeben und die mit einem Melanom-Risiko assoziiert sind (Tabelle 30), die Bedeutung von Expositionen durch künstliche UV-Strahlung, vor allem in Solarien, berücksichtigt werden. Hier zeigt eine Meta-Analyse der IARC, dass solche Expositionen im Hinblick auf die Entstehung von MM nicht mehr zu vernachlässigen sind. Es konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko später im Leben an einem MM zu erkranken um 75 % erhöht, wenn Personen begonnen haben vor dem 35. Lebensjahr regelmäßig Solarien zu nutzen (regelmäßig = 1 mal pro Monat) [292]. Dieser Befund und eine Vielzahl von Veröffentlichungen aus dem Bereich der Epidemiologie und der Grundlagenforschung veranlassten die IARC darüber hinaus im Jahr 2009 UV-Strahlung, die in Solarien eingesetzt wird, genau wie solare UV-Strahlung, in die Gruppe-1-Karzinogene („karzinogen für den Menschen“) einzuordnen [4]. UV-Strahlung ist damit in die Gruppe von Substanzen und Strahlenqualitäten eingeordnet, die für den Menschen das nachgewiesene höchste karzinogene Potenzial besitzen.

3.4.4. Weitere Risikofaktoren für Hautkrebs

3.7.	Konsensbasiertes Statement
EK	Als weitere Risikofaktoren für nicht-melanozytären Hautkrebs wird die Exposition mit Arsen oder Teer, insbesondere im beruflichen Umfeld, beschrieben. HPV-Infektionen werden sowohl als alleiniger Risikofaktor für Hautkrebs (PEK) als auch als Ko-Faktor in Verbindung mit UV-Strahlung diskutiert.
	Konsensstärke: 100 %

Arsen

Arsen (im Trinkwasser) wird als Risikofaktor für Hautkrebs (insbesondere PEK und BZK) angesehen. Nach Einstufung der IARC gehört Arsen in die Klasse I der Karzinogene („carcinogenic in humans“). Es wurde berichtet, dass Arsen unter anderem zu numerischen Chromosomen-Aberrationen und zur Veränderung der epigenetischen Regulation von Tumorsuppressorgenen beitragen kann.

Grenzwerte für Arsen im Trinkwasser sind auf $\leq 10 \mu\text{g/L}$ festgelegt. Diese werden allerdings für nahezu 100 Millionen Menschen vor allem in Bangladesch, Taiwan, Mongolei, Indien, China, Argentinien, Mexiko, Kanada und USA überschritten.

Belastbare epidemiologische Studien zum Beitrag von Arsen-induzierten Hautkrebsarten zur gesamten Inzidenz von Hautkrebs liegen jedoch nicht vor.

Teer

Chronische Exposition mit Teer und Teerderivaten ist, insbesondere im beruflichen Umfeld, ein Risikofaktor für nicht-melanozytären Hautkrebs [293, 294]. Ein erhöhtes

Risiko durch die therapeutische Anwendung von Teer konnte bisher nicht nachgewiesen werden [295].

HPV-Infektion

HPV-Infektionen werden sowohl als alleiniger Risikofaktor für Hautkrebs (Plattenepithelkarzinom) als auch als Ko-Faktor in Verbindung mit UV-Strahlung diskutiert. Extensive UV-Exposition am Ort von Hautbiopsien wird als starker Risikofaktor für das Auftreten von HPV-Infektionen beschrieben, wobei lokale Immunsuppression eine verstärkende Rolle spielen kann [296, 297].

Da aber sowohl das Ausmaß der UV-Belastung als auch die Ausprägung der HPV-Infektion schwer zu quantifizieren sind, sind zunächst große epidemiologische Studien nötig, um mögliche kausale Zusammenhänge zwischen UV-Exposition und HPV-Infektion zu belegen und die Zahl HPV-assoziiierter Plattenepithelkarzinome in der Gesamtzahl aller auftretender Plattenepithelkarzinoms zu quantifizieren [296].

3.4.5. Absolute und relative Risiken

In den folgenden Statements zu den absoluten und relativen Risiken werden die Zahlen aus den vorangehenden Kapiteln zu den konstitutionellen Risikofaktoren, zum Risiko durch unterschiedliche UV-Expositionsmuster und zum Risiko durch Solariennutzung abschließend zusammengefasst und exemplarisch aufgelistet.

3.8.	Konsensbasiertes Statement												
EK	Für die aufgeführten konstitutionellen Risikofaktoren werden in der Literatur in unterschiedlichen Studien Werte für relative Risiken (RR) bzw. Lebenszeitriskiken angegeben. Im Folgenden werden exemplarisch einige dieser Werte für den nicht-melanozytären Hautkrebs aufgelistet: <table> <tr> <th>Risikofaktor</th><th>Relatives Risiko (95 % CI)</th></tr> <tr> <td>Hauttyp I vs. IV (BZK)</td><td>5,1 (1,4-11,3)</td></tr> <tr> <td>Hauttyp II vs. IV (BZK)</td><td>5,3 (1,7-10,6)</td></tr> <tr> <td>Hauttyp I vs. IV (PEK)</td><td>1,4 (0,5-3,0)</td></tr> <tr> <td>Hauttyp II vs. IV (PEK)</td><td>2,2 (0,7-3,8)</td></tr> <tr> <td colspan="2">Quellen: [21, 215]</td></tr> </table> Das Vorhandensein multipler aktinischer Keratosen über einen 10-Jahresabschnitt ist mit einem Lebenszeitrisiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms (PEK) im Bereich von 6-10 % angegeben. Das Risiko bei einem PEK in der Eigenanamnese innerhalb von 5 Jahren ein weiteres PEK zu entwickeln liegt bei 30 %, ein Basalzellkarzinom (BZK) zu entwickeln bei ca. 40 %. Das Risiko bei einem BZK in der Eigenanamnese innerhalb von 3 Jahren ein weiteres BZK zu entwickeln liegt bei 44 %, ein PEK zu entwickeln bei ca. 6 %. PEK entstehen bis zu 65 Mal häufiger bei immunsupprimierten Transplantations-Patienten im Vergleich zu Kontrollen. Immunsupprimierte Transplantations-Patienten entwickeln mehr PEK als BZK (4:1).	Risikofaktor	Relatives Risiko (95 % CI)	Hauttyp I vs. IV (BZK)	5,1 (1,4-11,3)	Hauttyp II vs. IV (BZK)	5,3 (1,7-10,6)	Hauttyp I vs. IV (PEK)	1,4 (0,5-3,0)	Hauttyp II vs. IV (PEK)	2,2 (0,7-3,8)	Quellen: [21, 215]	
Risikofaktor	Relatives Risiko (95 % CI)												
Hauttyp I vs. IV (BZK)	5,1 (1,4-11,3)												
Hauttyp II vs. IV (BZK)	5,3 (1,7-10,6)												
Hauttyp I vs. IV (PEK)	1,4 (0,5-3,0)												
Hauttyp II vs. IV (PEK)	2,2 (0,7-3,8)												
Quellen: [21, 215]													
	Konsensstärke: 86 %												

3.9.	Konsensbasiertes Statement												
EK	Für die aufgeführten konstitutionellen Risikofaktoren werden in der Literatur in unterschiedlichen Studien Werte für relative Risiken (RR) bzw. Lebenszeitriskiken angegeben. Im Folgenden werden exemplarisch einige dieser Werte für das maligne Melanom aufgelistet: <table> <tr> <th>Risikofaktor</th><th>Relatives Risiko (95 % CI)</th></tr> <tr> <td>Anzahl erworbener Nävi (100-120 vs. < 15)</td><td>6,89 (4,63-10,25)</td></tr> <tr> <td>Hauttyp (I vs. IV)</td><td>2,09 (1,67-2,85)</td></tr> <tr> <td>Melanom in Familienanamnese (ja vs. nein)</td><td>1,74 (1,41-2,14)</td></tr> <tr> <td>Anzahl atypischer Nävi (5 vs. 0)</td><td>6,36 (3,80-10,33)</td></tr> <tr> <td>Melanom in Eigenanamnese (ja vs. nein)</td><td>8,5 (5,8-12,2)</td></tr> </table> Quellen: [216, 249, 251] Kongenitale Nävi mit einem Durchmesser von > 10 bis 20 cm werden als „große kongenitale Nävi“ bezeichnet. Sie sind mit einem Risiko von ca. 2-10 % behaftet im Laufe des Lebens ein Melanom zu entwickeln.	Risikofaktor	Relatives Risiko (95 % CI)	Anzahl erworbener Nävi (100-120 vs. < 15)	6,89 (4,63-10,25)	Hauttyp (I vs. IV)	2,09 (1,67-2,85)	Melanom in Familienanamnese (ja vs. nein)	1,74 (1,41-2,14)	Anzahl atypischer Nävi (5 vs. 0)	6,36 (3,80-10,33)	Melanom in Eigenanamnese (ja vs. nein)	8,5 (5,8-12,2)
Risikofaktor	Relatives Risiko (95 % CI)												
Anzahl erworbener Nävi (100-120 vs. < 15)	6,89 (4,63-10,25)												
Hauttyp (I vs. IV)	2,09 (1,67-2,85)												
Melanom in Familienanamnese (ja vs. nein)	1,74 (1,41-2,14)												
Anzahl atypischer Nävi (5 vs. 0)	6,36 (3,80-10,33)												
Melanom in Eigenanamnese (ja vs. nein)	8,5 (5,8-12,2)												
	Konsensstärke: 96 %												

3.10.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die relativen Risiken (RR) für die Entstehung unterschiedlicher Hautkrebsentitäten (BZK, PEK und MM) hängen vom UV-Expositionsmuster ab. Das BZK hängt nicht von der kumulativen UV-Dosis ab (RR = 0,98, 95 % CI 0,68-1,41), während das PEK stärker von der kumulativen Dosis abhängt (RR = 1,53, 95 % CI 1,02-2,23). Das MM nimmt in Bezug auf die kumulative Dosis eine Zwischenposition ein (RR = 1,2 95 % CI 1,00-1,44). Für das MM besteht jedoch ein erhöhtes Risiko bei intermittierender UV-Exposition (RR = 1,71, 95 % CI 1,54-1,90) bzw. bei Sonnenbränden in jedem Alter (RR = 1,91, 95 % CI 1,69-2,17) [20].
	Konsensstärke: 96 %

3.11.	Konsensbasiertes Statement
EK	Das relative Lebenszeitrisko (RR) für ein malignes Melanom beträgt RR = 1,75 (95 % CI: 1,35-2,26), wenn Solarien regelmäßig (mindestens 1 Mal im Monat) vor dem 35. Lebensjahr genutzt werden [292].
	Konsensstärke: 96 %

4. Primäre Prävention

4.1. Individuelle Verhaltensweisen

H. Siekmann, M. Diensberg, H. Grundhewer

Die Einwirkung von UV-Strahlung auf die Haut ist die hauptsächliche Ursache für die Entstehung von Hautkrebs. Daher ist das Ziel der primären Prävention, übermäßige UV-Expositionen der Haut zu verhindern. Dies gilt in erster Linie für UV-Expositionen durch die Sonne bei Aufenthalt im Freien. Hierzu sind verschiedene Maßnahmen geeignet. Dabei ist die individuelle Empfindlichkeit der Haut gegenüber UV-Strahlung zu beachten.

4.1.1. Verhaltensweisen zur Risikominderung

4.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Anwendung von Schutzmaßnahmen vor solarer UV-Strahlung soll in folgender Reihenfolge erfolgen: • Vermeidung starker Sonnenstrahlungsexposition, • Tragen geeigneter Kleidung, • Anwendung von Sonnenschutzmitteln.
	Konsensstärke: 100 %

4.1.1.1. Vermeidung starker Sonnenstrahlungsexpositionen

4.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Folgende Maßnahmen sollen zur Vermeidung starker Sonnenstrahlungsexpositionen bei entsprechender Wetterlage ergriffen werden: • Aufenthalt im Freien so kurz wie möglich halten, • Aufenthalt im Freien während der Mittagszeit vermeiden, • Die Aufenthaltsdauer in der Sonne soll die individuelle Eigenschutzzeit der Haut nicht überschreiten, • Schatten aufsuchen, • Aktivitäten im Freien in die Morgen- und Abendstunden verlegen, • Die Haut (z. B. im Frühjahr / Urlaub) langsam an die Sonne gewöhnen, • Auf jeden Fall einen Sonnenbrand vermeiden.
	Konsensstärke: 100 %

Die Vermeidung starker Sonnenexposition ist die wichtigste Sonnenschutzmaßnahme und hat die höchste Priorität.

Die Höhe der möglichen UV-Strahlenexposition hängt u. a. ab von:

Jahreszeit, Tageszeit, Wetterlage (Wolkendicke und –bedeckungsgrad), Höhenlage (Meeresspiegel, Gebirge), Reflexion durch den Untergrund (Erde, Sand, Schnee, Wasser), Schatten.

Die Stärke der Sonneneinstrahlung lässt sich in der Regel gut durch einen Blick zum Himmel einschätzen. Bei bewölktem Himmel kann man jedoch die UV-Exposition unterschätzen, da auch bei einer geschlossenen dünnen Wolkendecke UV-Strahlung durch die Wolken dringt und an den Wolken gestreut wird. In diesem Fall hilft zur Beurteilung der möglichen UV-Strahlenexposition der sogenannte UV-Index. Er wird durch Messungen und Berechnungen ermittelt und vom Wetterdienst und anderen Institutionen in den Medien (Internet, Zeitung, Fernsehen) veröffentlicht. In Abhängigkeit von der Höhe des UV-Index werden von der WHO verschiedene Sonnenschutzmaßnahmen empfohlen.

Ist der UV-Index nicht bekannt, lässt sich mit der sogenannten „Schattenregel“ feststellen, ob mit einer gefährdenden Sonnenexposition zu rechnen ist. Die Sonne steht höher als 45° über dem Horizont, wenn sich der Schatten kürzer als das schattengebende Objekt darstellt. In diesem Fall ist mit starker UV-Strahlung zu rechnen. Die Sonnenstrahlung kann jedoch bereits bei einem niedrigeren Sonnenstand (ca. 35° - 40°) die Sonnenstrahlung hohe UV-Anteile enthalten.

Die stärkste Sonnenstrahlung tritt beim höchsten Sonnenstand zur Mittagszeit bei geringer Bewölkung auf. Etwa 50% der gesamten UV-Dosis eines Tages entfällt auf ein Zeitfenster von je 2 Stunden vor und nach dem Sonnenhöchststand. Daher gilt die Empfehlung, insbesondere bei sehr starker Sonneneinstrahlung den Aufenthalt im Freien in der Zeit zwischen 11:00 und 16:00 Uhr nach Möglichkeit ganz zu vermeiden. Auch davor und danach kann bei klarem Himmel eine starke UV-Exposition auftreten, sodass auch dann geeignete Sonnenschutzmaßnahmen zu empfehlen sind. Sportliche und Freizeitaktivitäten sollten bei entsprechender Wetterlage nach Möglichkeit in die Morgen- und Abendstunden verlegt werden.

Zu beachten ist die Abhängigkeit des Sonnenhöchststandes innerhalb einer Zeitzone von der geographischen Länge. Im Osten Deutschlands steht die Sonne im Sommer um 13:00 Uhr (mitteleuropäische Sommerzeit) am höchsten, im Westen Deutschlands erst gegen 13:40 Uhr. Auf den gesamten Bereich der mitteleuropäischen Sommerzeit bezogen ergibt sich beispielsweise ein Zeitfenster des Sonnenhöchststandes zwischen 12:30 Uhr (Polen) und 14:30 Uhr (Spanien). Daher ist die Empfehlung der Meidung der Mittagssonne (+/- 2 Stunden um den Sonnenhöchststand herum) insbesondere bei Auslandsreisen den örtlichen Verhältnissen anzupassen.

Die Eigenschutzzeit der Haut hängt vom jeweiligen Hauttyp ab. Zur Vermeidung von Sonnenbränden darf die Aufenthaltsdauer in der Sonne diese Eigenschutzzeit der Haut nicht übersteigen.

Lässt sich der Aufenthalt im Freien bei starker Sonneneinstrahlung nicht vermeiden, dann ist zur Minimierung der UV-Strahlendosis die Dauer des Aufenthalts in der Sonne so kurz wie möglich zu halten. Ist eine Begrenzung der Aufenthaltsdauer in der Sonne nicht möglich, soll als weitere Maßnahme Schatten aufgesucht bzw. hergestellt werden. Dabei ist zu beachten, dass nicht jede Art von Schatten ausreichend ist. UV-Strahlung geht nicht nur direkt aus Richtung der Sonne, sondern auch vom blauen Himmelshintergrund durch Streuung der solaren UV-Strahlung an den Luftmolekülen aus. Daher reicht die Abschattung der direkten Sonnenstrahlung (z. B. durch einen Sonnenschirm) alleine nicht aus. In ungenügendem Schatten bei ausgeblendeter Sonne erhält man noch bis zu 50% der gesamten UV-Strahlenbelastung. In diesem Fall sind

zusätzliche Sonnenschutzmaßnahmen notwendig. Wird neben der direkten Sonnenstrahlung auch der blaue Himmelshintergrund großflächig abgeschattet (z. B. in tiefen Häuserschluchten oder in einem dichten Wald) dann ist der gestreute Anteil der solaren UV-Strahlung geringer und der Schatten ausreichend.

Vermeidung von Sonnenbränden

In der Nambour Skin Cancer Studie zeigte sich eine starke Assoziation zwischen Basalzellkarzinomen am Oberkörper und der Zahl berichteter Sonnenbrände. Studienteilnehmer, die mehr als 10 Sonnenbrände erlitten hatten, verglichen mit Personen ohne Sonnenbrände, ein mehr als verdoppeltes Risiko für BZK am Oberkörper (OR 2,49, 95 % CI 1,04-5,99). Auch die Inzidenz von BZK am Kopf stieg mit der Zahl der Sonnenbrände (OR 1,79, 95 % CI 0,93-3,45 bei > 10 Sonnenbränden) [298].

Langsame Gewöhnung an die Sonne

Grundsätzlich sollte die Haut immer langsam an die Sonne gewöhnt werden. Dies gilt insbesondere bei zunehmender Sonnenstrahlung im Frühjahr oder im Urlaub bei erhöhter UV-Exposition. Die Gewöhnung kann durch wiederholte kurze Aufenthalte in der Sonne erfolgen, die so kurz sind, dass keine Hautrötung auftritt.

4.1.1.2. Tragen geeigneter Kleidung

4.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim Aufenthalt in der Sonne sollte man sich durch geeignete Kleidung und Kopfbedeckung sowie Sonnenbrille schützen.
	Konsensstärke: 100 %

Lässt sich ein Aufenthalt im Freien bei starker Sonneneinstrahlung nicht vermeiden und steht kein ausreichender Schatten zur Verfügung, dann ist die UV-Exposition der Haut durch eine individuelle Abschirmung der Sonnenstrahlung so weit wie möglich zu verringern. Dies geschieht beispielsweise durch geeignete Bekleidung, welche die Haut weitestgehend bedeckt.

Geeignete Bekleidung ist als individueller Sonnenschutz der Anwendung von Sonnenschutzmitteln vorzuziehen. Bekleidung absorbiert UV-Strahlung. Maßeinheit der Absorption ist der UV-Schutzfaktor (UPF), der mit dem Lichtschutzfaktor (LSF) von Sonnenschutzmitteln vergleichbar ist. Einfache T-Shirts verfügen über einen UPF von 20 und mehr, welcher in der Regel für den individuellen Sonnenschutz ausreichend ist. Festere Kleidung und spezielle UV-Schutzkleidung kann auch einen UPF von 50, 80 und mehr aufweisen. Im Gegensatz zum LSF von Sonnenschutzmitteln (siehe weiter unten) liegt der UPF sofort und tatsächlich vor, solange das Kleidungsstück getragen wird. Bei sehr dünnen Stoffen (z. B. Hemden, Blusen, Netzhemden, manche Badebekleidung) liegt der UPF unter 20 und reicht eventuell nicht aus. Eine zweite Kleidungsschicht kann hier Abhilfe schaffen. Da der UPF in einem umgekehrten Verhältnis zum Durchlassgrad von UV-Strahlung durch die Kleidung steht, multiplizieren sich die UV-Schutzfaktoren von zwei Kleidungsstücken, wenn sie übereinander getragen werden. Trägt man z. B. ein T-Shirt und ein Hemd übereinander, die jeweils einen UPF von 20 aufweisen, so ist man in dieser Kombination mit einem UPF von 400 effektiv geschützt.

4.1.1.3. Schutz der Augen vor UV-Strahlung

4.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei starker Sonneneinstrahlung soll eine geeignete Sonnenbrille getragen werden. Es soll nie direkt in die am Himmel stehende Sonne geblickt werden. Dies gilt auch beim Tragen einer Sonnenbrille.
	Konsensstärke: 96 %

Neben dem Schutz der Haut ist auch der Schutz der Augen vor Sonnenstrahlung von großer Bedeutung, zumal auch am Auge Basalzell- und Plattenepithelkarzinome entstehen können. Daher wurde er in die Empfehlungen für die primäre Prävention von Hautkrebs aufgenommen. Zum Schutz der Augen dient bei starker Sonneneinstrahlung eine geeignete Sonnenbrille [299]. Die Eignung ist gegeben, wenn die Sonnenbrille der europäischen Norm EN 1836 für Sonnenbrillen entspricht. In dieser Norm werden fünf verschiedene Blendungskategorien (Grad der Abdunkelung) definiert. Für den Alltag reicht eine Sonnenbrille der Blendungskategorie 2 oder 3 aus. Sonnenbrillen der Blendungskategorie 4 werden für extreme Bedingungen, z. B. auf Gletschern, eingesetzt, sind aber nicht für den Straßenverkehr geeignet.

Durch den direkten Blick in die hoch am Himmel stehende Sonne können schon in kürzester Zeit irreversible Schäden bis hin zur Erblindung auftreten. Dies gilt auch bei der Verwendung von Sonnenbrillen. Sonnenbrillen sind zur Beobachtung der Sonne nicht geeignet. Nur mit speziellen Sonnenschutzfiltern mit sehr hoher Strahlungsabsorption können z. B. Sonnenfinsternisse ungefährdet beobachtet werden. Lediglich bei Sonnenaufgang und bei Sonnenuntergang ist der Einsatz von Augenschutzfiltern nicht nötig.

4.1.1.4. Anwendung von Sonnenschutzmitteln

4.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Beim Lichtschutz sollen, wenn möglich, physikalische Mittel (Expositionsvermeidung, Textilien) an erster Stelle genutzt werden. Sonnenschutzmittel sollen für Hautstellen benutzt werden, die nicht anders geschützt werden können. Die Anwendung von Sonnenschutzmitteln soll nicht dazu führen, dass der Aufenthalt in der Sonne verlängert wird.
Level of Evidence 1+	Primärstudien: [300-305]
	Konsensstärke: 96 %

4.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Auf freien Hautflächen, die mit Kleidung nicht bedeckt sind (Kopf, Gesicht, Hände, Arme, Beine), sollten Sonnenschutzmittel sorgfältig aufgetragen werden und folgende Dinge beachtet werden: • adäquaten Lichtschutzfaktor verwenden, • möglichst dicke Schicht auftragen (2 mg/cm²), • gleichmäßige Auftragung auf allen freien Hautflächen, • Auftragung vor der Sonnenexposition, • Wiederholung der Auftragung nach 2 Stunden und nach dem Baden (die Schutzzeit wird hierdurch nicht verlängert).
	Konsensstärke: 96 %

4.7.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1 ++	Es liegen widersprüchliche Daten dafür vor, ob das Melanomrisiko durch Sonnencremenutzung gesenkt wird.
	Primärstudien: [303-307]
	Konsensstärke: 96 %

Die richtige Anwendung von Sonnenschutzmitteln ist bedeutend. Durch falsche Anwendung kann sich die Wirkung der Sonnenschutzmittel stark vermindern.

Sonnenschutzmittel sollen in einer möglichst dicken Schicht aufgetragen werden. Bei der Bestimmung der Lichtschutzfaktoren von Sonnenschutzmitteln wird eine Auftragungsschicht von 2 mg/cm² zu Grunde gelegt (siehe z. B. http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/doc/sunscreen_mandate_en.pdf).

Zur Erreichung des für ein Sonnenschutzmittel angegebenen LSF muss ein Erwachsener (ca. 1,5 - 2 m² Haut) ungefähr 30 bis 40 ml für den gesamten Körper verwenden. Dies entspricht etwa 1/5 einer handelsüblichen Flasche. Sonnencreme soll gleichmäßig und auf allen freien Hautflächen aufgetragen werden. Man schätzt, dass in der Praxis häufig nur 1/3 bis 1/5 des angegebenen LSFs tatsächlich erreicht wird, was zu einer Überschätzung der Schutzwirkung führt. Die Auftragung sollte vor Beginn der Sonnenexposition erfolgen und nicht erst während des Aufenthaltes in der Sonne. Durch Schwitzen und beim Baden löst sich die Sonnencreme nach einiger Zeit von der Haut. Daher ist wasserfeste Sonnencreme vorzuziehen und die Auftragung spätestens alle 2 Stunden zu wiederholen. Nach dem Baden muss das Sonnenschutzmittel erneut aufgetragen werden. Auch die Lippen sollten mit einem geeigneten Mittel geschützt werden.

Da die Aussagekraft des Lichtschutzfaktors für die praktische Anwendung eingeschränkt ist, beschreibt man mittlerweile die Wirksamkeit von

Sonnenschutzmitteln nicht mehr mit Zahlenwerten, sondern gemäß Empfehlung 2006/647/EG der EU-Kommission verbal in vier Kategorien für unterschiedliche Schutzniveaus (niedrig, mittel, hoch, sehr hoch).

Sonnenschutzmittel wurden ursprünglich zum Schutz der Haut vor Sonnenbrand entwickelt. Sie absorbieren UV-Strahlung zu großen Teilen, aber nicht vollständig. Sie lassen noch einen Teil der UV-Strahlung auf die Haut durch, so dass dort die UV-Dosis akkumulieren und zu Langzeitwirkungen, wie dem Entstehen von Hautkrebs, beitragen kann.

Systematische Reviews und Meta-Analysen von Beobachtungsstudien zeigten, dass die Inzidenz maligner Melanome bei Anwendern von Sonnencreme nicht erhöht aber auch nicht reduziert ist [307, 308]. Andere Untersuchungen finden Hinweise darauf, dass Sonnencremenutzung sogar mit einem erhöhten Melanomrisiko verbunden sein kann [302]. Es wird vermutet, dass dies auf ein falsches Sicherheitsgefühl aufgrund der Sonnencremenutzung und daraus resultierende längere Aufenthalte in der Sonne zurückgeht [300]. Personen, die Cremes mit einem höheren Lichtschutzfaktor verwendeten, nahmen längere Sonnenbäder [301]. Der Gebrauch von sogenannten „selbstbräunenden Sonnencremes“, die Psoralene enthalten (Bergamotte-Öl), scheint mit einem noch höheren Risiko für die Melanomentstehung einher zu gehen [302].

Verschiedene Hauttypen (siehe Tabelle 27) reagieren unterschiedlich auf UV-Strahlung und das damit verbundenen Hautkrebsrisiko.

Gorham et al. (2007) beschreiben, dass bei hellhäutigen Personen die Benutzung von Sonnencreme möglicherweise das Risiko für eine Melanomentstehung erhöht. Insgesamt finden die Autoren in ihrer systematischen Übersichtsarbeit keine signifikante Erhöhung des Melanomrisikos im Zusammenhang mit Sonnenschutzmitteln. Werden allerdings Untersuchungen, die auf der Nordhalbkugel oberhalb des 40. Breitengrades durchgeführt wurden, gepoolt, liegt das Odds Ratio bei 1,6 (95 % CI 1,3-1,9). Die Autoren schließen daraus, dass zumindest die Nutzung von Sonnencreme nur mit UVB-Filtern bei Populationen, die oberhalb des 40. Breitengrades leben, zum Melanomrisiko beitragen könnte [303].

Lin et al. (2011) berichteten im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit, dass die regelmäßige Anwendung von Sonnencreme das Risiko für PEK senkt, aber nicht das Risiko für die Entstehung von BZK [305]. Nach einem Follow-Up von 10 Jahren wurde ein reduziertes Risiko für Melanome in der Interventionsgruppe gefunden [304]. In subtropischen Gebieten kann die Entstehung solarer Keratosen durch die Anwendung von Sonnencremes reduziert werden [306].

4.1.1.5. UV-Expositionen durch künstliche Quellen

4.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Entsprechend internationaler und nationaler Empfehlungen (WHO, ICNIRP, EUROSkin, SSK, DKH und ADP) soll die Nutzung von Sonnenstudios vermieden werden, um das Risiko für die Entstehung von Hautkrebs zu reduzieren.
	Konsensstärke: 96 %

R. Greinert

Auch UV-Expositionen durch künstliche UV-Quellen können zu Haut- und Augenschädigungen führen. Im Privatbereich ist hier vor allem der Besuch von Sonnenstudios zu nennen. Künstliche UV-Exposition, wie sie in Solarien besteht, ist ebenso gefährlich bezüglich der Entstehung von Hautkrebs wie natürliche Sonneneinstrahlung (Kapitel 3.1, Ätiologie).

Eine Meta-Analyse der IARC (Kapitel 3.1) zeigt, dass solche Expositionen im Hinblick auf die Entstehung von MM nicht zu vernachlässigen sind [292]. IARC zeigt, dass sich das Risiko später im Leben an einem MM zu erkranken um 75 % erhöht, wenn Personen vor dem 35. Lebensjahr begonnen haben, regelmäßig Solarien zu nutzen (regelmäßig = 1 mal pro Monat; Kapitel 3.1). Ein Update der Daten aus dem Jahr 2012 belegt, dass sich das Risiko nahezu verdoppelt [7]. Dieser Befund und eine Vielzahl von Veröffentlichungen aus dem Bereich Epidemiologie und Grundlagenforschung veranlassten IARC darüber hinaus, im Jahr 2009 UV-Strahlung, die in Solarien eingesetzt wird, in die Gruppe-1-Karzinogene („karzinogen für den Menschen“) und damit genau wie solare UV-Strahlung einzuordnen [4]. UV-Strahlung ist damit in die Gruppe von Substanzen und Strahlenqualitäten eingeordnet, die für den Menschen das nachgewiesene höchste karzinogene Potenzial besitzen.

In Deutschland gibt es seit Juli 2009 ein Gesetz zum Schutz des Menschen vor nichtionisierender Strahlung (NiSG) und eine entsprechende UV-Schutz-Verordnung (UVSV), in welcher der Betrieb und die Nutzung von Solarien reguliert wird. Insbesondere wurde festgelegt, dass Jugendliche unter 18 Jahre Solarien nicht nutzen dürfen (§ 4, NiSG). Die Verordnung legt unter anderem fest, dass Menschen mit Hauttyp I und II Solarien nicht nutzen sollten und dass Fachpersonal zur Verfügung stehen muss, um die Informationspflichten gemäß UVSV zu erfüllen. Seit Januar 2012 ist die maximale erythemwirksame UV-Bestrahlungsstärke in Solarien auf $\leq 0,3 \text{ W/m}^2$ festgelegt.

Allgemein wird von WHO, ICNIRP, EUROSkin, SSK, DKH und ADP die Nutzung von Solarien nicht empfohlen.

Im beruflichen Bereich können UV-Expositionen z. B. beim Schweißen oder bei der Verwendung von UV-Strahlungsquellen auftreten. Durch die einschlägigen Arbeitsschutzvorschriften wird die Anwendung geeigneter Schutzmaßnahmen zur Verhinderung von Schädigungen durch UV-Strahlung verlangt. Die geforderten Maßnahmen sind im Arbeitsalltag konsequent umzusetzen.

4.1.1.6. Nahrungsergänzungsmittel

4.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nahrungsergänzung mit Selen, Vitamin A und Beta-Karotin soll nicht als Maßnahme zur Hautkrebsprävention empfohlen werden.
Level of Evidence 1++	Primärstudien: [306, 309, 310]
	Konsensstärke: 100 %

Eine Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien zeigte, dass die Inzidenz von BZK und PEK der Haut durch die Einnahme von antioxidativen Ergänzungstoffen (Selen, Beta-Karotin, Vitamin A) nicht reduziert werden konnte [310]. Ebenso wurde auch die Entstehung von AKs durch die Einnahme von Beta-Karotin nicht vermindert [306].

Aus Kohorten- oder Interventionsstudien liegen keine gesicherten Ergebnisse vor, die eine bestimmte Ernährungsform als Präventionsstrategie nahelegen.

In der Laienpresse wird verstärkt für die Einnahme von antioxidativen Stoffen wie Selen, Beta-Karotin und Vitamin A als zusätzliches Mittel zum UV-Schutz geworben. Beta-Karotine haben keine sonnenschützende Wirkung [309]. Eine Meta-Analyse zeigte ebenfalls keine klinische Evidenz für den präventiven Effekt von antioxidativen Ergänzungstoffen auf Hautkrebs [310].

4.1.2. Verhaltensweisen für bestimmte Personengruppen

H. Grundhewer, M. Diensberg, H. Siekmann

Obwohl sich viele Studien mit dem Verhalten, insbesondere von Kindern und Jugendlichen, in Bezug auf Sonnenschutz beschäftigen und hier die Nachhaltigkeit von Veränderungen im Blick haben (z. B. [311-314]), gibt es nur sehr wenige Arbeiten, die wissenschaftlich begründbare Unterschiede für die Sonnenschutzmaßnahmen bestimmter Gruppen empfehlen (siehe auch Kapitel 4.2.2).

Durchgehend betonen alle Arbeiten die gesundheitlichen Schäden, die bei allen beobachteten Gruppen durch vermehrte bzw. intensive Sonnenbestrahlung eintreten können.

4.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Intensive Sonnen- / UV-Bestrahlung stellt für alle Personengruppen ein Hautkrebsrisiko dar und soll vermieden werden.
	Konsensstärke: 100 %

Bei der Beurteilung der Notwendigkeit und der Art von Sonnenschutzmaßnahmen ist die individuelle Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenstrahlung wesentlich. Das Ausmaß und die Art des notwendigen Sonnenschutzes hängen vom Hauttyp ab.

Besonders empfindlich sind Personen des Hauttyps I und II sowie Personen mit genetisch- oder krankheitsbedingter Erhöhung der UV-Strahlungsempfindlichkeit.

4.1.2.1. Kinder

4.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Kinder sollen keinen Sonnenbrand bekommen.
	Konsensstärke: 96 %

4.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Säuglinge sollen der direkten Sonne nicht ausgesetzt werden.
	Konsensstärke: 100 %

4.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Kinder sollen angehalten werden, bei starker Sonnenstrahlung hautbedeckende Kleidung zu tragen.
	Konsensstärke: 100 %

4.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Vor allem Kinder mit heller Hautfarbe sollen, neben der Vermeidung starker UV-Exposition und zusätzlich zum textilen Sonnenschutz, Sonnenschutzmittel benutzen.
Level of Evidence 1++	Primärstudien: [315]
	Konsensstärke: 96 %

4.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Augen von Kindern sollen durch geeignete Kindersonnenbrillen, die die vorgenannten Anforderungen erfüllen (siehe Empfehlung 4.4.), geschützt werden.
	Konsensstärke: 92 %

H. Grundhewer, M. Diensberg

Die Haut von Kindern ist gegenüber der Einwirkung von Sonnenstrahlung sehr empfindlich. Dies gilt insbesondere, wenn sie eine helle Hautfarbe und Sommersprossen haben. Sonnenbrände in der Kindheit erhöhen das Risiko, später Hautkrebs zu entwickeln. Für Kinder ist daher ein sehr sorgfältiger Sonnenschutz notwendig. Dazu gehört, wie bei den Erwachsenen, als erstes die Vermeidung starker UV-Expositionen, dann das Tragen einer geeigneten, den Körper möglichst vollständig bedeckenden, Kleidung inklusive einer geeigneten Kopfbedeckung und schließlich, als zusätzliche Maßnahme, die Anwendung von Sonnenschutzmitteln auf freien Hautflächen.

Gallagher et al. (2000) zeigen in einer randomisierten kontrollierten Studie, dass die Anzahl der Nävi bei Kindern mit heller Haut (statistisch signifikant bei Kindern mit Sommersprossen), durch umfassenden Gebrauch von Sonnencreme vermindert werden kann [315].

4.1.2.2. Immunsupprimierte / Transplantierte

4.16.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Transplantierte immunsupprimierte Personen sollen zum Schutz vor Hautkrebs im Rahmen eines konsequenten, umfassenden UV-Schutzes Sonnenschutzmittel verwenden.
Level of Evidence 2+	Primärstudien: [316]
	Konsensstärke: 96 %

4.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Immunsupprimierte Personen sollen auf einen konsequenten, umfassenden UV-Schutz achten.
	Konsensstärke: 100 %

Ulrich et al (2009) führten eine prospektive Studie über zwei Jahre mit 120 organtransplantierten Patienten durch. Die Studiengruppe erhielt zusätzlich zur

Information über Sonnenschutz eine Sonnencreme; die Kontrollgruppe erhielt nur Informationsmaterial. Es konnte gezeigt werden, dass bei immunsupprimierten Empfängern nach Organtransplantation die regelmäßige Anwendung von Sonnencreme – als Teil eines konsequenten Schutzes vor UV-Strahlung – vor der Entwicklung weiterer aktinischer Keratosen, invasiver PEKs und in einem geringeren Grad auch vor BZK schützt [316].

Obige Empfehlung deckt sich mit den internationalen KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern, die für alle Transplantatempfänger einen konsequenten, intensiven UV-Schutz, regelmäßige Selbstuntersuchungen und jährliche Untersuchungen des ganzen Körpers durch einen Dermatologen empfehlen [317].

Zum Risiko eines niedrigen Vitamin-D-Spiegels auf Grund des konsequenten UV-Schutzes bei Immunsupprimierten siehe folgendes Kapitel 4.1.3.

4.1.3. **Potenzielle Nebenwirkungen**

R.Greinert, B. Volkmer, H. Siekmann

UV-Strahlung kann nachgewiesenermaßen Hautkrebs auslösen. Durch UV-Exposition erhöht sich das Erkrankungsrisiko für das maligne Melanom wie auch für das Plattenepithelkarzinom und das Basalzellkarzinom. Da dieser Zusammenhang bekannt ist, ist die wichtigste primärpräventive Maßnahme die Vermeidung einer erhöhten UV-Exposition. Dies kann durch verschiedene individuelle Verhaltensweisen und Maßnahmen (z. B. textiler Sonnenschutz, Sonnencreme, Meiden der Mittagssonne) erreicht werden.

UV-Strahlung ist für die Vitamin D-Synthese in der Haut notwendig; eine potenzielle unerwünschte Nebenwirkung von Sonnenschutzmaßnahmen kann mit einem verminderten Vitamin-D-Spiegel einhergehen. Die Vermeidung einer erhöhten UV-Exposition beim Aufenthalt im Freien könnte darüber hinaus als unerwünschte Nebenwirkung einen Mangel an Bewegung mit sich bringen. In einigen Studien wurde die Frage unerwünschter Nebenwirkungen untersucht.

4.1.3.1. **Rolle des Vitamin D**

4.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Personen mit hohem Hautkrebsrisiko (z. B.: Transplantatempfänger, Immunsupprimierte), die einen konsequenten, umfassenden Sonnenschutz betreiben, sollte der Vitamin D-Spiegel überprüft und Vitamin D gegebenenfalls substituiert werden.
	Konsensstärke: 100 %

Vitamin D spielt eine wichtige Rolle im Calciumhaushalt bzw. beim Knochenstoffwechsel.

Sonnenschutzmaßnahmen reduzieren die kutane Vitamin D-Synthese. Ein konsequenter Sonnenschutz kann bei bestimmten Personengruppen einen Vitamin D-Mangel begünstigen [318].

Srikanth et al. (2007) fanden eine inverse Assoziation zwischen Hautkrebs und Frakturen: ältere Personen mit einer Fraktur wiesen seltener NMSC auf, was als niedrigere kumulative Lebens-Sonnenexposition gedeutet wurde [319]. Das Vermeiden von Sonnenexposition kann langfristig nachteilige Folgen für die zukünftige Knochengesundheit haben. In einer Übersichtsarbeit wird über eine uneinheitliche Studienlage zur Reduktion von Frakturen durch Gabe von Calcium und Vitamin D berichtet [318]. Die Analyse zeigte jedoch eine Reduktion von Stürzen bei älteren Menschen durch die Gabe von Vitamin D.

Ulrich et al (2009) konnten bei organtransplantierten Personen, die einen maximalen Sonnenschutz betrieben, nach 24 Monaten keine Unterschiede hinsichtlich des Vitamin D-Spiegels verglichen mit der Kontrollgruppe feststellen. Dennoch empfehlen sie, dass insbesondere bei Risikogruppen (Immunsupprimierte, Transplantierte, etc.), die einen intensiven Sonnenschutz betreiben, der Vitamin D-Spiegel überprüft und gegebenenfalls Vitamin D substituiert werden soll [316].

4.1.3.2. Effekt von Vitamin D auf die Entstehung verschiedener Krebsarten

4.19.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2+	Moderate Exposition gegenüber UV-Strahlung und hohe Vitamin D-Spiegel haben möglicherweise einen protektiven Effekt auf die Entstehung und Entwicklung verschiedener Krebsarten, auch des malignen Melanoms. Die vorliegende Evidenz hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen dem Krebsrisiko insgesamt und der Vitamin D-Versorgung ist jedoch unzureichend.
	Primärstudien: [318, 320-322]
	Konsensstärke: 100 %

4.20.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Frage, wie hoch die optimale (maßvolle) UV-Exposition sein soll, um eine ausreichende endogene Vitamin-D-Produktion sicherzustellen, ohne ein vermehrtes Hautkrebsrisiko einzugehen, kann die Leitliniengruppe aktuell nicht beantworten.
	Konsensstärke: 100 %

Eine Übersichtsarbeit ging der Frage nach, ob Sonnenexposition einen schützenden Effekt auf die Entstehung anderer Krebsarten hat. Möglicherweise bestanden protektive Effekte des Sonnenlichtes auf die Entstehung von Brust- und Prostatakrebs. Die Studienlage war jedoch nicht eindeutig; bei den anderen Krebsarten ließ sich kein Zusammenhang feststellen [322].

Tuohimaa et al. (2007) zeigten in einer historischen Kohortenstudie, dass Personen mit Hautkrebs (alle Typen) ein erhöhtes Risiko für eine weitere primäre Krebserkrankung hatten. Personen die in sonnigeren Breitengraden lebten, hatten ein etwas geringeres Risiko für einen Zweittumor, was auf eine möglicherweise protektive Wirkung des Vitamin D zurückgeführt wurde [321].

Eine Übersichtsarbeit von Krause (2006) stellte Studien zusammen, die auf eine protektive Wirkung des Sonnenlichtes auf Kolon- und Brustkrebs hinweisen [320].

Schwalfenberg (2007) führte in einer Übersichtsarbeit Studien an, die auf einen protektiven Effekt des Vitamin D auf Herzerkrankungen und bestimmte Krebsarten hinweisen. Der Review war jedoch methodisch nicht einwandfrei [318].

4.21.	Sondervotum der DEGAM zu Kapitel 4.1.
	Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) trägt generell solche Empfehlungen mit der Empfehlungs-Stärke „soll“ an die ganze Bevölkerung nicht mit. Zum einen reicht die Datenlage anlässlich eines möglichen Vitamin-D-Mangels und der Erfordernis, sich genügend draußen zu bewegen, nicht aus, eine generelle Empfehlung zu geben, das Sonnenlicht zu vermeiden. Zum anderen entspricht es nicht der Auffassung der DEGAM, der Bevölkerung, wenn auch wohlmeinend im Sinn der Krebsprävention, generalisierende, die individuellen Besonderheiten und Präferenzen der einzelnen Personen nicht achtende, Verhaltensempfehlungen zu geben.

4.2. Maßnahmen der primären Prävention für die Bevölkerung

4.2.1. Verhaltenspräventive Maßnahmen

M. Asmuß

Wissen über die Wirkungen von UV-Strahlung und über ein adäquates UV-Schutzverhalten bildet die Basis für Risikobewusstsein und für eine positive Einstellung gegenüber UV-Schutzempfehlungen. Das wiederum sind wesentliche Voraussetzungen für ein angemessenes Sonnenschutz-Verhalten. Erfolgreiche Wissensvermittlung ist demzufolge ein grundlegender, notwendiger Teil der Primärprävention.

Im Hinblick auf Wissensvermittlung zum Thema Wirkungen von UV-Strahlung und UV-Schutzmaßnahmen liegt Evidenz dafür vor, dass eine signifikante Verbesserung des Wissensstandes mit unterschiedlichen Methoden und bei verschiedenen Zielgruppen erfolgreich möglich ist. Zumindest einige Studien belegen auch eine gewisse Nachhaltigkeit der Verbesserung des Wissensstandes.

4.2.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Wissen über Wirkungen von UV-Strahlung und Schutzmaßnahmen soll nachhaltig vermittelt werden.
Level of Evidence 1+	Primärstudien: [312, 323-327]
	Konsensstärke: 100 %

Bränström et al. (2003) zeigen in einer randomisierten kontrollierten Studie, dass bei erwachsenen zufallsrekrutierten Teilnehmern aus dem schwedischen Bevölkerungsregister mit Hilfe von Broschüren zum Sonnenschutz ein signifikanter Anstieg des Wissens und eine Abnahme der positiven Einstellung zu Sonnenbaden und Bräunen insbesondere bei jüngeren Frauen erreicht werden konnte [323]. Ein Follow-Up bezüglich der Nachhaltigkeit der Intervention wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie von Buller et al. (2008) zeigen bei Schulkindern im Alter von 5 bis 13 Jahren einen signifikanten Wissenszuwachs durch computerbasierte Instruktionen zum Sonnenschutz, der in Verbindung mit einer einstündigen Präsentation durch die Lehrer noch verstärkt wurde [324]. Auswirkungen auf das Sonnenschutzverhalten waren allerdings fraglich und nur bei jüngeren Kindern und nur in der Kombinationsgruppe (computerbasierte Instruktionen mit zusätzlicher Präsentation durch Lehrer) signifikant.

Gritz et al. (2007) stellen in einer randomisierten kontrollierten Studie im Rahmen der Kampagne „Sun Protection is Fun!“ fest, dass mit Hilfe von Trainingseinheiten, einem Video, einem Newsletter und einem Curriculum der Kenntnisstand zum Sonnenschutz bei Vorschul-Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern auch noch zwei Jahre nach Ende der Intervention signifikant verbessert war [325]. Diese Verbesserung des Kenntnisstandes

war verbunden mit einer Verbesserung des Sonnenschutzverhaltens (Nutzung von Sonnencreme, textiler Sonnenschutz, Aufsuchen von Schatten).

Loescher et al. (1995) zeigen in einer randomisiert kontrollierten Studie, dass bereits bei 4-5 jährigen Vorschulkindern mit Hilfe eines der Altersgruppe angepassten Curriculums Wissen und Verständnis über Sonnenschutz gegenüber einer Kontrollgruppe verbessert werden können. Die Studie zeigt allerdings auch, dass Kinder dieser Altersgruppe allein und ohne die Hilfe Erwachsener nicht in der Lage sind, dieses theoretische Wissen in praktisches Verhalten umzusetzen [312].

Eine ebenfalls schulbasierte Kampagne, in der Jugendliche als Wissensvermittler für jüngere Mitschüler eingesetzt wurden und Vorträge zum Thema UV-Schutz hielten, zeigt einen signifikanten Wissenszuwachs noch 6 Monate nach Ende der Intervention (kontrollierte Vorher-Nachher-Studie, untersuchter Endpunkt Wissensvermittlung) [326].

Bastuji-Garin et al. (1999) zeigen in einer Interventionsstudie eine signifikante Verbesserung des Wissens bei 9-jährigen Kindern noch 3 Monate nach einer 4-wöchigen schulbasierten Kampagne unter Verwendung von Unterrichtsmaterialien, welche mit Hilfe von Dermatologen und Gesundheitsexperten erstellt wurden [327]. Diese Wissensverbesserung war verbunden mit verbessertem Sonnenschutzverhalten (Nutzung von textilem Sonnenschutz und Sonnencreme sowie Vermeidung von Aufenthalt im Freien während der sonnenintensivsten Tageszeit) nach der Intervention verglichen mit dem Verhalten vor der Intervention.

4.2.1.1. Interventionen zur Verhaltensänderung

Kenntnisse über die Risiken von UV-Strahlung und Wissen darüber, wie man sich schützen kann, sind eine notwendige Voraussetzung für angemessenes Sonnenschutzverhalten, jedoch nicht ausreichend für eine konsequente Umsetzung in praktisches Handeln [312, 328, 329].

Daher muss das besondere Augenmerk auf Strategien gelegt werden, die eine möglichst nachhaltige Verhaltensänderung bewirken. Aus den vorliegenden Studien lässt sich „die“ erfolgreiche Interventionsstrategie nicht ableiten. Dazu sind die Ansätze und Methoden zu vielfältig. Der Anteil einzelner Komponenten am Gesamterfolg von Multi-Komponenten-Kampagnen lässt sich nicht bestimmen. Auch fehlt es häufig an Evidenz zur Nachhaltigkeit beobachteter Effekte sowie zur Übertragbarkeit auf deutsche Verhältnisse. Dennoch lassen sich einige grundsätzliche Empfehlungen herausarbeiten.

4.23.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Um das Sonnenschutzverhalten zu verbessern, sollten Interventionen zum UV-Schutz an Schulen und Vorschulen oder Kindertagesstätten, vor allem im Hinblick auf die Zielgruppe der jüngeren Kinder, durchgeführt werden.
Level of Evidence 1+	Primärstudien: [325, 330-332]
	Konsensstärke: 100 %

Der größte Teil der vorliegenden Interventionen richtet sich entweder direkt oder indirekt über Eltern, Lehrkräfte, Erzieherinnen und Erzieher oder sonstige Betreuungspersonen an die Zielgruppe Kinder. Dies ist aus mehreren Gründen sinnvoll. Zum einen stellen Kindheit und Jugend eine für das spätere Hautkrebsrisiko wesentliche Lebensphase dar, zum anderen belegen mehrere Studien das Potential für zumindest kurz- und mittelfristige positive Beeinflussung des Sonnenschutzverhaltens bei 9-jährigen Grundschulkindern [327] 5- bis 6-jährigen Grundschulkindern („Kidskin“, [330, 331]) und Vorschulkindern [325]. In Interventionsgruppen nahm im Vergleich zu Kontrollgruppen die Nutzung textilen Sonnenschutzes [325, 327, 330, 331], die Verwendung von Sonnencreme [325], Vermeidung von Aufenthalt im Freien während der sonnenintensivsten Tageszeit [327] bzw. Aufsuchen von Schatten [325, 330, 331] zu. Darüber hinaus könnte über den Pfad „Schutz der Kinder“ auch das Verhalten der sie betreuenden Erwachsenen beeinflusst werden [325].

Bereits bei 4- bis 5-jährigen Kindern konnten mit Hilfe einer altersgerechten Intervention unter Verwendung von z. B. Spielen, Liedern und Bilderbüchern das Wissen über Sonnenschutz im Vergleich mit einer Kontrollgruppe verbessert werden. Der Effekt war in den Interventionsgruppen einer randomisierte kontrollierten Studie (Stichprobe von 12 Klassen mit Vorschul-Kindern im Alter von 4 – 5 Jahren) auch 7 Wochen nach Ende der Intervention noch signifikant. Zur Umsetzung des Wissens in praktisches Handeln ist in dieser Altersgruppe allerdings die Hilfe Erwachsener nötig. Aus diesem Grund heben die Autoren die Notwendigkeit hervor, die Eltern in die Intervention mit einzubeziehen [312].

Nur wenige Studien untersuchen Auswirkungen auf Endpunkte wie Bräunung der Haut oder Zahl der Nävi. Dass geeignete schulbasierte Kampagnen das Potential haben, auch diese Endpunkte zumindest in moderatem Umfang zu beeinflussen, zeigt die über 5 Jahre an 5- bis 6-jährigen Grundschulkindern durchgeführte Interventionsstudie „Kidskin“. Nach 2 Jahren wurde reduzierte Sonnenexposition und weniger Bräunung in den Interventionsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe beschrieben. Nach 5 Jahren wurde eine geringfügig (allerdings statistisch nicht signifikant) geringere Zahl von Nävi in den Interventionsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet [331, 332].

Demgegenüber zeigte das an italienischen Grundschulen durchgeführte Interventionsprogramm SoleSi SoleNo-GISED [333] ein Jahr nach der Intervention keinen Einfluss auf den Endpunkt „Zahl der Sonnenbrände“ oder die Zahl der Nävi. Als mögliche Erklärungen für das negative Ergebnis diskutieren die Autoren das bereits vor der Intervention hohe Sonnenschutzniveau in der Studienpopulation, das eher

allgemein gehaltene Informationsmaterial und das im Hinblick auf die Zahl der Nävi zu kurze Follow-Up von nur einem Jahr.

Auf nachteilige Wirkungen von Interventionen an Schulen zur Verbesserung eines angemessenen Sonnenschutzverhaltens ergeben sich aus den vorliegenden Studien keine Hinweise. Insbesondere zeigte sich kein Unterschied zwischen Kindern aus Sonnenschutz-Interventionsgruppen und Kontrollgruppen im Hinblick auf den Body-Mass-Index oder auf selbst berichtete Aktivität im Freien [305].

4.24.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Interventionen, die auf eine nachhaltige Beeinflussung des Verhaltens abzielen, sollten aus mehreren Komponenten bestehen, intensiv und auf Wiederholung angelegt sein.
Level of Evidence 2+	Primärstudien: [325, 328, 334-337]
	Konsensstärke: 100 %

Buller und Borland (1999) untersuchten 24 Sonnenschutzprogramme für Kinder unter 14 Jahren. Kurzzeit-Interventionen wie einzelne Unterrichtsstunden oder Besuche von Informationstagen („sun safety health fair“) waren zwar geeignet, das Wissen über Sonnenschutz zu verbessern, hatten jedoch geringen Einfluss auf Einstellung und Verhalten. Wirkungsvoller waren intensivere mehrtägige bis mehrwöchige Interventionen, in denen Vortragsreihen, Informationsmaterialien, Arbeitshefte u. a. kombiniert wurden [328].

Dietrich et al. (2000) berichten über ein zweijähriges Multikomponenten-Programm „SunSafe“, in dem in mehreren Kommunen Schulen, Kindergärten, Arztpraxen und Freizeiteinrichtungen einbezogen waren. Das Sonnenschutzverhalten von Kindern konnte erfolgreich gefördert werden. Dieser Effekt wurde durch eine zweite, weniger intensive Auffrischkampagne verstärkt [334].

Im Hinblick auf Verhaltensbeeinflussung vergleichsweise erfolgreiche Programme wie „Kidskin“ [337] oder „SunSafe“ [334] sowie die auf Erzieherinnen und Erzieher in Vorschulen abgestellte 2-jährige Intervention „Sun Protection Is Fun“ [325] sind längerfristig angelegt. Sie kombinieren unterschiedliche Komponenten, z. B. altersspezifische Lehrpläne, Trainingseinheiten für Lehrer und Bademeister am Strand, Informations- und Schulungsmaterial, Poster, computergestützte Unterrichtsmodule u. a. und binden Eltern und sonstige Aufsichtspersonen ein [335].

Weinstock et al. belegen moderate aber nachhaltige positive Wirkungen einer zweijährigen Multikomponenten-Intervention mit Informationsmaterial, Sonnencreme, persönlichem Test der Sonnenempfindlichkeit und einem schriftlichen und mündlichen Feedback bei Strandbesuchern. Das berichtete Sonnenschutzverhalten verbesserte sich in der Interventionsgruppe im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, wobei der Effekt in der Altersgruppe 16-24-Jährigen am stärksten ausgeprägt war (Weinstock et al. 2002).

Die einmalige Versorgung von Eltern kleiner Kinder mit Informationsmaterial reicht offenbar nicht aus, um das Sonnenschutzverhalten signifikant zu beeinflussen, auch

nicht, wenn dies mit Bereitstellung kostenloser Sonnencreme verbunden ist [338]. Eine auf den Schwimmunterricht von Grundschulkindern beschränkte Intervention - bestehend aus 3- bis 5-minütigen Lektionen vor dem Schwimmunterricht in Kombination mit Informationsmaterial zur häuslichen Nutzung 0 war ebenfalls nicht geeignet, Sonnenschutzverhalten und Bräunung zu beeinflussen [339].

4.25.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Arzt-Patientenkommunikation (z. B. auch im Rahmen des Hautkrebs-Screenings) sollte für primärpräventive Maßnahmen genutzt werden. (siehe auch Kapitel 5.4 Arzt-Patienten-Kommunikation)
Level of Evidence 1+	Primärstudien: [314, 340-342]
	Konsensstärke: 100 %

Insbesondere bei Jugendlichen und Erwachsenen zeigt sich die Bedeutung der persönlichen Ansprache, z. B. im Rahmen eines Arzt-Patienten-Gesprächs, für eine wirksame Beeinflussung des Verhaltens. Aus mehreren Studien liegt Evidenz dafür vor, dass individualisierte Interventionen (individuelle Risikobewertung, persönliches Arzt-Patienten-Gespräch), die Chancen für eine Beeinflussung des Verhaltens erhöhen. Eine ärztliche Beratung mit individuell zugeschnittenen Feedback-Berichten zeigte bei 11- bis 15-Jährigen auch 24 Monate nach der Intervention signifikante Unterschiede bezüglich des Sonnenschutzverhaltens zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe [314]. Falk und Magnusson (2011) zeigen, dass eine persönliche Beratung zum Sonnenschutzverhalten während einer ärztlichen Konsultation, verbunden mit einer Untersuchung vorhandener Nävi, bei Erwachsenen auch drei Jahre nach der Intervention noch zu einem verbesserten Sonnenschutzverhalten führte – allerdings signifikant verbessert nur im Hinblick auf die Nutzung von Sonnencreme. Eine briefliche Information allein hatte keinen Effekt. Eine auf die Zielgruppe Solariennutzer zugeschnittene, auf das Aussehen fokussierte Interventionsstrategie zeigte Wirkungen auf Einstellung und Verhalten (Zahl der Solarienbesuche) bei jungen Solariennutzerinnen [340, 341].

4.26.	Konsensbasierte Empfehlung	
EK	Im Arzt-Gespräch zu Hautkrebsprävention sollen folgende Empfehlungen gegeben werden:	
	Inhalt	erfolgt?
	• Aufklärung über die Gefährdung durch UV-Strahlung • Motivation zur Verhaltensänderung • Starke Sonnenstrahlungsexpositionen vermeiden - o Mittagssonne meiden - o Aufenthalt in der Sonne so kurz wie möglich - o Schatten aufsuchen - o Sonnenbrände vermeiden - o auf UV-Index achten • Die Haut langsam an die Sonne gewöhnen • Schützende Kleidung tragen • Sonnenschutzmittel benutzen ohne die Expositionszeit zu verlängern - o Individuelle Hautempfindlichkeit beachten - o über die verschiedenen Hauttypen informieren • Beratung über individuelle Schutzmaßnahmen in Abhängigkeit vom Hauttyp des Patienten • Auf mögliche Nebenwirkungen von Medikamenten in der Sonne achten • Besonders Kinder schützen • Sonnenstudios meiden (Hinweis auf NiSG) • Sonnenbrille tragen	
Konsensstärke: 100 %		

4.2.1.2. UV-Index

4.27.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der UV-Index sollte stärker kommuniziert, in den Medien verankert und als Hilfsmittel im Rahmen von UV-Schutz-Kampagnen genutzt werden. Dabei sollten die Grenzen seiner Aussagekraft beachtet werden.
	Konsensstärke: 96 %

Der UV-Index (UVI) wurde von der WHO in Zusammenarbeit mit ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection), World Meteorological Organisation, UNEP (United Nations Environment Programme) und anderen Kollaborationspartnern als international einheitliches Maß für die erythemwirksame (= sonnenbrandwirksame) Bestrahlungsstärke und als Indikator für das hautschädigende Potential der auf die Erdoberfläche auftreffenden solaren UV-Strahlung entwickelt. Je höher der UVI ist, desto schneller kann bei ungeschützter Haut ein Sonnenbrand auftreten. Ab einem UVI von 3 werden Schutzmaßnahmen empfohlen (in der Mittagszeit Schatten suchen, textiler Sonnenschutz, Nutzung von Sonnenschutzmitteln).

Der UVI sollte als Mittel dienen, um Risikobewusstsein zu fördern und Aufmerksamkeit für die Notwendigkeit eines angemessenen UV-Schutzes zu wecken [343]. Er kann im Rahmen von Wettervorhersagen, insbesondere auch im Internet, veröffentlicht werden. Nähere Erläuterungen zum UV-Index und den internationalen Schutzempfehlungen zu den jeweiligen UVI-Werten finden sich z. B. auf den Internet-Seiten des BfS (http://www.bfs.de/de/uv/uv2/uv_messnetz/uvi).

Als Teil von z. B. Informationskampagnen und Interventionen zum Sonnenschutz oder in Informationsmaterialien kann der UVI für die Einschätzung der Höhe der erythemwirksamen UV-Bestrahlungsstärke durch die Sonne genutzt werden. Er kann zudem bei der Einschätzung notwendiger Sonnenschutzmaßnahmen helfen und Orientierung bieten. Als Instrument der Verhaltensprävention spielt der UVI derzeit keine nennenswerte Rolle [323, 344, 345]. Es wird daher die Notwendigkeit gesehen, den UV-Index als Teil von Sonnenschutzempfehlungen stärker zu verankern, wobei auch die Möglichkeiten der neuen Medien (Internet, mobile Kommunikationsmittel) genutzt werden sollten. Allerdings müssen dabei auch die Grenzen des UV-Index deutlich kommuniziert werden. Der UV-Index ist für eine horizontale Fläche definiert. Die Einstrahlung der schräg stehenden Sonne auf geneigte Hautflächen wie Nase, Stirn oder Schultern, kann höher sein als auf der horizontalen Erdoberfläche. Der UVI kann - z. B. in Umgebungen mit starker UV-Reflexion wie Schnee oder Wasser - die tatsächliche erythemwirksame Bestrahlungsstärke unterschätzen und er kann nicht die individuellen Empfindlichkeiten einer Person berücksichtigen.

Einfluss von UV-Fotografien und Selbstuntersuchung auf das Verhalten

Hollands et al. (2010) sehen nur geringe Evidenz dafür, dass der Einsatz von Bildern, die individuelle „UV-Schäden“ oder Zeichen der Hautalterung visualisieren, zur Verhaltensänderung beiträgt [346]. Andere Untersuchungen sprechen dafür, dass z. B. durch UV-Fotografien gestützte Hinweise auf negative Folgen übermäßiger UV-Strahlung auf das Aussehen zumindest in einigen Zielgruppen das Sonnenschutzverhalten positiv beeinflussen können [340, 341, 347, 348]. Kritisch gesehen wird die meist unzureichende Abklärung der gesundheitlichen Relevanz

visualisierter Pigmentierungen, die als Mittel zum Zweck der Verhaltensbeeinflussung eingesetzt werden. Auf eine Empfehlung im Rahmen dieser Leitlinie wird deshalb verzichtet.

Es liegen keine systematischen Untersuchungen zur Frage vor, ob und inwieweit Risikoeinschätzung oder Sonnenschutzverhalten durch regelmäßige Selbstuntersuchungen der Haut beeinflusst werden. Hier wird ein Defizit gesehen. Robinson et al. (2007) weisen darauf hin, dass in der von ihnen durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie in einer Hochrisikogruppe in einer Interventionsgruppe die Besorgnis über UV-induzierte Hautschäden *abnahm*. In dieser Interventionsgruppe wurde die Selbstuntersuchung gemeinsam mit einem Partner durchgeführt (Definition der Hochrisikogruppe: Melanompatienten, Personen mit Melanomerkanten innerhalb der Familie oder Personen mit > 50 Nävi bzw. > 2 atypischen Nävi). Als Erklärung schlugen die Autoren vor, dass möglicherweise das Vertrauen in die eigenen Fähigkeiten zur Kontrolle der Haut gestiegen war [349]. Ob und in welcher Weise das Sonnenschutzverhalten der Probanden durch die Intervention tatsächlich beeinflusst wurde, wurde nicht untersucht.

Forschungsbedarf

Bei der Evaluierung von Screenings und/oder Studien zur Selbstuntersuchung der Haut sollten die Auswirkungen auf Risikowahrnehmung und Sonnenschutzverhalten mit erhoben werden.

4.2.1.3. Interventionen bei Kindern und Jugendlichen

4.28.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eltern von Säuglingen und Kleinkindern sollen über einen angemessenen Sonnenschutz für ihre Kinder informiert werden. (siehe auch Empfehlung 4.26.)
Level of Evidence 1++	Primärstudien: [350]
	Konsensstärke: 100 %

S. Singer

Crane et al. (2006) informierten Eltern von Säuglingen und Kleinkindern im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen in den ersten drei Lebensjahren regelmäßig und umfassend über einen altersangemessenen Sonnenschutz. Im Lauf der drei Jahre nahm das Wissen in der Interventionsgruppe deutlich zu, und auch das Sonnenschutzverhalten verbesserte sich [350].

4.29.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Schulkinder und Jugendliche sollen intensiv über Hautkrebsrisiken informiert, in der praktischen Anwendung von Schutzmaßnahmen unterwiesen und angemessen pädagogisch begleitet werden.
Level of Evidence 1++	Primärstudien: [334]
	Konsensstärke: 100 %

Durch eine zweijährige Multikomponenten-Kampagne, die Schulen, Kindergärten, Arztpraxen und Freizeiteinrichtungen umfasste, konnte in den Interventionsstädten der Anteil von Kindern, die Sonnenschutz praktizierten, von 58 % auf 73 % erhöht werden. Dieser Anstieg ging auf die Nutzung von Sonnencreme zurück [334].

4.30.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Tendenz, Risikofaktoren für Hautkrebs zu erwerben (z. B. Nävi), soll durch Interventionen im Schulalter verringert werden, die langfristig und wiederholt angelegt sind.
Level of Evidence 2+	Primärstudien: [330, 332, 337, 351, 352]
	Konsensstärke: 92 %

Milne et al. (2008) berichteten, dass es in ihrer Untersuchung nach einem Follow-Up von sechs Jahren geringe Nachweise gab, dass die Intervention die Anzahl neuer Nävi am Oberkörper der Jungen weniger ansteigen ließ. Für die Mädchen konnte kein Unterschied gezeigt werden [352].

4.2.2. Verhältnispräventive Maßnahmen

S. Singer, M. Asmuß

4.2.2.1. Einleitung

Es liegen keine Studien vor, die systematisch Wirkungen verhältnispräventiver Maßnahmen untersuchen. Sofern verhältnispräventive bzw. umweltstrukturelle Komponenten Teil von Interventionen sind, wie bei Dobbinson (2009) die Installation von Sonnensegeln in Schulen oder Sonnenschutzmaßnahmen am Schwimmbassin im Rahmen des „Pool-Cool“ Programms (Escoffery, 2009), ist nicht zu definieren, welchen Anteil sie an der Wirkung der gesamten Intervention haben [353, 354]. Die Notwendigkeit verhältnispräventiver Maßnahmen wird jedoch in vielen Studien postuliert, zumal sich die Wirksamkeit allein auf die Verhaltensänderung zielender Interventionen häufig als unbefriedigend erwies (z. B. [339, 355]). Aus dem Bereich der

Prävention von Tabakkonsum ist bekannt, dass verhältnispräventive Maßnahmen deutlich effizienter – das heißt kostengünstiger und wirksamer – als verhaltenspräventive Maßnahmen sind [356].

In Deutschland stellen das seit Juli 2009 geltende *Gesetz zum Schutz vor nichtionisierender Strahlung bei der Anwendung am Menschen (NiSG)* sowie die seit Januar 2012 geltende *Verordnung zum Schutz vor schädlichen Wirkungen künstlicher ultravioletter Strahlung (UVSV)* wichtige Maßnahmen des Schutzes vor künstlicher UV-Strahlung und damit der Primärprävention dar.

Gemäß [§ 4 NiSG](#) ist die Benutzung von Solarien Minderjährigen nicht gestattet. Verstöße werden als Ordnungswidrigkeit geahndet. Durch das Verbot soll das Verhalten Minderjähriger im Hinblick auf die Nutzung künstlicher UV-Strahlung zu kosmetischen Zwecken per Gesetz beeinflusst werden. Es liegen jedoch keine Untersuchungen darüber vor, ob und inwieweit Einstellung oder Verhalten der Bevölkerung im Zusammenhang mit UV-Schutz durch diese verhältnispräventive Maßnahme verändert werden.

Die UVSV regelt unter anderem Anforderungen an den Betrieb von UV-Bestrahlungsgeräten. Alle Geräte müssen seit dem 1. August 2012 eine maximale sonnenbrandwirksame Bestrahlungsstärke von 0,3 Watt pro Quadratmeter Haut für UV-A- und UV-B-Strahlung einhalten. Seit dem 1. November 2012 muss qualifiziertes Fachpersonal zur Verfügung stehen, um die Informationspflichten gemäß UVSV – u. a. bezüglich der Wirkungen von UV-Strahlung und den mit der Solariennutzung verbundenen Risiken – erfüllen zu können. Es liegt keine Untersuchung darüber vor, ob und inwieweit Risikoeinschätzung und Verhalten der Bevölkerung durch diese verhältnispräventiven Maßnahmen beeinflusst werden.

4.2.2.2. Verhältnisprävention für Kinder und Jugendliche

4.31.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	In Kindertagesstätten, Kindergärten und Schulen sollen ausreichend Schattenplätze eingerichtet werden.
Level of Evidence 1++	Primärstudien: [353]
	Konsensstärke: 100 %

Mehrere Studien thematisieren die Notwendigkeit der Einrichtung von Schattenplätzen in Kindertagesstätten, Kindergärten, Schulen oder auf Sportplätzen [325, 335, 357, 358]. Evidenz für die grundsätzliche Akzeptanz angebotener Schattenplätze in der ansonsten schwer zu erreichenden Zielgruppe der Jugendlichen liefert die randomisierte und kontrollierte Untersuchung von Dobbinson et al. 2009, durchgeführt an 51 australischen Sekundarschulen [353]. Auch wenn unklar ist, inwieweit die Ergebnisse auf Deutschland übertragbar sind, sprechen die Ergebnisse dieser Studie dafür, dass bereitgestellte Schattenplätze das Potential besitzen, die UV-Exposition der Schülerinnen und Schüler während der Schulzeit zu verringern. Das Angebot von Schattenplätzen wird als essentieller Baustein der Verhältnisprävention betrachtet. Die von der Weltgesundheitsorganisation und anderen nationalen und

internationalen Organisationen ausgesprochene Empfehlung, ab einem UV-Index von 3 während der Mittagsstunden Schatten aufzusuchen (z. B. [359]) läuft ins Leere, wenn keine Schattenplätze zur Verfügung stehen. Dies gilt insbesondere für Einrichtungen wie Kindertagesstätten, Kindergärten und Schulen, in deren Obhut Kinder und Jugendliche in der Regel die Stunden des Tages verbringen, welche mit der stärksten UV-Intensität verbundenen sind.

4.32.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Technische und organisatorische Maßnahmen zur UV-Expositionsminimierung, besonders während der Mittagsstunden (z. B. Bereitstellung von Schattenplätzen, Stundenplangestaltung, Berücksichtigung des UV-Schutzes bei der Terminierung von Sportveranstaltungen), sollten wesentlicher Teil der Primärprävention sein.
Level of Evidence 2+	Primärstudien: [325, 335, 357, 358]
	Konsensstärke: 100 %

Quéreux et al. (2009) zeigten, dass Unterrichtung von 8- bis 11-jährigen Schülern zwar deren Wissen über Sonnenwirkungen und -schutz verbessern konnte, dass dies jedoch nicht zu einem veränderten Sonnenschutzverhalten führte. Sie empfehlen daher, dass Sonnenschutz-Erziehung mit entsprechenden verhältnispräventiven Maßnahmen der Schulen (Bereitstellung von Schatten besonders in den Mittagspausen, Vermeidung von Aktivitäten im Freien 11:00 und 15:00 Uhr) verbunden sein sollte [358]. Ähnlich empfehlen auch Hart und Demarco (2008), Buller et al. (1997) und Gritz et al. (2007) Stundenpläne so zu gestalten, dass Aktivitäten im Freien in der Mittagszeit vermieden werden [325, 335, 357]. Buller et al. (1997) und Gritz et al. (2007) ergänzen zu verhaltenspräventiven Interventionen strukturelle und organisatorische Maßnahmen wie die Bereitstellung von Schattenflächen [325, 357].

4.2.2.3. UV-Schutz im Arbeitsbereich

4.33.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für im Freien Beschäftigte sollen geeignete technische und organisatorische UV-Schutzmaßnahmen (Schattenplätze, Arbeitsorganisation, Pausenregelungen) gefördert werden und Vorrang vor persönlichen Schutzmaßnahmen haben.
	Konsensstärke: 100 %

M. Asmuß, H. Siekmann

Für beruflich überwiegend oder zeitweise im Freien tätige Arbeitnehmer sind technische und organisatorische UV-Schutzmaßnahmen von großer Bedeutung. Nach § 4 Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG) ist der Arbeitgeber verpflichtet, die Arbeit so zu gestalten, dass eine Gefährdung für Leben und Gesundheit möglichst vermieden wird und verbleibende Gefährdungen gering gehalten werden. Für persönliche Schutzmaßnahmen (körperbedeckende Kleidung, Kopfbedeckung, geeignete Sonnenbrillen, sachgerecht angewendete Sonnenschutzmittel) gelten grundsätzlich die gleichen Empfehlungen wie für die Öffentlichkeit. Allerdings müssen die Maßnahmen praxistauglich und mit den Arbeitsprozessen vereinbar sein. Sie dürfen keinesfalls das Risiko für Arbeitsunfälle erhöhen. Zudem müssen sie von den Beschäftigten akzeptiert werden. Untersuchungen z. B. der österreichischen Allgemeinen Unfallversicherungsanstalt (AUVA) zur UV-Belastung beim Arbeiten im Freien (Report Nr. 49) und zur solaren UV-Strahlungsbelastung von Arbeitern im Straßenbau (Report Nr. 34) zeigen, dass Letzteres häufig nicht der Fall ist [360, 361]. Beispielsweise wird textiler UV-Schutz als zu warm empfunden und nicht getragen. Sonnenschutzmittel müssen auch mit schmutzigen Händen leicht aufzutragen sein und sollten nicht fetten sowie wasser- und schwitzfest sein.

Technische und arbeitsorganisatorische Maßnahmen zur Reduzierung der UV-Exposition können vom einzelnen Arbeitnehmer in der Regel nur selten beeinflusst oder gar veranlasst werden. Glanz et al. (2007) sehen in ihrem Review über Studien zum UV-Schutz und Effizienz von Hautkrebsprävention an Arbeitsplätzen im Freien den Konflikt mit vorgegebenen Arbeitsabläufen als eine Begründung dafür, dass Strategien zur Verminderung der UV-Exposition wie Schatten aufsuchen oder Minimierung von Arbeitszeit in der Sonne bei den befragten Arbeitnehmern (Bau- und Transportarbeiter, Postboten) nur zögerlich oder gar nicht umgesetzt wurden. Sie heben die Bedeutung struktureller und organisatorischer Schutzmaßnahmen seitens der Arbeitgeber hervor [362]. Auch deutsche Berufsgenossenschaften wie die Gartenbau-Berufsgenossenschaft oder die BG Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM) stützen diese Sichtweise. Die Gartenbau-Berufsgenossenschaft formuliert in ihrem Merkblatt 24.1. „Sonnenschutz im Gartenbau“ den Vorrang technischer und organisatorischer Maßnahmen (z. B. Überdachungen, Einsatz von Sonnenschirmen bzw. Sonnensegeln, Arbeiten nach Möglichkeit in Schattenbereiche verlagern, wenn möglich Arbeits- und Pausenzeiten verschieben oder den Arbeitsbeginn vorverlegen) gegenüber persönlichen Schutzmaßnahmen [363]. In ähnlicher Weise räumt die BG ETEM technischen Schutzmaßnahmen (UV-absorbierende Überdachungen, Sonnenschirme und -segel) sowie „kluger Arbeitsorganisation“ den Vorrang vor persönlichen Schutzmaßnahmen ein. Zur Frage, inwieweit diese Empfehlungen in der Praxis umgesetzt werden und inwieweit sie das Verhalten der Arbeitnehmer oder der Öffentlichkeit beeinflussen, liegen keine systematischen Untersuchungen vor.

4.34.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Im Freien Beschäftigte sollen durch Schulungsmaßnahmen über die UV-Risiken und UV-Schutzmaßnahmen aufgeklärt werden.
Level of Evidence 1+	Primärstudien: [311, 348, 364-366]
	Konsensstärke: 100 %

Personen, die im Freien arbeiten, haben teilweise eine vergleichsweise hohe UV-Exposition. Verschiedene Studien zeigten, dass bei diesen Personengruppen Schulungsmaßnahmen wirksam sein und zu einem verbesserten Sonnenschutzverhalten führen können. Azizi et al. zeigen in einer prospektiven Kohortenstudie an israelischen Wartungsarbeitern, dass eine integrierte Intervention (Komponenten: Haut- und Augenuntersuchung am Arbeitsplatz, Gesundheitsinformationen mit persönlichem Feedback, Informationen über Schutzmaßnahmen) zu einer signifikanten Verbesserung des Sonnenschutzverhaltens führte [366]. Eine randomisierte kontrollierte Studie an amerikanischen Beschäftigten in Ski-Gebieten („Go Sun Smart“ Programm) zeigt eine Verbesserung des Sonnenschutzverhaltens und eine Abnahme selbst berichteter Sonnenbrände in der Interventionsgruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe [311]. Glanz et al. (2001) zeigen in einer randomisierten kontrollierten Studie im Rahmen des SunSmart-Programms, dass eine primär auf die Zielgruppe Kinder ausgerichtete Intervention auch Kenntnisstand und Sonnenschutzverhalten der in den Freizeiteinrichtungen Beschäftigten (Animateure, Bademeister o.ä.) verbessern konnte [364]. Im Rahmen des „Sunwise“ Projekts belegten Mayer et al. (2007) in einer randomisierten kontrollierten Studie an amerikanischen Briefzustellern die positive Wirkung einer zweijährigen Intervention, die vor allem auf die Förderung individueller Sonnenschutzmaßnahmen abzielte. Gefördert wurde v.a. das Tragen von Hüten und die Nutzung von Sonnencreme [365].

Eine randomisierte kontrollierte Studie an amerikanischen Straßenbauarbeitern kommt zu dem Schluss, dass eine Intervention gestützt auf UV-Photografien und Videos zum Thema Hautkrebs Risikobewusstsein und Sonnenschutzverhalten auch längerfristig (Follow up 2 Monate und 1 Jahr nach Intervention) fördern kann [348].

4.35.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Freien Beschäftigte sollen durch eine detaillierte rechtliche Regulierung geschützt werden, da sie durch intensive UV-Bestrahlung besonders gefährdet sind.
	Konsensstärke: 96 %

Die primäre Prävention von Hautkrebs durch berufliche UV-Expositionen obliegt nach dem [Arbeitsschutzgesetz](#) dem Arbeitgeber, der dies unter Beteiligung des Betriebsarztes und von Sicherheitsfachkräften auf der Basis von Gefährdungsbeurteilungen sicherzustellen hat. Soweit eine Exposition gegenüber künstlicher UV-Strahlung am Arbeitsplatz gegeben ist, sind entsprechende Präventionsmaßnahmen durch die auf der [EU-Richtlinie 2006/25/EG](#) basierenden Arbeitsschutzverordnung zu künstlicher optischer Strahlung ([OStrV](#)) umzusetzen. Leider beinhalten weder die EU-Richtlinie noch die nationale [OStrV](#) konkrete Maßnahmen zum Arbeitsschutz bei Expositionen gegenüber solarer UV-Strahlung. So hat der Arbeitgeber heute zwar die Verpflichtung, Gefährdungen durch Sonnenstrahlung zu ermitteln und zu bewerten. Aber wie er das zu machen hat und welche Schutzmaßnahmen ggf. anzuwenden sind, wird nicht näher erläutert. Es fehlen daher detaillierte Vorschriften und Handlungsempfehlungen, die z. B. eine Gefährdungsbeurteilung auf der Grundlage des UV-Index ermöglichen.

Forschungsbedarf:

- Der Bekanntheitsgrad gesetzlicher Vorgaben zur Solariennutzung bei Laien und bei medizinischem Personal sollte erhoben werden.
- Betriebliche, schulische und gemeindebezogene Maßnahmen der Verhältnisprävention sollten in ihrer Durchführbarkeit und Wirksamkeit untersucht werden.

4.2.3. Nebenwirkungen von Primärpräventionsmaßnahmen

Die für diese Leitlinie zur Verfügung stehende Literatur kann die Frage, welche Nebenwirkungen bevölkerungsbezogene umfassende UV-Präventionsmaßnahmen (Verhältnisprävention) haben, nicht beantworten. Bezüglich potentieller Nebenwirkungen von Sonnenschutz-Empfehlungen wird auf die Ausführungen in Kapitel 4.1.3 verwiesen.

5. Sekundäre Prävention

5.1. Hautkrebsfrüherkennung

J.-F. Chenot, W. Cremer, B. Göckel-Beining, R. Greinert, A. Stang, B. Volkmer

Dieses Kapitel entstand unter wissenschaftlicher Beratung durch die folgenden internationale Experten eines Scientific Advisory Boards (siehe auch Leitlinienreport): J Aitken, M. Boniol, J.-F. Doré, M. Elwood, S.W. Fletcher, R. Gallagher, S. Gandini, A. Geller, A.C. Halpern, R. Lucas, A.A. Marghoob, J. Schüz, C. Sinclair, M.A. Tucker, M. Weinstock.

5.1.1. Einleitung

Wenn in diesem Kapitel von „Hautkrebs-Screening“ die Rede ist, dann sind auch hier mit dem Begriff „Hautkrebs“ – so wie in der gesamten Leitlinie – die drei häufigsten malignen Hautkrebsentitäten gemeint: Malignes Melanom (MM), Basalzellkarzinom (BZK) und Plattenepithelkarzinom (PEK).

5.1.1.1. Definition von Sekundärprävention, Früherkennung und Screening

Die Unterscheidung zwischen Sekundärprävention, Früherkennung und Screening stellt eine Herausforderung dar. Die Definitionen sind zwar ähnlich, können aber dennoch nicht synonym verwendet werden.

Sekundärprävention richtet sich in der Regel an gesunde Personen oder Bevölkerungen. Sie hat zum Ziel, durch die Erkennung von Krankheiten in einem frühen Stadium die Mortalität, Morbidität und dadurch beeinträchtigte Lebensqualität zu vermindern bzw. zu vermeiden. Um für Sekundärprävention geeignet zu sein ist es daher notwendig, dass Krankheiten eine lange symptomfreie Phase haben, in der Vorstufen oder frühe Stufen der Erkrankung bereits nachweisbar sind.

Screening ist eine Schlüsselkomponente von Sekundärprävention. Hautkrebs-Screening schließt die Rekrutierung von offenbar gesunden Teilnehmern, Erhebung der Anamnese und die visuelle Ganzkörperinspektion (Screening-Test) zur Früherkennung von malignen Hauttumoren ein. In der Regel kann in diesem Zusammenhang auch zu Risikofaktoren und Prävention von Hautkrebs beraten werden.

Nach Morrison [367] teilt ein Screening die Teilnehmer in „Personen mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit erkrankt zu sein“ und „Personen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit erkrankt zu sein“ ein, wobei die zweite Gruppe einer Anschlussdiagnostik (Verdachtsdiagnostik und/oder Bestätigungsdiagnostik, siehe Kapitel 5.2.4 und 5.3) zur Diagnosesicherung zuzuführen ist. Demnach bezieht sich ein Screening weder auf Diagnostik noch auf Behandlung. Wenn zur Diagnostik einer selbstentdeckten Hautläsion die Untersuchung auf den gesamten Körper ausgedehnt wird, kann man auch hier von einem „Screening“ sprechen.

Insgesamt gesehen können Sekundärprävention bzw. Früherkennung wie folgt definiert werden: Screening plus Maßnahmen zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose mit dem Ziel der Diagnosesicherung.

5.1.1.2. Grundlegende Prinzipien von Screening-Maßnahmen

Das Primärziel von Screening und Früherkennung besteht in der Reduktion der Mortalität. Sekundäre Ziele sind die Reduktion von Morbidität, Reduktion von Kosten teurer Behandlungen von fortgeschrittenen Erkrankungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität.

Das Kernkonzept von Screening ist die Annahme, dass durch die Diagnose einer Erkrankung (z. B. Krebs) in einem frühen Stadium eine Behandlung eher erfolgreich ist und das Mortalitätsrisiko senkt. Diese Annahme setzt implizit voraus, dass sich bei unbehandelten Krankheiten die Prognose im weiteren Verlauf verschlechtert. Im Fall von MM und PEK ist eine geringere Tumordicke (d. h. eine Hautläsion in einem weniger fortgeschrittenen Stadium) der wichtigste prognostische Faktor für verbessertes Überleben.

Damit eine Krebsentität für ein Screening in Frage kommt, ist eine (lange) „präklinische Phase“, in der eine Früherkennung möglich ist, eine essentielle Voraussetzung [368]. Die Krankheit beginnt zu einem bestimmten Zeitpunkt, ohne dass sie schon nachweisbar ist. Erst später lässt sich die Krankheit diagnostizieren, z. B. wenn ein solider Tumor eine minimale Größe erreicht hat. Die Phase, bevor man eine Erkrankung auch ohne ein Screening diagnostizieren würde, ist als präklinische Phase oder auch „sojourn time“ bekannt [369]. Demzufolge kann ein Screening nur während dieser präklinischen Phase zu einer früheren Diagnose führen. Die Zeitspanne, um welche die Diagnose vorverlegt wird, nennt man „lead time“. Weder die „lead time“ noch die präklinische Phase lassen sich bei einzelnen Individuen feststellen. Die Verteilung dieser beiden Zeitspannen lässt sich allerdings für eine Bevölkerung, welche gescreent wurde, schätzen. Dabei erwartet man, dass in einer gescreenten Gruppe das Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt niedriger ist (um den Wert der jeweiligen „lead time“) als in einer Vergleichsgruppe ohne Screening [369].

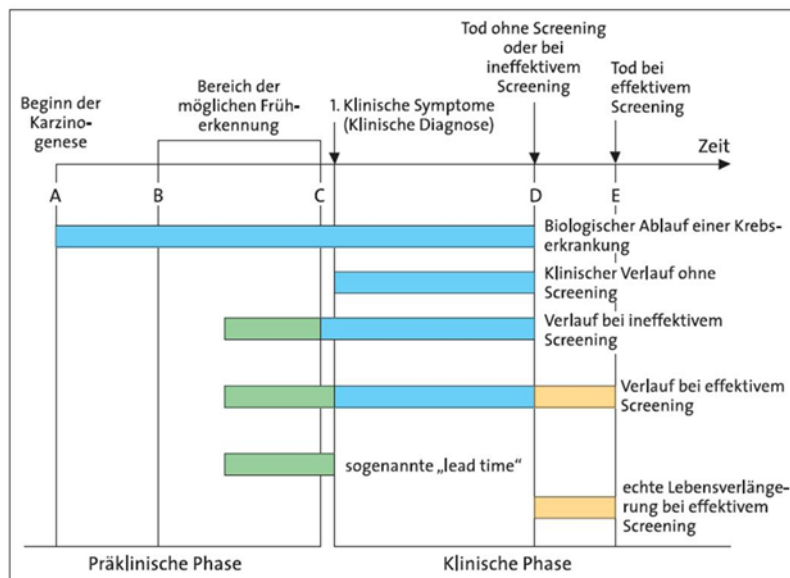


Abb. 2.1: Ablauf einer Krebserkrankung bei effektivem bzw. ineffektivem Screening [Becker 2002]

Abbildung 10: Ablauf einer Krebserkrankung bei effektivem Screening (Becker, 2002)

Andere wichtige Parameter eines Screenings sind die Sensitivität und Spezifität des Screening-Tests. Ein Screening-Test sollte diagnostizierbare präklinische Fälle richtig zuordnen (Sensitivität) und gleichzeitig negative Fälle korrekt erfassen (Spezifität). Krebs ist eine fortschreitende Erkrankung und ein Screening zielt allgemein hin darauf ab, eine Krebserkrankung zu einem früheren Zeitpunkt zu entdecken als man sie in der Regelversorgung diagnostizieren würde - insbesondere, bevor der Tumor ein invasives Stadium erreicht hat.

Ein Screening-Test ist selten 100 % sensitiv (d. h. alle Individuen, welche die Erkrankung haben, werden als „richtig-positive“ entdeckt), weil es sich eben nicht um einen diagnostischen Test handelt. Normalerweise existiert kein „Goldstandard“ für den Vergleich des Krankheitsstatus. Bei den meisten Teilnehmern des Hautkrebs-Screenings handelt es sich um „richtig-negative“ (negatives Testergebnis und frei von der Krankheit) oder um „falsch-positive“, d. h. ein positives Testergebnis, obwohl die Krankheit nicht vorhanden ist. Nur bei einem Bruchteil der gescreenten Personen handelt es sich um „richtig-positive“, d. h. sie haben einen positiven Test und sind von der Erkrankung betroffen.

Der positive prädiktive Wert (PPV) gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass eine Person mit einem positiven Testergebnis tatsächlich erkrankt ist. Der PPV wird von der Prävalenz der Erkrankung in der Bevölkerung beeinflusst. Je höher die Prävalenz, desto höher ist auch der PPV [370].

5.1.1.3. Mögliche Schäden und Risiken von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen

Obwohl Screeningmaßnahmen das Potential besitzen, die Mortalität an einer Erkrankung zu reduzieren und Leben zu retten, wird sich der Tod als „Outcome“ nicht immer vermeiden lassen. Manche Personen werden trotz der Teilnahme an einem Screening an einer Krebserkrankung versterben, weil der diagnostizierte Tumor nicht auf die Behandlung anspricht oder weil er sich zum Diagnosezeitpunkt bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befindet.

Bei Patienten mit einem falsch-negativen Testergebnis (diese haben trotz Erkrankung ein negatives Testergebnis) kann die trügerische Sicherheit zu einer verspäteten Diagnose führen. In diesem Fall bleibt der Tumor solange unentdeckt, bis er zu Symptomen führt oder während der nächsten Screeninguntersuchung entdeckt wird.

Bei Patienten mit falsch-positivem Testergebnis (diese haben ein positives Testergebnis, obwohl keine Erkrankung vorliegt) kann es zu unnötigen, multiplen Exzisionen kommen, außerdem wird die Zeit bis zum Eintreffen des negativen histopathologischen Befundes von vielen Patienten als große psychologische Belastung erlebt.

Intervallkarzinome, also Tumoren, welche zwischen zwei Screeninguntersuchungen entdeckt werden [370], können auch trotz eines wirksamen Screening-Programms auftreten. Hierbei handelt es sich nicht um falsch-negative Ergebnisse. Intervallkarzinome treten entweder auf, weil das Screeningintervall zu lang ist oder weil der Patient von einem besonders schnell wachsenden Tumor betroffen ist.

Schließlich wird man während eines Screenings auch sehr langsam wachsende Tumoren entdecken, bei denen unwahrscheinlich ist, dass sie jemals den Patienten geschädigt hätten oder zu irgendeinem Zeitpunkt für den Patienten lebensbedrohlich geworden wären (Überdiagnose). In diesen Fällen könnten weiterführende Diagnostik oder eine Behandlung diese Individuen eher schädigen, als dass sie davon profitieren.

5.1.1.4. Screening-Programme

In einem Screening-Programm wird ein Screening normalerweise von speziell geschulten Ärzten durchgeführt. Ein Screening lässt sich zum einen in einer gesamten Bevölkerung durchführen (bevölkerungsbezogenes oder auch Massenscreening), ohne diese in Untergruppen einzuteilen. Eine andere Möglichkeit ist ein Risikogruppenscreening nur in bestimmten Bevölkerungsgruppen, z. B. bei Personen, die eine höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit für z. B. Hautkrebs haben [368]. In Anbetracht der Abhängigkeit des PPV von der Prävalenz einer Erkrankung in einer bestimmten Bevölkerung und weil die Prävalenz in Risikogruppen definitionsgemäß höher ist, wird ein Screening-Programm normalerweise die höchste Produktivität und Wirksamkeit entfalten, wenn es sich an Hochrisikopersonen richtet (besserer PPV in Risikogruppen im Vergleich zum PPV in Nichtrisikogruppen).

Ein Screening-Programm kann systematisch durchgeführt werden, womit ein hochgradig organisiertes Programm mit einer standardisierten und qualitätsgesicherten Screeninguntersuchung gemeint ist. Im Gegensatz dazu wird ein dezentrales unsystematisches Screening auch als „opportunistisches“ oder „graues“ Screening bezeichnet [368]. Wegen des Fehlens einer standardisierten Screening-Prozedur lassen sich Evaluationen opportunistischer Screenings nur unter Schwierigkeit durchführen.

Ein Screening-Programm – in diesem Fall das Hautkrebs-Screening – sollte die folgenden Bestandteile beinhalten [369, 371]:

- Eine Zielpopulation. Im Fall des Hautkrebs-Screenings in Deutschland handelt es sich um gesetzlich Krankenversicherte im Alter von 35 Jahren und älter (Massenscreening).
- Eine Rekrutierungsstrategie. Strategien beinhalten oft Kampagnen über Massenmedien mit Informationen, die speziell für die Zielgruppe zugeschnitten sind, sowie Einladungs- oder Erinnerungsschreiben, die sich persönlich an die Teilnahmeberechtigten richten (wie z. B. im deutschen Mammographie-Screening-Programm). In Deutschland lässt sich das Hautkrebs-Screening mit dem „Check-up 35“ kombinieren, einer Früherkennungsuntersuchung insbesondere auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen für Personen im Alter von 35 Jahren und älter. Aus diesem Grund werden Teilnehmer für das Hautkrebs-Screening oft während ärztlicher Konsultationen rekrutiert.
- Ein Screening-Test. Der Screening-Test auf Hautkrebs ist die visuelle Ganzkörperinspektion. Dabei handelt es sich um eine einfache, sichere, nicht-invasive und preiswerte Methode, welche für die zu screenende Bevölkerung akzeptabel ist.
- Ein standardisiertes Trainingsprogramm für die ausführenden Ärzte. In Deutschland sind Ärzte nur berechtigt ein Hautkrebs-Screening durchzuführen, wenn sie an einer achtstündigen Fortbildung teilgenommen haben. Dadurch kann die Qualität des Screening-Programms gesichert werden.
- Ein Screening-Intervall. In Deutschland ist die Teilnahme am gesetzlichen Hautkrebs-Screening alle zwei Jahre möglich.
- Nachverfolgung der Patienten. Dieses Thema wird weiter unten behandelt.
- Evaluation. Zur Generierung von Evidenz bezüglich der Effektivität jedes Screening-Programms ist die Entwicklung einer umfassenden Evaluierungsstrategie unverzichtbar. Dies schließt sowohl eine Ergebnisevaluation hinsichtlich der Mortalität, Inzidenz der Stadien (Stadienverschiebung hin zu früheren, weniger aggressiven Stadien der

entdeckten Tumoren), Morbidität und Lebensqualität mit ein, als auch Prozessevaluation, Evaluation der Schulung und Evaluation der Kampagnen und der allgemeinen Rekrutierungsstrategie.

5.1.1.5. Wirkung und Evaluation von bevölkerungsbezogenen Screening-Programmen

Wie oben erwähnt, ist das Hauptziel eines Screening-Programms die Senkung der Mortalität durch die Vermeidung der Krankheitsprogression. Eine wirkliche Reduktion der Mortalität wird sich erst einige Jahre nach der Einführung eines bevölkerungsbezogenen Screening-Programms nachweisen lassen. Um die Wirkung eines Massenscreenings vorherzusagen, können andere Interimsparameter herangezogen werden. Das nachfolgend beschriebene Konzept wurde durch Hense et al. (2011) für die Evaluation des deutschen Mammographie-Screening-Programms entwickelt und empfohlen [372]:

Mit dem Beginn einer bevölkerungsbezogenen Screening-Intervention sollte die Gesamtinzidenz der Zielerkrankung – in unserem Fall die Inzidenz von MM, BZK und PEK – zunächst ansteigen, da vorhandene aber bisher undiagnostizierte Hauttumoren entdeckt werden (Prävalenzrunde des Screenings). Der Anstieg der Inzidenz deutet demnach darauf hin, dass der Screeningtest zur Erkennung der Krankheit geeignet ist.

Das Screening-Prinzip besteht in der Identifizierung von Vorstufen von Krebserkrankungen bzw. von frühen Tumorstadien. Daraus folgt, dass ein wirksames Screening-Programm zu einer Erhöhung des Anteils von frühen Tumorstadien führen sollte. Ein temporärer Anstieg des Anteils von späten Tumorstadien sollte durch die Anwesenheit von vorhandenen aber bisher noch nicht diagnostizierten Tumoren in der Prävalenzrunde ebenfalls beobachtet werden.

Einige Jahre nach der Einführung eines Screening-Programms sollte die Entwicklung später Tumorstadien durch die verbesserte Erkennung und unmittelbare Behandlung von frühen Tumorstadien verhindert worden sein. Somit sollte eine Abnahme der Inzidenz später Tumorstadien sichtbar werden.

Im Endergebnis sollten die oben genannte Effekte zu einer substantiellen Mortalitätsreduktion führen.

Einige Zeit nach dem Beginn eines Screening-Programms sollte der anfängliche Anstieg der Inzidenz ebenfalls zurückgehen. Wenn das nicht geschieht und die Mortalität gleichzeitig stabil bleibt (die Tumoren bilden sich zurück oder sind nicht aggressiv), ist es naheliegend, dass die Screening-Intervention zu einer Überdiagnostik geführt hat [372].

Zusammenfassend ist ein wirksames bevölkerungsbezogenes Screening-Programm durch einen anfänglichen Anstieg der Gesamtinzidenz, eine Stadienverschiebung hin zu frühen Tumorstadien und eine nachfolgende Mortalitätsreduktion gekennzeichnet.

5.1.2. Maßnahmen zur Hautkrebsfrüherkennung

5.1.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2++	Es wurde gezeigt, dass ein populationsbezogenes Screening mit den Zielerkrankungen malignes Melanom (MM), Basalzellkarzinom (BZK) sowie Plattenepithelkarzinom (PEK), in welchem eine standardisierte Untersuchung der Haut am gesamten Körper von geschulten Ärzten durchgeführt wird, zu einem Anstieg der Detektionsrate von Tumoren in einem frühen Stadium führt.
	Primärstudien: [188, 189]
	Konsensstärke: 100 %

5.2.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2++	Ein Hautkrebs-Screening der breiten erwachsenen Bevölkerung führt zu einer anfänglichen Zunahme der Inzidenz von Hautkrebs (Prävalenzphase des Screenings) und zu einem Anstieg der Detektionsrate von Hautkrebs in einem frühen Stadium. Dieses Ergebnis könnte Auswirkungen auf die Morbidität von MM, BZK und PEK haben.
	Primärstudien: [188, 189]
	Konsensstärke: 96 %

5.3.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2+	Eine Studie deutet darauf hin, dass ein populationsbezogenes Hautkrebs-Screening die Mortalität von Melanomen senken könnte.
	Primärstudien: [188]
	Konsensstärke: 96 %

Bevölkerungsbezogenes Hautkrebs-Screening

Während nicht-melanozytäre Hautkrebsarten (NMSC), z. B. BZK und PEK, die am weitesten verbreiteten Arten maligner Hautkrebstumoren sind und zu der steigenden Morbidität beitragen, verursacht das maligne Melanom (MM) die meisten Todesfälle durch Hautkrebs, da es eher als NMSC metastasiert. Das Überleben bei einem MM hängt in erster Linie von der Tumordicke zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ab. Demnach hat die Früherkennung von Melanomen theoretisch das Potential, durch die Identifikation dünnerer Läsionen Leben zu retten. Zur Früherkennung von MM werden in der Literatur populationsbezogene als auch individuelle Maßnahmen beschrieben. Hinsichtlich der Wirksamkeit dieser Maßnahmen, d. h. eine Verschiebung von späten Tumorstadien hin zu frühen Tumorstadien und einer Mortalitätsreduktion, ist die Evidenz eher gering. Die vorhandene Evidenz gründet sich fast exklusiv auf

epidemiologische Studien anstatt auf randomisierte kontrollierte Studien (RCT), welche die Generierung höherer Evidenzlevel hinsichtlich Wirksamkeit bevölkerungsbezogener Screeningmaßnahmen ermöglicht hätten. Der gegenwärtige Mangel an Evidenz der Wirksamkeit durch RCTs ist der Hauptgrund, warum Organisationen weltweit [373, 374] derartige Interventionen zur Früherkennung von malignen Hauttumoren nicht empfehlen [375, 376].

Trotz des Mangels an RCTs und Evidenz zur Wirksamkeit von bevölkerungsbezogenen Screeningmaßnahmen wurde 2008 in Deutschland ein bundesweites Programm zum Hautkrebs-Screening eingeführt. Die Entscheidung zur Implementierung basierte auf den Ergebnissen des SCREEN-Projekts, dem Pilotprojekt einer Intervention, welches zwischen 2003 und 2004 durchgeführt wurde [188, 189].

Dieses bevölkerungsbezogene Projekt eines Hautkrebs-Screenings wurde in Schleswig-Holstein, Deutschlands nördlichstem Bundesland, durchgeführt. In SCREEN wurde ein zweistufiges Hautkrebs-Screening getestet, in welchem die standardisierte Ganzkörperuntersuchung durch geschulte Ärzte (Dermatologen, aber auch Haus- und andere Fachärzte) durchgeführt wurde. Mit 360.288 Teilnehmern und einer Teilnahmerate von 19 % innerhalb von 12 Monaten handelt es sich bisher um die größte Studie zur Früherkennung von MM, BZK und PEK. Eine Analyse epidemiologischer Endpunkte dieser Studie, wie Inzidenz, Stadienverschiebung und Mortalität weisen auf eine sehr wahrscheinliche Wirksamkeit dieser Screeningmaßnahme hin. Abgesehen von der anfänglichen Erhöhung der Inzidenz von Hautkrebs (ein Kennzeichen eines effektiven Screenings) konnte während der Studie ebenfalls eine Erhöhung des Anteils dünner Tumoren (weniger als 1 mm Stärke) von 52 % auf 64 % beobachtet werden. Des Weiteren hatten 90 % der entdeckten invasiven Melanome eine Tumorstärke von weniger als 1 mm. Fünf Jahre nach Abschluss von SCREEN wurde eine Reduzierung der Mortalitätsrate um ungefähr 50 % registriert, während in den anderen Regionen Deutschlands ohne ein Screening-Programm kein Rückgang zu verzeichnen war [188, 189].

Da nur 19 % der Bevölkerung gescreent wurde und die Mortalität in Schleswig-Holstein bereits vor dem Start des SCREEN-Projekts zurückging, haben möglicherweise auch andere Faktoren zu dem schnellen Abfall der Mortalität beigetragen. Eine plausible Erklärung sind die medialen Kampagnen, die bereits vor SCREEN begonnen wurden, und dass ein höherer Anteil von Risikopersonen teilgenommen hat. Des Weiteren waren möglicherweise die Personen der Kontrollgruppen den Personen der Interventionsregion nicht ähnlich genug und auch Daten anderer Krebsregister (in diesem Fall Saarland, [189]) können allgemein durch die zeitliche Variation in der Inzidenz anfällig für einen Bias sein. Dennoch bietet das SCREEN-Projekt bisher die beste verfügbare Evidenz, dass ein großangelegtes Hautkrebs-Screening durchführbar und effektiv ist.

Eine Zahl von Studien zeigt eine geringe Evidenz zur Wirksamkeit von bevölkerungsbezogenen Interventionen zur Früherkennung von Hautkrebs. In einem systematischen Review wurde die Effektivität von Interventionen zur Steigerung des Krebsbewusstseins und zur Förderung der frühen diagnostischen Abklärung von möglichen Symptomen (original: „early presentation“) auf kommunaler Ebene untersucht. Die Wissenschaftler fanden Evidenz zur Wirksamkeit von Aufklärungsmaßnahmen (Broschüre, Poster und Medienkampagnen), d. h. eine Reduktion der mittleren Tumorstärke von MM sowie eine Reduktion der Zeit zwischen der Entdeckung von Symptomen und der Vorstellung zur Abklärung [377].

In einer bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studie, welche in Australien durchgeführt wurde, gab es einen Zusammenhang zwischen klinischen Ganzkörperuntersuchungen und einem Rückgang der Inzidenz dicker MM [378].

Im Gegensatz dazu zeigte eine kommunale Intervention in Großbritannien zur Förderung der Früherkennung von MM in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung keinen Effekt auf die Mortalitätsraten. Ein implementiertes Gesundheitsaufklärungsprogramm bestand in der Verteilung von Broschüren über die Anzeichen bzw. Erkennungsmerkmale von MM sowie der Aufforderung zu einer frühen Vorstellung zur Abklärung. Die Selbstuntersuchung der Haut war nicht Bestandteil der Informationen. Trotz eines Anstiegs der Inzidenz dünner Melanome fanden die Forscher neun Jahre nach Abschluss des Programms keine signifikante Reduktion in der kumulativen Mortalität in den Interventionsregionen im Vergleich zu den anderen Regionen in Großbritannien [379].

Ferner schloss ein systematischer Review zu einem routinemäßigen Hautkrebs-Screening durch Anbieter der medizinischen Grundversorgung (original: „primary care providers“) auf die unzureichende Evidenz für die Wirksamkeit eines solchen Programms [380].

Individuelle Maßnahmen zur Hautkrebsfrüherkennung

In Bezug auf individuelle Maßnahmen könnte die routinemäßige Selbstuntersuchung der Haut (SSE, skin self examination) eine erfolgversprechende Methode zur Früherkennung maligner Hauttumoren sein, da sie kostenlos und frei von Unannehmlichkeiten ist. Die Evidenz in Bezug auf SSE ist jedoch hinsichtlich Qualität und Quantität limitiert und es ist nach wie vor unklar, ob SSE zu einem verbesserten Outcome in Bezug auf Morbidität und Mortalität führt [381]. Die Treffsicherheit durch den Gebrauch von „mole mapping diagrams“ wurde in einem RCT überprüft und war in der Interventionsgruppe erfolgreicher als in der Kontrollgruppe. Die Autoren beschreiben, dass eine erhöhte Treffsicherheit zur Identifikation neuer Hautläsionen durch die Nutzung von „mole mapping diagrams“ das Potential habe, die Mortalität durch Melanome zu reduzieren und dass es sich um eine einfache und kostengünstige Maßnahme handelt [382]. Die Mortalität oder Tumordicke wurde in dieser Studie jedoch nicht untersucht.

Weitere Studien weisen darauf hin, dass eine Fotodokumentation in Verbindung mit SSE die diagnostische Güte von SSE erhöhen kann, was einer reduzierten Exzisionsrate führt [383, 384].

Muhn et al. (2000) hingegen schlossen aus ihrer Studie, dass SSE nur eine mäßig effektive Methode ist, um Veränderungen in der Größe existierender Hautläsionen festzustellen. Sie untersuchten die Fähigkeit von Hochrisikopersonen, Veränderungen in der Größe ihrer Muttermale auf dem Rücken zu erkennen. Zu Beginn der Studie wurden diese Hochrisikopatienten in der Durchführung der SSE geschult. Die Autoren berichten, dass ein großer Anteil der Studienteilnehmer (25 %) keine Veränderungen entdeckte, oder fälschlicherweise Veränderungen entdeckte, wenn keine vorhanden waren (38 %) [385].

Insgesamt gesehen existiert nur eine begrenzte Zahl von Studien, welche substantielle Evidenz zur Wirksamkeit von bevölkerungsbezogenen und individuellen Maßnahmen zur Früherkennung von Hautkrebs liefern. Viele beziehen sich nicht auf Screenings oder stellen keinen adäquaten Bezug zur Erhöhung des Anteils früher Erkrankungsstadien bzw. einer Mortalitätsreduktion her.

Forschungsbedarf

Es gibt einen Bedarf an Forschung zur Evaluation der Wirksamkeit von bevölkerungsbezogenen und individuellen Screeningmaßnahmen auf Hautkrebs. Am dringlichsten ist der Nachweis zu erbringen, dass ein Screening zur Abnahme der Mortalität führt.

Mit einem RCT ließe sich die höchstmögliche Evidenz generieren. Die Durchführung gestaltet sich jedoch schwierig, da man hierfür eine lange Follow-Up Zeit sowie eine große Stichprobe benötigt (im Vergleich zu anderen Krebsentitäten tritt MM selten auf), hohe Kosten verursacht werden und eine adäquate Kontrollgruppe/Kontrollregion ohne Screeningaktivitäten meist nicht vorhanden ist.

Das SCREEN-Projekt, welches in Schleswig-Holstein durchgeführt wurde, ist die bis dato bestverfügbare Evidenz und zeigt, dass ein bevölkerungsbezogenes Hautkrebs-Screening durchführbar und wirksam ist. Das zeigten die Ergebnisse zur Inzidenz; von frühen Hautkrebs-Stadien und der Mortalität [188, 189]. Die Evaluation des bundesweiten Hautkrebs-Screenings wird zu mehr hochwertiger Evidenz zu den Effekten eines populationsbezogenen Screening-Programms führen. Insbesondere ist ein Vergleich der Mortalität zwischen Deutschland nach der Einführung des Hautkrebs-Screenings und Nachbarländern ohne ein derartiges Programm wichtig. Solch eine multiple time series study wird eine starke Evidenz zur Beantwortung der Frage nach der Effektivität vom Hautkrebs-Screening liefern. Eine derartige Studie könnte z. B. mit einer Fall-Kontroll-Studie kombiniert werden um festzustellen, ob Screening-Teilnehmer eine niedrigere Mortalität als ungescreente Personen haben. Das wird weitere substantielle Evidenz liefern, ob eine Mortalitätsreduktion auf ein routinemäßiges Hautkrebs-Screening zurückzuführen ist.

Im deutschen Setting lässt sich aufgrund des Nichtvorhandenseins einer Kontrollregion (eine Region ohne ein routinemäßiges Hautkrebs-Screening) kein RCT mehr durchführen. Mögliche Studientypen, um die Effektivität zu bewerten, schließen folgende ein:

- Kohorten-Studien, welche die Outcomes von Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern des Screeningprogramms vergleichen,
- Fall-Kontroll-Studien, welche die Screening-Vorgeschichte von Fällen (z. B. Personen mit fortgeschrittenen Melanomen oder Personen, die an einem Melanom verstorben sind) und Kontrollen (z. B. Personen, die nicht an einem Melanom erkrankt sind) vergleichen,
- Ökologische Studien, welche Endpunkte wie Inzidenz, stadienspezifische Inzidenz und Mortalität zwischen Deutschland und Ländern ohne ein routinemäßiges Hautkrebs-Screening vergleichen,
- Studien zu den potentiellen Schäden eines routinemäßigen Hautkrebs-Screenings, wie z. B. unnötige Biopsien, negative psychologische Effekte und Überdiagnostik,
- Kosten-Effektivitäts-Analysen eines routinemäßigen Hautkrebs-Screenings (direkte und indirekte Kosten),
- Studien zum Vergleich zwischen den Outcomes eines Risikogruppenscreenings im Vergleich zum Screening der Allgemeinbevölkerung,
- Studien zur Durchführung von SSE in Risikogruppen wie auch in der Allgemeinbevölkerung in Verbindung mit den entsprechenden Patienten-Outcomes

- Kommunikationsstrategien und Gesundheitsaufklärungsprogramme zur Rekrutierung und Motivation der Bevölkerung, an Screening-Maßnahmen teilzunehmen.

5.1.3. Durchführung eines Hautkrebs-Screenings

5.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Im Rahmen der Prävention von Hautkrebs sollte ein Hautkrebs-Screening angeboten werden.
Level of Evidence 2+	Primärstudien: [188]
	Konsensstärke: 82 %

5.5.	Sondervotum der DEGAM
	Die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) bewertet die Evidenz für den Nutzen eines generellen Hautkrebs-Screenings als unzureichend. Im Einzelfall kann eine Früherkennung auf Hautkrebs nach ausgewogener Aufklärung über Vor- und Nachteile durchgeführt werden.

5.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die standardisierte Ganzkörperinspektion der Haut soll von Ärzten für das Screening von malignen Hauttumoren durchgeführt werden. Voraussetzung hierfür ist die Teilnahme an einer speziellen Fortbildung zur Früherkennung von Hautkrebs.
Level of Evidence 2++	Primärstudien: [188, 189]
	Konsensstärke: 93 %

5.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zu Untersuchungsintervallen für Personen ohne erhöhtes Risiko kann zurzeit, aufgrund der Evidenzlage, keine Aussage getroffen werden.
	Konsensstärke: 100 %

5.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Rahmen eines Hautkrebs-Screenings sollte der Vorstellungszeitraum zur weiteren Befundsicherung nach Verdacht auf ein malignes Melanom, Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom zehn Arbeitstage nicht überschreiten.
	Konsensstärke: 89 %

5.9.	Sondervotum der DEGAM
	Im Rahmen eines Hautkrebs-Screenings sollen Personen mit Verdacht auf ein malignes Melanom die Möglichkeit erhalten, sich innerhalb von zehn Arbeitstagen zu einer weiteren, ggf. operativen, Abklärung vorzustellen.

Nach den Screening-Kriterien von Wilson und Jungner (1968) soll ein Screening auf Krebserkrankungen folgende Punkte abdecken [368]:

1. Die Zielerkrankung sollte ein wichtiges Gesundheitsproblem sein,
2. Der natürliche Verlauf der Erkrankung sollte hinreichend verstanden sein,
3. Ein erkennbares Frühstadium sollte vorhanden sein,
4. Die Behandlung sollte im Frühstadium wirksamer als im Spätstadium sein,
5. Ein wirksamer Test zur Erkennung von Frühstadien sollte vorhanden sein,
6. Der Test sollte akzeptabel sein,
7. Die Untersuchungsintervalle sollten bekannt sein/festgelegt sein,
8. Angemessene Ausstattung des Gesundheitswesens, um den aus dem Screening entstehenden Mehraufwand zu decken,
9. Sowohl die körperlichen als auch die psychischen Risiken sollten geringer als der Nutzen sein,
10. Die Kosten sollten in einem ausgewogenen Verhältnis zum Nutzen stehen.

Hautkrebs erfüllt die meisten, wenn nicht sogar alle dieser Kriterien, und ist demnach für ein Screening geeignet. Es wird jedoch mehr Evidenz benötigt, um alle dieser 10 Kriterien zu bewerten, z. B. die Schäden durch ein Hautkrebs-Screening, Kosteneffektivität sowie die Frage nach dem angemessenen Untersuchungsintervall. Im deutschen Hautkrebs-Screening wird ein Screeningintervall von zwei Jahren empfohlen,

obwohl es keine hochwertige Evidenz gibt, dass es sich hierbei um ein adäquates Intervall handelt. Das betrifft insbesondere Hochrisikopersonen für Hautkrebs.

5.1.3.1. Die standardisierte Ganzkörperuntersuchung

Die Durchführung einer standardisierten Ganzkörperuntersuchung ist die einzige Möglichkeit, um Hautkrebs an einem Individuum zu entdecken. Solch eine Untersuchung der Haut kann durch Dermatologen oder andere Ärzte durchgeführt werden, welche in der Früherkennung von Hautkrebs ausgebildet sind.

Die Entscheidung zur Durchführung einer Ganzkörperuntersuchung muss jedoch bei dem Patienten verbleiben. Das bedeutet, dass die Person nach einer umfangreichen Aufklärung über potentiellen Nutzen und Schaden des Screenings selbst entscheidet, ob sie eine Ganzkörperuntersuchung durchführen lässt oder nicht (siehe auch Kapitel 6.1.2 „Informierte Entscheidung“).

In einer australischen Fall-Kontroll-Studie wurde gezeigt, dass der Einsatz der Ganzkörperuntersuchung der Haut zu einer Verminderung der Inzidenz dicker Melanome führte [378].

Ein großangelegtes Projekt zum Hautkrebs-Screening, das SCREEN-Projekt in Schleswig-Holstein, zeigte die Machbarkeit eines bevölkerungsbezogenen Screenings unter Anwendung der standardisierten Ganzkörperuntersuchung. In diesem Projekt wurde ein entsprechendes Trainingsprogramm für Dermatologen, hausärztlich tätige Ärzte und andere Fachärzte (Gynäkologen, Urologen und Chirurgen) zur Früherkennung von MM, BZK und PEK durchgeführt. Die Fortbildungen schlossen die Erhebung einer gezielten Patientenanamnese, die Durchführung der Ganzkörperuntersuchung und die Beratung zu Risikofaktoren und Prävention mit ein. Die Ganzkörperuntersuchung wurde in einem hell erleuchteten Raum (oder mit einer hellen Lampe), einer Untersuchungs- und einer Unterlage durchgeführt, auf welcher der Patient stehen konnte. Nach der Entkleidung des Patienten und eventuell Abnahme einer Brille wurden folgende Körperteile untersucht: die Kopfhaut durch die gescheitelten Haare, Ohren, Augenlider, Mundschleimhaut, Lippen, Zahnfleisch, Hals, Oberkörper, Axillen, Arme, Hände und interdigitale Bereiche, submammäre Region bei Frauen, perianale Region, Beine, externes Genital, Füße einschließlich Fußsohlen und Zehenzwischenräume (für eine detaillierte Beschreibung der Screening Prozedur siehe Kapitel 5.5 „Implementierung und Qualitätssicherung des Hautkrebs-Screenings“).

5.1.3.2. Ablauf des Hautkrebs-Screenings

Im SCREEN-Projekt wurde das bevölkerungsbezogene Screening als ein zweistufiges Verfahren durchgeführt (Abbildung 11). Wenn ein entsprechend geschulter Arzt, einschließlich Gynäkologe oder Urologe, eine klinische Verdachtsdiagnose stellte oder den Patienten als Risikoperson identifizierte, wurde der Patient zum Dermatologen zur Zweituntersuchung überwiesen. Wenn auch der Dermatologe eine verdächtige Hautläsion diagnostizierte, wurde eine Hautbiopsie entnommen. Die histopathologische Untersuchung der Biopsie erfolgte durch einen Pathologen. Wahlweise konnten sich die Patienten auch direkt vom Dermatologen screenen lassen. Abgesehen von den Dermatologen dienten die geschulten Ärzte also als „gate keeper“ und konnten Patienten mit verdächtigen Läsionen und/oder Risikofaktoren lediglich zu einem Dermatologen überweisen. Auch die Biopsieentnahme war nur dem Dermatologen gestattet [188, 189].

Verzögerungen in der Überweisung von Patienten mit einem Hautkrebsverdacht zu einem Spezialisten könnten einen Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten haben. Die Ergebnisse einer britischen Studie zeigten eine geringere Tumordicke und verbessertes Überleben bei Patienten mit verdächtigen Läsionen, die innerhalb von zwei Wochen zu einem plastischen Chirurgen zur Konsultation und umgehenden Behandlung überwiesen wurden. Diese Ergebnisse unterstützen die „Zweiwochenregel“ zur Überweisung bei mehreren Krebsarten, die im Jahr 2000 in Großbritannien eingeführt wurde [386].

Abgesehen von dem oben beschriebenen Ablauf eines Hautkrebs-Screenings, werden in der Literatur alternative populationsbezogene Screening-Ansätze erwähnt. In einer randomisierten kontrollierten Untersuchung eines kommunalen Screenings wurden Hausärzte in der Frühdiagnostik und der Behandlung von Hautkrebs geschult. Das Screening wurde als Ganzkörperuntersuchung der Haut durchgeführt und die örtlichen Ärzte wurden durch spezielle „Haut-Screening-Kliniken“ unterstützt. Die Anzahl der Ganzkörperuntersuchungen stieg in den Interventionsregionen im Vergleich zu den Kontrollregionen an, in welchen keine „Haut-Kliniken“ eingerichtet waren. Die Autoren schließen daraus, dass die Bereitstellung zusätzlicher „Screening-Kliniken“ die Screening-Teilnahmeraten verbessern könnte [387, 388]. Wegen der geringen finanziellen Ausstattung wurde dieser RCT nie abgeschlossen und bis heute liegen keine vergleichenden Daten zu der Tumordicke und/oder Mortalität zwischen den Interventions- und den Kontrollregionen vor.

Janda et al. (2006) berichten einen signifikanten Anstieg von Screening-Untersuchungen in zentral organisierten „Haut-Screening-Kliniken“ im Vergleich zu Screenings in der alltägliche Primärversorgung [389]. Des Weiteren hat ein sogenanntes Pre-Screening, d. h. die Identifizierung von Hautläsionen, welche einer weiteren Abklärung durch einen Spezialisten bedürfen, durchgeführt in Krankenhäusern durch minimal geschultes Pflegepersonal, das Potential zu einer kosteneffektiven und zuverlässigen Screening-Intervention [390].

Zusammenfassend betrachtet mangelt es an Evidenz zur Wirksamkeit der oben genannten Screening-Ansätze hinsichtlich einer Mortalitätsreduktion. In Anbetracht der Machbarkeit wären solche Massen-Screening-Programme ohne einen solchen „gate keeper“-Ansatz jedoch nicht durchführbar.

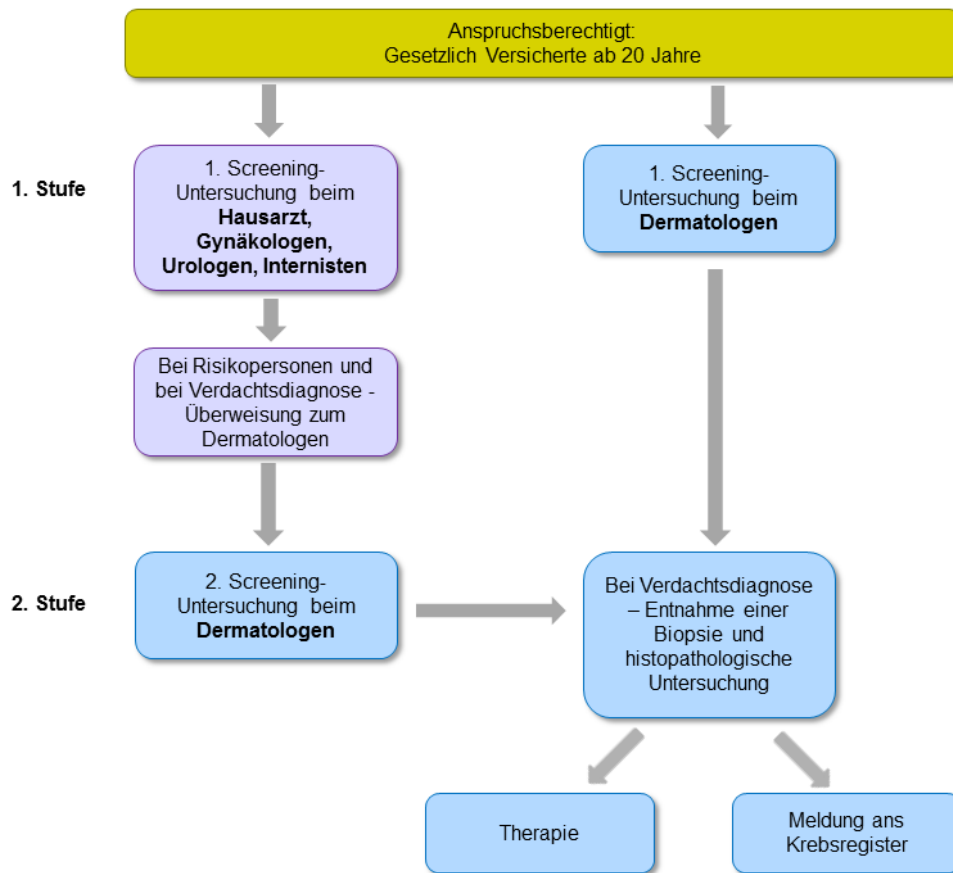


Abbildung 11: Schematische Darstellung eines multidisziplinären zweistufigen Ansatzes für eine bevölkerungsbezogene Früherkennung von Hautkrebs

Forschungsbedarf

Hinsichtlich der diagnostischen Treffsicherheit von Dermatologen und anderen ausgebildeten Ärzten ist die Evidenz spärlich. Zusätzliche Studien sind nötig, um entweder den „gate keeper“-Ansatz oder den direkten Zugang zu Dermatologen zu stützen [391]. Zukünftige Untersuchungen, welche die Ergebnisse von Dermatologen mit anderen geschulten Ärzten vergleichen, sollten die diagnostische Treffsicherheit mit Outcome-Daten der Patienten verbinden und ebenfalls die Kosteneffektivität der beiden Ansätze („gate-keeper“ vs. direkter Zugang zum Dermatologen) einbeziehen. Darüber hinaus wird jede Schwachstelle im Training und bei der Schulung von Ärzten zur Früherkennung und Behandlung von Hautkrebs herausgestellt werden. Zukünftige Untersuchungen zum Training und zur Schulung von Ärzten werden helfen, das entsprechende Curriculum zu verbessern [392]. Sie sollten sich auf die folgenden drei Fragen konzentrieren:

- Wie umfangreich soll ein Training zur Früherkennung von Hautkrebs sein und in welchen Abständen sollten den Dermatologen und anderen Ärzten Auffrischungsschulungen angeboten werden?
- Welche Berufsgruppe(n) kommen für die Durchführung des Screening-Tests infrage (nur Dermatologen oder auch Hausärzte und andere Spezialisten)?
- Welche Inhalte sollte das Schulungsprogramm haben?

5.1.4. Screening von Risikopersonen

5.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Risikopersonen (siehe Kapitel 3.4) sollen so geschult werden, dass diese eine Selbstuntersuchung der Haut durchführen können, um auffällige Hautläsionen zu identifizieren. Risikopersonen sollen über ihr individuelles Risiko informiert und regelmäßig (in einer individuell festzulegenden Frequenz) von einem geschulten Arzt mittels einer Ganzkörperinspektion der Haut untersucht werden.
	Konsensstärke: 96 %

Es gibt zwei Zielgruppen für ein Hautkrebs-Screening: Risikopersonen und Personen ohne Risikomerkmale. Daraus ergibt sich die Möglichkeit eines Massenscreenings, so wie es derzeit in Deutschland eingeführt ist, oder eines gezielten Screenings von Personen mit dem höchsten Risiko (siehe Kapitel 5.1.1.4).

Wie in Kapitel 3.4 beschrieben, variiert das individuelle Risiko an Hautkrebs zu erkranken stark. Es hängt von umweltbedingten, genetischen und erworbenen Risikofaktoren ab (z. B. Immunsuppression). Ein standardisiertes bevölkerungsbezogenes Screeningprogramm ist sowohl für Personen mit einem hohen Risiko als auch für Personen ohne besondere Risikomerkmale machbar [188].

Engelberg et al. (1999) empfahlen, dass insbesondere ältere Personen in den Fokus gerückt werden sollten, weil in dieser Bevölkerungsgruppe, speziell bei Männern im Alter von 59 Jahren und älter, nach wie vor mit MM eine hohe Mortalitätsrate assoziiert ist [393]. Es ist gleichzeitig wichtig, dass Risikopersonen verstehen, welche Faktoren zu ihrem hohen Risiko beitragen. Daher ist eine umfassende Beratung insbesondere für solche Personen notwendig, die ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Hautkrebs besitzen.

Es gibt unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf den Nutzen der Selbstuntersuchung der Haut. Weil die Wirksamkeit der Selbstuntersuchung der Haut bereits hinreichend detailliert in Kapitel 5.1.2 diskutiert wurde, wird sie hier nur kurz im Kontext der Empfehlung von SSE für Personen mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko angerissen.

Oliveria et al. (2004) zeigten, dass regelmäßige Selbstuntersuchungen einen Nutzen zur Entdeckung dünner Läsionen haben. Die Identifizierung von Faktoren, welche mit der Durchführung der Selbstuntersuchung der Haut assoziiert sind (Geschlecht, Alter, Bildung, Familienstand, „skin awareness“, frühere gutartige Biopsie, Vorhandensein von atypischen Muttermalen), wird es Gesundheitsdienstleistern ermöglichen, sich auf die Personen zu konzentrieren, welche trotz eines erhöhten Melanomrisikos keine Selbstuntersuchung der Haut durchführen. Sie betonen die Wichtigkeit der Identifikation von Faktoren, welche die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass eine Person ihre Haut selbst untersucht, da Früherkennung und Exzision von Läsionen das Potential zur Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion durch MM hat [394].

Eine Leitlinie aus Australien und Neuseeland (Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand) führt aus, dass eine regelmäßige Surveillance die durchschnittliche Dicke von MM reduziert. Für Hochrisikopersonen empfiehlt diese Leitlinie eine Kombination aus Selbstuntersuchung

und Screening und rät zu einem Screening-Intervall von sechs Monaten. Es sind jedoch keine Studien vorhanden, welche systematisch alternative Methoden vergleichen; diese Empfehlungen basieren nur auf Expertenmeinung. Die individuelle Häufigkeit von Hautuntersuchungen bei Risikopersonen sollte von den individuellen Risikofaktoren abhängig gemacht werden, d. h. die Häufigkeit sollte so festgelegt werden, dass eine Reduktion von Mortalität und Morbidität ebenso wie eine Stadienverschiebung erreicht wird.

Guther et al. (2012) versuchten ein Modell zur Identifikation von Personen mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko zu entwickeln, welche von einem regelmäßigen Hautkrebs-Screening profitieren würden. Sie verwendeten eine offene prospektive Punktprävalenzstudie von aufeinanderfolgenden Patienten (open prospective point-prevalence study of consecutive patients), die sich für eine komplette Untersuchung der Haut bei Dermatologen vorstellten. Demographische Merkmale und Risikofaktoren für Hautkrebs wurden dokumentiert, ebenso wie die Histologie der Hautläsionen. Die Ergebnisse wurden univariat und multivariat analysiert und ein Risikogruppenmodell zur Identifikation von Patienten wurde entwickelt, die am ehesten ein MM oder NMSC entwickeln würden [395].

Forschungsbedarf

Es sollten Studien durchgeführt werden, welche die Effektivität von Massenscreenings mit Risikogruppenscreenings für Personen mit erhöhtem Hautkrebsrisiko vergleichen und in Bezug auf Mortalität, Morbidität und Stadienverschiebung bewerten. In diesem Kontext sollten auch ökonomische Aspekte in Betracht gezogen werden.

5.1.5. Untersuchungsintervalle

5.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Menschen mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs sollte der Arzt, zusammen mit dem zu Screenenden, ein – nach Einschätzung des individuellen Risikoprofils – angemessenes Zeitintervall festlegen.
	Konsensstärke: 100 %

Das Zeitintervall zwischen Screening-Untersuchungen auf Hautkrebs sollte so gewählt werden, dass die Kriterien eines Screenings erfüllt werden: Identifikation früher Stadien, Stadienverschiebung und Reduktion von Mortalität als auch Morbidität.

Unter Berücksichtigung der altersspezifischen Inzidenz von MM, BZK und PEK und ihres jeweiligen (und unterschiedlichen) klinischen Verlaufs wurde das Untersuchungsintervall im bundesdeutschen Hautkrebs-Screening für Personen ohne Risikomerkmale auf zwei Jahre festgelegt. Abgesehen von dieser Praxis in Deutschland gibt es nur unzureichende Evidenz in Bezug auf optimale Screening-Intervalle sowohl für Personen mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko als auch für Personen ohne spezielle Risikofaktoren (siehe 3.4).

Nach Spix und Blettner (2012) muss sowohl die Untersuchungshäufigkeit (das Screening-Intervall) als auch der Screening-Test und die Zielgruppe aus der Bevölkerung festgelegt werden (siehe auch Einleitung dieses Kapitels [369]). Die Literatur liefert jedoch keine Evidenz für bestätigte Festlegungen, wie die beste Effektivität eines Screening-Programms zu erreichen wäre. Der Hauptgrund dafür ist das Fehlen von Evidenz zum Hautkrebs-Screening von Hochrisikopersonen und Personen ohne Risikomerkmale. Die zur Verfügung stehenden Leitlinien [373-376] bieten dazu keine Informationen.

Forschungsbedarf

Eine Evaluation des Hautkrebs-Screenings in Deutschland sollte unter Berücksichtigung des klinischen Langzeitverlaufs in Bezug auf das Screening-Intervall für Personen mit erhöhtem Hautkrebsrisiko und Personen ohne Risikomerkmale erfolgen, um optimale Screening-Intervalle zu bestimmen. Dabei muss eine Untersuchung zu Intervallkarzinomen enthalten sein. Bevorzugt sollte diese Untersuchung als RCT erfolgen, um die möglichen Screening-Intervalle festzulegen (z. B. ein Jahr für Personen mit erhöhtem Hautkrebsrisiko in einer Region im Vergleich zu einem anderen Intervall, z. B. drei oder vier Jahre in einer anderen Region).

5.1.6. Welche negativen Folgen können mit welchem Screening verbunden sein?

5.12.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2+	Negative Folgen eines Hautkrebs-Screenings bestehen in Exzisionen mit gutartiger Histologie (falsch-positive Tests). Die in Studien beschriebene Number-Needed-to-Excise reicht hierbei von 3,25 bis 179, d.h. zwischen 3,25 und 179 Exzisionen sind nötig, um einen malignen Hauttumor histologisch zu bestätigen.
	Primärstudien: [188, 393, 395, 396]
	Konsensstärke: 100 %

5.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Mit Ausnahme der falsch-positiven Tests gibt es bisher wenig Evidenz zu potentiellen Risiken und negativen Folgen eines Hautkrebs-Screenings. Mögliche negative Folgen sind Überdiagnosen, Übertherapie, negative psychologische Folgen sowie mögliche Diagnoseverzögerung in Folge von falsch-negativen Tests. Diese potentiellen Risiken und negativen Folgen des Hautkrebs-Screenings sollten durch angemessene Ärztetrainings- und -schulungsmaßnahmen so weit wie möglich reduziert werden. Ärzte sollten potentielle Risiken und negative Folgen vor dem Screening mit ihren Patienten besprechen.
	Konsensstärke: 100 %

Mit dem potentieller Nutzen eines Hautkrebs-Screenings für einzelne Personen als auch für die Allgemeinheit (z. B. Reduktion von Mortalität, Morbidität und Anstieg der Lebensqualität) haben sich zahlreiche Studien befasst. Weil ein Screening aber auf Untersuchungen und Tests an *gesunden* Menschen abzielt, müssen mögliche Schäden und Risiken, welche diese Prozeduren mit sich bringen, noch sorgfältiger untersucht werden.

Trotz der weltweit ansteigenden Inzidenzraten von MM, BZK und PEK ist Deutschland weltweit das einzige Land mit einem landesweiten bevölkerungsbezogenen Hautkrebs-Screening-Programm. Viele Länder mit einer höheren Belastung durch Hautkrebs zögern nach wie vor, solch ein Programm einzuführen. Um ein Screening-Programm einzuführen, muss der mögliche Nutzen die möglichen Risiken und Schäden überwiegen. Nur dann ist die Untersuchung von offensichtlich gesunden Bevölkerungen zu rechtfertigen. Wegen des Fehlens von Studien, welche die Belastungen untersuchen, die ein Screening-Programm für Individuen und das Gesundheitssystem darstellt, und weil die Effektivität bisher nicht abschließend nachgewiesen wurde, empfehlen viele Organisationen, einschließlich der United States Prevention Services Task Force (USPSTF, [373, 374] und des Australian Cancer Council mit der New Zealand Guidelines Group [375] ein routinemäßiges Hautkrebs-Screening nicht.

Viele Belastungen werden durch Screening-Tests hervorgerufen, weil diese Tests auch „falsch-positiv“ (positives Testergebnis, aber gesund) und „falsch-negativ“ (d. h. man hat die Krankheit, das Testergebnis gibt aber an, dass man frei von der Krankheit ist) Ergebnisse produzieren.

Die folgenden potentiellen Risiken und Schäden sind mit **falsch-positiven** Testergebnissen assoziiert:

- Viele Studien zeigten, dass verdächtige Hautläsionen sich als benigne Läsionen herausstellen. Der Anteil von histopathologisch bestätigten gutartigen Läsionen reicht von 70 % bis fast 90 % [188, 393, 395, 396]. Nur ein geringer Anteil der Patienten erhält ein „richtig-positives“ Screening-Ergebnis. Eine Weitergabe dieses Wissens durch die Ärzte an ihre Patienten könnte den Druck und die Angst der Patienten mit möglicherweise „falsch-positiven“ Testergebnissen verringern.
- Überflüssige weiterführende Tests und/oder Untersuchungen können zu Komplikationen führen und den Patienten schädigen. In Fall des Hautkrebs-Screenings können unnötige Biopsien Komplikationen verursachen und können zusätzlich zu unansehnlichen und zahlreichen Narben führen. Wenn diese Narben an sichtbaren Körperteilen, wie z. B. im Gesicht auftreten, kann das dem Patienten psychologischen Stress verursachen. Zu der Anzahl der benötigten Exzisionen (NNE), um einen malignen Hauttumor zu finden, werden unterschiedliche Angaben gemacht. Beispielsweise zeigte eine Studie zu einem Hautkrebs-Screening eine Exzisionsrate pro neudiagnostiziertem MM von 179:1, was auf eine geringe diagnostische Spezifität hinweist [396]. Im Gegensatz dazu mussten im deutschen SCREEN-Projekt nur 27 Exzisionen durchgeführt werden, um ein MM zu entdecken, während die NNE für BZK bei 8:1 und PEK bei 41:1 lag [188]. Im SCREEN-Projekt erhielten die Dermatologen und anderen qualifizierten Ärzte ein zusätzliches Training zur Früherkennung [188], was in der Studie von Schmitt et al. nicht der Fall war [396]. Das mag zu der niedrigeren NNE geführt haben und unterstreicht die Wichtigkeit von speziellen Schulungsmaßnahmen und Fortbildungen für Ärzte, die am Hautkrebs-Screening teilnehmen.
- Teure überflüssige Exzisionen können ebenso wie Überdiagnosen und unnötige Behandlungen eine Belastung für das Gesundheitssystem sein, vorausgesetzt dass manche altersbedingten NMSC, die während eines Hautkrebs-Screenings entdeckt wurden, niemals ein klinisches Problem verursacht hätten.
- Die Lebensqualität kann durch Sorge und Stress in der Wartezeit auf das endgültige (negative) Untersuchungsergebnis beeinträchtigt sein. Diese negativen psychologischen Effekte hängen hauptsächlich von dem Umfang der Informationen ab, welche dem Screening-Teilnehmer zur Verfügung stehen und ebenso von der Kommunikationsfähigkeit des Arztes.
- Gerichtliche Schritte können von solchen Personen eingeleitet werden, die von Komplikationen während der nachfolgenden Prozeduren betroffen waren. Das kann das Vertrauen der Öffentlichkeit in ein Screening vermindern.

Die folgenden potentiellen Risiken und Schäden sind mit **falsch-negativen** Testergebnissen assoziiert:

- Falsch-negative Ergebnisse können zu einer trügerischen Sicherheit führen; so sagt der Patient möglicherweise Arzttermine ab, weil das frühere Screening nahegelegt hat, dass alles in Ordnung sei. In diesem Fall bleibt der Tumor so

lange unentdeckt, bis er sich von selbst bemerkbar macht oder in der nächsten Screening-Runde entdeckt wird. Dann ist es möglicherweise für eine Behandlung zu spät oder der Tumor ist in einem weiter fortgeschrittenen Stadium, als es eventuell bei einer korrekten Diagnose zum ersten Zeitpunkt gewesen wäre. Das kann zu einer erhöhten Morbidität, teuren Therapien und reduzierter Lebensqualität durch die verspätete Diagnose führen. In dem extremen Fall von MM, welches mit einer potentiell hohen Metastasierungswahrscheinlichkeit einhergeht, kann ein falsch-negatives Testergebnis möglicherweise zum Tod führen. Osborne et al. (2003) berichten über die Treffsicherheit zur Diagnose von „falsch-negativen“ in unterschiedlichen Kliniken. Sie fanden heraus, dass die Anzahl der „falsch-negativen“ in spezialisierten Hautkliniken („pigmented lesion clinics“) am niedrigsten war. Sie schließen daraus, dass die Erfahrung von Dermatologen, die in solch spezialisierten Kliniken tätig sind, für die verbesserte diagnostische Präzision verantwortlich sein mag [397].

- Gerichtliche Schritte können von solchen Personen eingeleitet werden, die von späten Hautkrebsstadien betroffen sind, obwohl sie an einem Hautkrebs-Screening teilgenommen haben. Auch das kann das Vertrauen der Öffentlichkeit in Screeningmaßnahmen vermindern.

Die meisten Teilnehmer von Hautkrebs-Screenings haben ein „richtig-negatives“ Testergebnis und profitieren an sich vom Hautkrebs-Screening, weil die ärztliche Bestätigung, dass sie gesund sind, als positiv aufgenommen wird. Patienten mit „richtig-positiven“ Ergebnissen können durch die Diagnose unter Druck gesetzt werden, weil ihre Krankheitsphase durch die frühere Diagnose aufgrund des Screenings verlängert wird und erst abgewartet werden muss, ob sie von der umgehenden Behandlung profitieren [369, 393]. Des Weiteren können Verspätungen in der Überweisung verdächtiger Läsionen (durch eine Konsultation beim Dermatologen oder weiterführende Prozeduren) potentielle Schäden erhöhen, z. B. durch Zunahme der Tumordicke von MM und einem Rückgang der Überlebensraten an MM [386].

Die Ganzkörperuntersuchung wird ohne technische Hilfsmittel durchgeführt. Es handelt sich um einen sicheren, kostengünstigen und nicht-invasiven Screening-Test. Zusätzlich ist er weder für die Patienten schmerzhaft oder für die Ärzte übermäßig zeitaufwendig. Bisher sind keine Nachteile bekannt, die direkt durch eine Ganzkörperuntersuchung direkt entstehen, abgesehen davon, dass es dem Teilnehmer unangenehm sein kann, sich für ein Screening komplett zu entkleiden.

Ein Hauttumor, der während eines Screenings nicht entdeckt wurde, kann ein symptomatisches Stadium erreichen, bevor die nächste Screening-Untersuchung ansteht. Diese Tumoren werden „Intervallkarzinome“ genannt. Demzufolge können „falsch-negative“ Testergebnisse genutzt werden, um das angemessene Screening-Intervall für das Hautkrebs-Screening festzulegen. Das wird die potentiellen negativen Konsequenzen „falsch-negativer“ Ergebnisse reduzieren. Ein Screening-Intervall, welches zu kurz ist, z. B. alle drei Monate für Hochrisikopersonen, könnte langfristigen psychologischen Stress verursachen und die Lebensqualität einer Person nachteilig beeinflussen.

Forschungsbedarf

Die meisten Studien zu negativen Konsequenzen von Hautkrebs-Screening konzentrieren sich auf unnötige Biopsien und die NNE. Weitere Forschung zu *anderen Faktoren*, welche einen Einfluss auf potentielle Schäden haben, ist notwendig.

Die folgenden Punkte sollten berücksichtigt werden:

- Untersuchung von Risikofaktoren für „falsch-positive“ und „falsch-negative“ Ergebnisse sowohl in Risikogruppen als auch bei Personen ohne Risikomerkmale,
- Überdiagnosen im Hautkrebs-Screening müssen untersucht werden,
- Studien zu Intervallkarzinomen, um das optimale Screening-Intervall festzulegen und „falsch-negative“ Ergebnisse zu reduzieren,
- Die NNE von geschulten vs. ungeschulten Ärzten und die daraus resultierenden Konsequenzen für die Patienten,
- Die kommunikativen Fähigkeiten von Ärzten und medizinischem Assistenzpersonal, um die Teilnehmer über potentiellen Nutzen und Risiken des Hautkrebs-Screenings aufzuklären,
- Die negativen psychologischen Effekte, welche mit der Unsicherheit von möglichen „falsch-negativen“ und „falsch-positiven“ Ergebnissen eines Hautkrebs-Screenings assoziiert sind,
- Negative Auswirkungen von Screenings für die Ärzte (Zeitaufwand usw.).

5.2. Screeningtest / Verdachtsdiagnostik

5.2.1. Einleitung

Gegenstand der sekundären Prävention von Hautkrebs sind unter anderem die Durchführung eines Screeningtests und die Abklärung eines klinischen Verdachtes auf Malignität im Rahmen der Verdachtsdiagnostik.

Der Screeningtest steht am Anfang der Früherkennungskette und beinhaltet die Anwendung eines einfachen, validen Tests an gesunden Individuen.

Morrison (1992) definiert ein Screening als Untersuchung asymptomatischer Personen mit dem Ziel, eine Einteilung der Untersuchten in zwei Gruppen hinsichtlich einer Erkrankung vorzunehmen: solche mit hoher Krankheitswahrscheinlichkeit und solche mit niedriger. Dabei stellt der Screeningtest eine Filtermethode dar, die es ermöglicht, Personen mit hoher Erkrankungswahrscheinlichkeit in einem Kollektiv zu identifizieren. Diese können dann, in einem dem Screening nachfolgenden Verfahren, weiter untersucht und gegebenenfalls therapiert werden [367].

Für den Screeningtest auf Hautkrebs sind nur solche Maßnahmen geeignet, die sich auch an größeren Bevölkerungsgruppen durchführen lassen und dabei zeit- und kosteneffektiv sind. Als Mittel des Screeningtests ist die Ganzkörperinspektion mit dem bloßen Auge an einer vollständig entkleideten Person die geeignete Maßnahme (siehe auch Kapitel 5.1).

Sobald während des Screenings durch den Untersucher klinisch der Verdacht auf Bösartigkeit gestellt wird, ist der Screeningtest beendet und die Verdachtsdiagnostik beginnt.

Im Rahmen der Verdachtsdiagnostik sind als Hilfsmittel zur Abklärung eines klinischen Verdachts auf Bösartigkeit verschiedene Methoden und Techniken untersucht und publiziert worden, auf die im Folgenden eingegangen wird. Diese Maßnahmen umfassen:

- Dermatoskopie,
- Hinzunahme von Algorithmen,
- Fotografie,
- Teledermatologie,
- Spektralphotometrie,
- Nah-Infrarot-Spektroskopie,
- konfokale Laserscanningmikroskopie,
- Multiphotonenlasertomographie,
- optische Kohärenztomographie,
- elektrische Impedanzspektroskopie,
- hochfrequente Sonographie.

Bei weiter bestehendem Verdacht auf Malignität einer Hautveränderung erfolgt dann im Anschluss die Bestätigungsdiagnostik (siehe dazu Kapitel 5.3).

5.2.2. Screeningtest

5.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Ganzkörperinspektion soll zum Screening von Hautkrebs durchgeführt werden.
Level of Evidence 2++	Primärstudien: [188, 390, 398, 399]
	Konsensstärke: 100 %

5.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Ganzkörperinspektion soll der Untersuchungsraum hell sein und der Untersucher so nah an den zu Screenenden herantreten, dass er mit dem bloßen Auge auch kleine Hautveränderungen erkennen kann.
	Konsensstärke: 100 %

5.16.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1 -	Die Diagnostik von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) mittels Ganzkörperuntersuchung hat eine Sensitivität von 56-90 % und eine Spezifität von 75-90 %.
	Primärstudien: [398]
	Konsensstärke: 100 %

5.17.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2+	In einer Querschnittsstudie mit australischen Hausärzten betrug die Sensitivität bei der Diagnosestellung von verschiedenen Hautkrebsarten mittels Ganzkörperinspektion 100 % für Melanome (n=1), 89 % für Basallzellkarzinome (n=62), 80 % für dysplastische Nävi (n=30), 58 % für benigne Nävi (n=69), 42 % für Plattenepithelkarzinome (n=18) und 10 % für aktinische Keratosen (n=31), während die Spezifität für diese Entitäten bei 76-99 % lag.
	Primärstudien: [399]
	Konsensstärke: 100 %

5.18.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2-	Bei der Melanom-Diagnostik mittels klinischer Inspektion liegt die Sensitivität von nicht dermatologisch ausgebildeten Ärzten bei 86-95 % und die Spezifität bei 49-77 %. Ein Training in der Melanom-Diagnostik brachte bei Allgemeinmedizinerinnen keine wesentliche Erhöhung der Sensitivität und Spezifität.
	Primärstudien: [400, 401]
	Konsensstärke: 100 %

C. Berking

Die Ganzkörperinspektion ohne weitere Hilfsmittel am entkleideten Menschen stellt eine seit Jahrzehnten durchgeführte einfache und kostengünstige Untersuchungsmethode dar, mit der Hautkrebs im Rahmen eines Screenings entdeckt werden kann. Um bei dieser Methode optimale Ergebnisse zu erreichen, gibt es verschiedene variable Faktoren, deren Bedeutung und Gewichtung allerdings bislang nicht in Studien getestet wurden. Zu diesen gehört die Ausleuchtung des Untersuchungsraums. Die Erfahrung zeigt, dass Tageslicht und helles weißes oder gelbes künstliches Licht von Vorteil sind. Die Beleuchtungsstärke der Allgemeinbeleuchtung von normalen Untersuchungsräumen liegt nach DIN 12464-1 zwischen 300 und 500 Lux. Bei der Ganzkörperinspektion erscheint daher eine Beleuchtungsstärke der Allgemeinbeleuchtung von mindestens 500 Lux als sinnvoll, während für detaillierte Untersuchungen der Haut etwa 1.000 Lux notwendig sind. Ein weiterer Faktor ist der Abstand des Untersuchers zum Untersuchenden. Um mit bloßem Auge auch kleine Hautveränderungen erkennen und beurteilen zu können, wird ein naher Sichtabstand empfohlen. Allerdings fehlen Studien, bei welcher Sehstärke welcher Abstand mindestens notwendig ist.

Ganz wesentlich bei der Ganzkörperinspektion ist die Erfahrung des Untersuchers. Als Messparameter gelten hierbei die Sensitivität und die Spezifität bei der Erkennung von Hautkrebs, wobei in unterschiedlichen Studien die Erkennung von Melanomen, die Erkennung von hellem Hautkrebs (NMSC) oder die Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Läsionen gemessen wurde.

Die Datenlage bezüglich der Sensitivität und Spezifität der Diagnostik von melanozytärem und nicht-melanozytärem Hautkrebs und seinen Vorstufen mittels Ganzkörperinspektion ist nur sehr beschränkt.

In einer systematischen Übersichtsarbeit haben Mogensen und Jemec alle Studien zwischen 1990 und 2006 ausgewertet, die sich mit der diagnostischen Genauigkeit von hellem Hautkrebs (NMSC) bei der Anwendung verschiedener diagnostischer Testverfahren und Technologien beschäftigt haben. Insgesamt wurden 48 Studien eingeschlossen. Bei der rein klinischen Untersuchung lag unterschiedlichen Studien zufolge die Sensitivität für die Diagnosestellung von NMSC zwischen 56-90 % und die Spezifität zwischen 75-90 %, wobei die besten Werte für Basalzellkarzinome vorlagen (Sensitivität 66-89 %) [398].

In einer australischen monozentrischen Studie mit 199 konsekutiven Patienten mit 287 histologisch untersuchten Läsionen war die Sensitivität (und Spezifität) der einweisenden Hausärzte für die Diagnose Basalzellkarzinom 89 % (76 %), dysplastischer Nävus 80 % (93 %), Plattenepithelkarzinome 42 % (93 %), aktinische Keratose 10 % (98 %) und benigner Nävus 58 % (99 %) [399].

Bei einem Vergleich von 31 Allgemeinmediziner mit Trainingskurs und 32 Allgemeinmediziner ohne vorherige Schulung, die bei 109 Personen ein Melanomscreening durchführten, war die Sensitivität mit 98 % bzw. 95 % und die Spezifität mit 52 % bzw. 49 % nicht signifikant unterschiedlich [400]. Die Ergebnisse sind allerdings nur eingeschränkt übertragbar, da die Auswahl der Allgemeinmediziner nicht repräsentativ war und diese vorher informiert worden waren, dass bei einigen Studienteilnehmern verdächtige Hautläsionen bestanden. Bei chirurgischen Onkologen mit mehrjähriger Erfahrung in der Melanomdiagnostik betrug bei rein klinischer Inspektion von verdächtigen pigmentierten Hautläsionen die Sensitivität 86 % und die Spezifität 77 % [401].

In einer einarmigen, prospektiven Kohortenstudie wurden 256 Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko einer Untersuchung durch speziell geschulte Krankenschwestern unterzogen, die beurteilen sollten, ob verdächtige Hautkrebsläsionen vorliegen oder nicht [390]. Die Ergebnisse wurden mit einer anschließenden Beurteilung durch plastische Chirurgen verglichen. Von den Krankenschwestern korrekt erkannt wurden 95 % der verdächtigen Läsionen, während 16 % falsch positiv diagnostiziert wurden. Aufgrund einiger Einschränkungen am Design dieser Studie können die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretiert werden.

5.19.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2++	Laut einer systematischen Übersichtsarbeit reichen die vorliegenden Studiendaten nicht aus, um Aussagen über statistisch signifikante Unterschiede zwischen Dermatologen und ärztlichen Primärversorgern bzgl. der Treffsicherheit bei der Einordnung von melanomverdächtigen Läsionen zu treffen. Bei der diagnostischen Genauigkeit lag die Sensitivität von Dermatologen bei 0,81-1,0 und von ärztlichen Primärversorgern bei 0,42-1,00. Bei der Biopsie bzw. Überweisungstreffsicherheit lag die Sensitivität bei 0,82-1,0 (Dermatologen) und 0,70-0,88 (ärztliche Primärversorger).
	Primärstudien: [391]
	Konsensstärke: 92 %

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden alle Studien aus dem Zeitraum 1966 bis 1999 analysiert, die die Sensitivität und Spezifität bei der Diagnosestellung von Melanomen durch Dermatologen im Vergleich zu ärztlichen Primärversorgern untersuchten. Gemessen wurden in den Studien die korrekte Erkennung von Melanomen gegenüber Nicht-Melanomen (diagnostische Genauigkeit) oder/und die korrekte Festlegung, ob eine Läsion maligne sein könnte und damit einer Biopsie unterzogen wird bzw. eine Überweisung zu einem Melanomexperten zur Konsequenz hat (Biopsie- oder Überweisungsgenauigkeit). Insgesamt wurden 32 Studien in die finale Analyse eingeschlossen. Hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit lag die Sensitivität für Dermatologen in allen prospektiven Studien zwischen 81 % und 100 % und für ärztliche Primärversorger zwischen 42 % und 100 %. Die Spezifität wurde in keiner Studie für Dermatologen und nur in einer Studie für ärztliche Primärversorger (98 %) berechnet. Hinsichtlich Biopsie- und Überweisungsgenauigkeit lag die Sensitivität für Dermatologen zwischen 82 % und 100 % und für ärztliche Primärversorger zwischen 70 % und 91 %. Die Spezifität lag zwischen 70 % und 89 % für

Dermatologen und 51 % bis 87 % für Hausärzte. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Daten nicht geeignet sind, um Unterschiede bei der diagnostischen Genauigkeit und der Biopsie- oder Überweisungsgenauigkeit zwischen Dermatologen und ärztlichen Primärversorgern festzustellen [391].

5.2.3. Anamnese und Selbstuntersuchung

5.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der zu Screenende soll zu Beginn des Screenings / der Verdachtsdiagnostik nach Veränderungen an seiner Haut befragt werden.
	Konsensstärke: 100 %

5.21.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Ergebnisse der Selbstuntersuchung des zu Screenenden sollten zu Beginn des Screenings / der Verdachtsdiagnostik zur Identifizierung und Unterscheidung von malignen und benignen Hautveränderungen hinzugezogen werden.
Level of Evidence 2-	Primärstudien: [384]
	Konsensstärke: 100 %

Bei Patienten mit dysplastischen Nävi, die ihre Haut im Rumpfbereich selbst untersuchten, betrug die Sensitivität für veränderte oder neue Pigmentmale 60,2 % und die Spezifität 96,2 % [384]. Unter Hinzunahme von digitalen Fotoaufnahmen von der Erstuntersuchung erhöhte sich die Sensitivität auf 72,4 % und die Spezifität auf 98,4 %.

Bezüglich der Anamnese gibt es nur Studiendaten, die aussagen, dass sie gut reproduzierbar ist: Bei einem wiederholten Interview von 236 Personen, 116 davon Patienten mit einer Vorgeschichte von BZK oder PEK, fand sich nach einem Zeitraum von 18-26 Monaten eine gute Reproduzierbarkeit der Antworten hinsichtlich Pigmentierungseigenschaften, Sonnenexposition und Sonnenbrände in der Kindheit, während die Anzahl an Sonnenbränden die geringste Übereinstimmung fand [402]. Bei einem Vergleich der Diagnosestellung von schwierig einzuordnenden pigmentierten Läsionen durch sechs Dermatologen, die nur Fotos vom klinischen und dermatoskopischen Befund vorgelegt bekamen, zeigten sich niedrige Werte bei der korrekten Diagnose von Melanomen ohne (38,3 %) und mit Dermatoskopie (40,8 %) und nur 70 % der Melanome und BZK wurden zur chirurgischen Therapie überwiesen [403]. Die Autoren spekulierten, dass das Ausbleiben einer direkten Untersuchung am Patienten einen negativen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben könnte.

In der Zusammenschau fehlen Studien, die die Genauigkeit der Diagnose des Untersuchers beim Hautkrebs-Screening mit und ohne Zuhilfenahme von Anamnese und Selbstuntersuchung der Patienten vergleichen.

5.2.4. Verdachtsdiagnostik

5.2.4.1. Dermatoskopie

5.22.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Dermatoskopie sollte bei der Verdachtsdiagnostik durchgeführt werden. Sie sollte verwendet werden, um die klinische Diagnostik melanozytärer Läsionen zu verbessern.
Level of Evidence 2++	Primärstudien: [404, 405]
	Konsensstärke: 82 %

5.23.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Dermatoskopie soll nur nach entsprechender praktischer Ausbildung durchgeführt werden.
Level of Evidence 2++	Primärstudien: [405]
	Konsensstärke: 100 %

5.24.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Personen mit erhöhtem Risiko, die einer individuell angepassten Verlaufskontrolle unterzogen werden, kann die Dermatoskopie durchgeführt werden.
Level of Evidence 2++	Primärstudien: [406]
	Konsensstärke: 100 %

T. Eigentler

Die Dermatoskopie (Synonyme: Auflichtmikroskopie, Epilumineszenzmikroskopie, Dermoskopie) ist ein nicht-invasives diagnostisches Verfahren zur Evaluierung von Hautläsionen. Das Prinzip beruht auf einer vergrößerten Darstellung der Hautstrukturen, die in der Regel mit einer Lichtquelle ausgeleuchtet werden. Das Dermatoskop wird dabei direkt auf die zu untersuchende Hautläsion aufgesetzt. Um eine Reflexion des Lichtes zu vermeiden, muss entweder ein Kontaktmedium (Immersionsöl, Desinfektionsspray, Ultraschallgel) oder eine Lichtquelle mit polarisierendem Licht verwendet werden. Mit der Dermatoskopie können so Strukturen bis in die obere Dermis evaluiert werden. Mit Hilfe der Dermatoskopie können

diagnostische Eigenschaften der Hautläsionen visualisiert werden, die mit bloßem Auge nicht erkennbar sind.

Dermatoskopiegeräte funktionieren entweder mit einer analogen optischen Einheit oder mit Fotosensoren. Bei beiden Verfahren besteht je nach eingesetztem Gerät die prinzipielle Möglichkeit einer Befunddokumentation.

Dermatoskopie melanozytärer Läsionen

Die Dermatoskopie eignet sich zur Untersuchung melanozytärer Läsionen, insbesondere zur Diagnostik von Melanomen [404, 405]. Von Kittler et al. (2002) wurden 27 Arbeiten über die diagnostische Genauigkeit mit und ohne Dermatoskopie einer Meta-Analyse unterzogen. Dabei zeigte sich die Genauigkeit einer Melanomdiagnose unter Zuhilfenahme der Dermatoskopie als signifikant höher (log odds ratio 4,0 [95 % CI 3,0–5,1] vs. 2,7 [1,9–3,4]; 49 % Verbesserung, $p=0,001$). Die diagnostische Treffsicherheit war dabei vom praktischen Ausbildungsstand des Arztes abhängig. Erst mit zunehmendem Training und Erfahrung war die Dermatoskopie der klassischen rein augenvisuellen Diagnosestellung überlegen [405]. Auch zeigte sich in dieser systematischen Übersichtsarbeit kein signifikanter Vorteil eines Algorithmus zur Auswertung (Musteranalyse vs. ABCD-Regel der Dermatoskopie vs. Punktesysteme (3- und 7-Punktliste)).

Zur diagnostischen Validität der Dermatoskopie in der allgemeinmedizinischen Versorgung gibt es einzelne Studien. Diese zeigen durch die Anwendung der Dermatoskopie eine verbesserte Sensitivität der Diagnose „Melanom“ oder zumindest der Identifikation verdächtiger Läsionen, die eine Biopsie erfordern [407, 408]. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Studien sämtlich mit Klinikern durchgeführt wurden, die in der Dermatoskopie geschult waren (teilweise allerdings lediglich durch Seminare oder Literatur).

Einige Publikationen deuten zudem auf eine verringerte Exzisionsrate benigner Läsionen durch den Einsatz der Dermatoskopie hin (reduziertes Verhältnis zwischen exzidierten benignen zu exzidierten malignen Läsionen; Reduktion der Anzahl an Patienten, die zur Biopsie überwiesen werden) [409, 410].

Bezüglich einer regelmäßigen Verlaufskontrolle mittels Dermatoskopie scheinen nur Patienten mit einem entsprechenden Risikoprofil (multiple atypische Nävi, mehrere Melanomfälle in der Familie) zu profitieren. Die diagnostizierten Melanome, die während einer Verlaufskontrolle mittels Dermatoskopie diagnostiziert worden sind, waren signifikant dünner als jene, die nicht dermatoskopisch diagnostiziert worden sind [406].

Für Menschen mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs sollte der Arzt, zusammen mit dem zu Screenenden, ein - nach Einschätzung des individuellen Risikoprofils - angemessenes Zeitintervall festlegen (siehe auch 5.1.5).

Dermatoskopie nicht-melanozytärer Läsionen

Im Gegensatz zu melanozytären Läsionen ist die Anzahl von Studien zur Dermatoskopie nicht-melanozytärer Läsionen deutlich geringer. In einigen Studien zu pigmentierten Läsionen [398, 411, 412] werden nicht-melanozytäre Läsionen am Rande aufgeführt. In der Arbeit von Lorentzen et al. (2008) wird die diagnostische Spezifität der Dermatoskopie für Basalzellkarzinome mit 99 % angegeben.

Prinzipiell eignet sich die Dermatoskopie für nicht-melanozytäre Läsionen. Hierbei sollte neben typischen Merkmalen einzelner Läsionen, das Augenmerk vor allem auf vaskuläre Strukturen gerichtet werden [413].

5.25.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für alle Läsionen der Haut und angrenzenden Schleimhäute im Gesichts-, Genital- oder Analbereich, die durch die Diagnostik mittels Dermatoskopie nur unzureichend abgeklärt wären, soll die Konsultation zur weiterführenden fachspezifischen Diagnostik erfolgen.
	Konsensstärke: 97 %

G. Mehlhorn

Für die melanozytären und nicht-melanozytären Läsionen der Haut, wie zum Beispiel spinozelluläre Vorstufen oder Karzinome im Genital- oder Analbereich, die durch die Diagnostik mittels Dermatoskopie nur unzureichend abgeklärt wären, sollte die Konsultation zur weiterführenden gynäkologischen oder/und chirurgischen Diagnostik erfolgen. Die Diagnostik soll primär klinisch durch die genaue Inspektion und ergänzend durch eine differenzierte Vulvoskopie, Vaginoskopie oder Anuskopie durchgeführt werden. Bei auffälligen Befunden soll eine Gewebeentnahme erfolgen.

Bei Verdacht auf melanozytäre oder nicht-melanozytäre (plattenepitheliale) Vorläuferläsionen oder Tumoren der Mundschleimhaut sollte eine weiterführende mund-kiefer-gesichtschirurgische Konsultation und Diagnostik erfolgen. Auch hier soll bei verdächtigen Befunden eine Gewebeentnahme erfolgen. Entsprechendes gilt für Läsionen im Gesichtsbereich, die sich durch Diagnostik mittels Dermatoskopie nur unzureichend abklären lassen.

Hierzu wird auf die derzeit bestehenden interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen von 2009 (AWMF-Registernummer: 015/059) und auf die S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde von 2010 (AWMF-Registernummer: 007/092) verwiesen.

5.2.4.2. Algorithmen

5.26.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Algorithmen zur Beschreibung pigmentierter Läsionen und Fotokameras zur Verlaufsbeobachtung mit dem Ziel, den Anteil exzidiert gutartiger Läsionen im Verhältnis zu Melanomen zu reduzieren, sollten nicht verwendet werden.
Level of Evidence 1++	Primärstudien: [414, 415].
	Konsensstärke: 100 %

5.27.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2-	Die Wertigkeit einer Ganzkörperfotografie bei Melanom Risikopatienten bleibt offen.
	Primärstudien: [416, 417]
	Konsensstärke: 96 %

C. Berking

Ein Problem bei der Verdachtsdiagnostik ist die relativ niedrige Spezifität bei der klinischen Diagnose von Melanomen, das heißt, dass vor dem Hintergrund einer relativ niedrigen Inzidenz von Melanomen verhältnismäßig viele gutartige Läsionen unnötig exzidiert werden. Dieses Verhältnis liegt zum Beispiel in Allgemeinpraxen in Australien bei 10-35 Nävuszellnävus und seborrhoischen Keratosen auf ein Melanom [414]. In einer randomisierten kontrollierten Studie mit 468 teilnehmenden Hausärzten in Australien ergab die Bereitstellung eines Algorithmus (Beschreibung von morphologischen Veränderungen und klinischer Symptomatik) und einer Fotokamera (zur Verlaufskontrolle innerhalb von 4-8 Wochen) zur Unterstützung der Erkennung von Melanomen in Abgrenzung zu anderen pigmentierten Läsionen (Nävuszellnävus, seborrhoischen Keratosen) keine Reduzierung dieses Verhältnisses zwischen exzidierten gutartigen Läsionen und Melanomen [414]. In einer älteren, sehr ähnlichen Studie mit rund 100 australischen Primärversorgern haben diese Hilfestellungen zu einem um 4,8 % niedrigeren Anteil der exzidierten gutartigen Läsionen geführt, wobei diese Studie allerdings methodische Mängel aufwies [415].

Eine serielle, automatische, digitale Ganzkörperfotografie mit 48 Aufnahmen pro Patient wurde in einer historischen Kohortenstudie als neue Methode zur regelmäßigen Untersuchung von Melanomrisikopatienten vorgestellt, die, gemessen an der durchschnittlichen dünneren Tumordicke nach Breslow im Vergleich zu anderen Patientenkohorten eine frühere Entdeckung von Melanomen ermöglichen [416]. Der kombinierte Einsatz einer digitalen Ganzkörperfotografie und einer digitalen Dermatoskopie im Abstand von durchschnittlich 5 Monaten bei Patienten mit atypischem Nävuszellnävus-Syndrom führte zu einer höheren diagnostischen Genauigkeit mit der Entdeckung von noch frühen und kleinen Melanomen und zu einer Einsparung von Biopsien [417]. Allerdings fußen diese Schlussfolgerungen der Autoren auf ungenaue Angaben ihrer Studienergebnisse bei einer im Verhältnis zur

Gesamtkohorte nur geringen Anzahl von histopathologischen Befunden als Bestätigungsdiagnostik und auf das Fehlen einer Kontrollgruppe.

5.28.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2-	Spezielle Bildbearbeitungsprogramme zur Erkennung von Melanomen sind entwickelt worden, aber ihre Wertigkeit bleibt offen.
	Primärstudien: [418]
	Konsensstärke: 100 %

Ein Bearbeitungsprogramm von digitalen Aufnahmen zur Unterscheidung zwischen Melanomen und melanozytären Nävi auf Basis von 3 Variablen zur Geometrie, Farbe und Farbtextur wurde vorgestellt mit einer Sensitivität von 60,9 % und einer Spezifität von 95,4 % hinsichtlich der Vorhersage der Diagnose Melanom und einer Gesamtgenauigkeit von 89,4 % [418]. Aufgrund von fehlenden Angaben zu Studiendetails sind die Ergebnisse und ihre Übertragbarkeit nur eingeschränkt beurteilbar.

5.2.4.3. Teledermatologie

5.29.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Zur Beurteilung von benignen und malignen Hauttumoren kann die Teledermatologie eingesetzt werden.
Level of Evidence 2++	Primärstudien: [419-421]
	Konsensstärke: 100 %

C. Berking

Die Teledermatologie macht sich digitale Fotografien verdächtiger Hautbefunde zunutze, die via Internet an medizinische Kollegen gesendet und von ihnen ausgewertet werden. Hierdurch soll die diagnostische Qualität (Zweitmeinung) verbessert, die Anzahl persönlicher ärztlicher Konsultationen reduziert und die Zeitdauer bis zur Diagnosestellung bzw. Therapie reduziert werden. Letzteres konnten Ferrandiz et al. (2007) in einer Studie mit 134 präoperativen Patienten mit klinischem Verdacht auf nicht-melanozytären Hautkrebs oder schnell wachsendem vaskulären Tumor und 784 Telekonsultationen zeigen. Sie stellten eine signifikante Reduktion der dermatologischen Konsile und der Wartezeit bis zur Operation im Vergleich zum konventionellen Überweisungsverfahren fest [419]. Die Übereinstimmungsquote zwischen der Diagnosestellung über Telekonsultation und der über Histopathologie lag bei 0,86, wobei 12 von 20 nicht übereinstimmenden Läsionen Diagnosen entsprachen, die ursprünglich nicht in die Studie eingeschlossen wurden.

In einer anderen Studie wurden von 2.009 Patienten mit gut- oder bösartigen Hauttumoren, die in Erstversorgerzentren vorstellig waren, je zwei digitale Fotos (Panoramaaufnahme und Großaufnahme) ihrer Hauttumoren an Dermatologen eines Hautkrebszentrums via Internet gesendet und von ihnen ausgewertet [420]. Die Telekonsultation filterte 51,2 % der Patienten raus, während 48,8 % der Patienten sich persönlich im Hautkrebszentrum vorstellten. Die Überweisungszeiträume konnten gegenüber konventionellen Verfahren deutlich reduziert werden. Die Übereinstimmung der Diagnosen über Telekonsultation bei demselben Dermatologen lag bei 0,95 und zwischen zwei Dermatologen bei 0,85. Die Übereinstimmung zwischen Allgemeinmediziner und dem Telekonsultationsdermatologen lag bei 0,46. Die Sensitivität der telekonsultationsbasierten Diagnose lag bei 99 % und die Spezifität bei 62 %.

In einer prospektiven kontrollierten Studie wurden einem Dermatologen eine digitale Übersichtsaufnahme, eine Nahaufnahme und eine dermatoskopische Aufnahme der fraglichen Läsion von 451 Patienten vorgelegt, der durch seine Einschätzung die Dringlichkeit der persönlichen Vorstellung des Patienten in der Klinik festlegte [422]. Hierdurch konnten im Vergleich zum konventionellen Überweisungsverfahren die Wartezeiten für Patienten mit dringlichen Tumoren, also Melanomen oder Plattenepithelkarzinomen, bis zur Klinikvorstellung um im Mittel 10 Tage reduziert werden.

In einer britischen Studie wurde die diagnostische Genauigkeit eines Dermatologen getestet, der zunächst die Diagnose nach konventioneller klinischer Untersuchung von überwiesenen Patienten mit pigmentierten Läsionen stellte und Monate später anhand

von anonymisierten, gespeicherten Fotoaufnahmen derselben Läsionen wiederholte [421]. Es zeigten sich keine Unterschiede in der diagnostischen Genauigkeit, was für die Möglichkeit der Nutzung von Telekonsultationen sprach. Allerdings gaben die Autoren zu bedenken, dass mit dieser Methode nur eine Momentaufnahme und nicht der gesamte Patient untersucht wird, keine Palpation der Läsion möglich ist und dass die Ergebnisse von der Qualität der Aufnahmen abhängen. Sie fordern außerdem eine Kosten-Nutzen-Analyse, bevor die Methodik zur Implementierung empfohlen werden kann.

Eine negative Bewertung erhielt die Teledermatologie in der Studie von Warshaw et al. (2009) mit 519 Patienten mit pigmentierten Läsionen, in der die diagnostische Genauigkeit gegenüber der klinischen Untersuchung am Patienten deutlich schlechter war (Sensitivität 64 % vs. 80,3 %) und auch durch zusätzliche Auswertung von dermatoskopischen Aufnahmen nicht verbessert werden konnte [423]. Allerdings war das Studienkollektiv beschränkt auf Männer von durchschnittlich 66 Jahren.

Ein Vergleich zwischen der Auswertung von konventionellen Fotografien als Dias und von komprimierten digitalen Fotoaufnahmen zeigte keine Unterschiede in der Sensitivität und Spezifität bei der diagnostischen Genauigkeit von pigmentierten Hautläsionen [424].

5.2.4.4. Spektralphotometrie

5.30.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2-	Die spektralphotometrische Analyse von pigmentierten Läsionen hat keine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität in der Melanom-Diagnostik zeigen können.
	Primärstudien: [401, 425, 426]
	Konsensstärke: 100 %

C. Berking

Bei der Telespektralphotometrie wird die Reflexion einer Läsion bei Wellenlängen zwischen 420 bis 1.040 nm gemessen mit einer CCD-Kamera mit 17 Interferenzfiltern. Die 17 Spektralaufnahmen werden im PC gespeichert und weiter prozessiert. In einer Studie zu dieser Methode wurden vier Deskriptoren entsprechend der klinischen Eigenschaften der Läsionen nach der ABCD-Regel definiert: Rundheit (Asymmetrie), Ebenheit (Begrenzung), durchschnittliche Reflexion (Farbe/Colorierung) und Größe (Durchmesser) [425]. Es wurden 186 Patienten mit 195 pigmentierten Läsionen ausgewertet. Alle Variablen waren signifikant unterschiedlich zwischen Melanomen und Nicht-Melanomen, wobei die Farbe den wichtigsten Parameter darstellte. Aufgrund Mängel des Studiendesigns und einem unklaren Verzerrungspotenzial ist die Aussagekraft der Ergebnisse unklar. Von derselben Arbeitsgruppe wurden 313 verdächtige Hautläsionen bei 298 Patienten mittels klinischer Inspektion, Dermatoskopie und Telespektralphotometrie untersucht [401]. Bezüglich der korrekten Diagnose der 66 histologisch bestätigten Melanome betrug die Sensitivität jeweils 86 %, 91 % und 80 % und die Spezifität 77 %, 74 % und 49 %. Die Telespektralphotometrie hat also keinen Vorteil erbracht.

In einer anderen jüngeren Studie wurde eine spektralphotometrische Analyse von 881 Hautläsionen bei 860 Patienten von einem Dermatologen durchgeführt [426]. Im

Vergleich zu seiner Beurteilung anhand von klinischer Inspektion und Dermatoskopie zeigte sich keine Verbesserung der Sensitivität (94 % vs. 91 %) und Spezifität (87 % und 91 %) bezüglich der Melanomdiagnostik.

5.2.4.5. Nah-Infrarot-Spektroskopie

5.31.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 3	Die Wertigkeit der Nah-Infrarot-Spektroskopie zur Unterscheidung von melanozytären und nicht-melanozytären Hautveränderungen untereinander und von normaler Haut bleibt offen.
	Primärstudien: [427]
	Konsensstärke: 100 %

C. Berking

Bei der Nah-Infrarot-Spektroskopie mit Wellenlängen zwischen 700-2.500 nm wird die Absorption durch Hämoglobine, Cytochrome, Wasser (O-H-Gruppen), Lipide (C-H-Gruppen) und Proteine (N-H-Gruppen) im Gewebe für jede Wellenlänge gemessen, was Rückschlüsse auf die Gewebezusammensetzung und Sauerstoffversorgung geben kann [427]. In einer Studie wurden im sichtbaren und Nah-Infrarot-Bereich (400-2.500 nm) Aufnahmen in vivo von insgesamt 195 benignen und malignen Hauttumoren gemacht, von denen 130 ausgewertet werden konnten [427]. Es ließen sich signifikante Gruppenunterschiede zeigen, wie zum Beispiel zwischen dysplastischen Nävi und anderen Hautläsionen (z. B. aktinische Keratosen, Basalzellkarzinome, Lentigines) und zwischen Basalzellkarzinomen und gewöhnlichen Nävi sowie seborrhoischen Keratosen. Maligne Melanome wurden in dieser Studie nicht untersucht.

5.2.4.6. Konfokale Laserscanningmikroskopie

5.32.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1 -	Die konfokale Laserscanningmikroskopie (CLSM) verfügt über eine hohe Auflösung bei der Beurteilung pigmentierter und nicht pigmentierter Läsionen der Haut. Nach entsprechendem Training kann die CLSM die diagnostische Genauigkeit von Einzelläsionen verbessern.
	Primärstudien: [398, 428, 429]
	Konsensstärke: 89 %

C. Berking, P. Mohr

Die konfokale Laserscanningmikroskopie ist ein modernes technisches Verfahren, bei dem mittels fokussiertem Laserlicht und dessen Reflexion an den verschiedenen Strukturen der Haut Schnittbilder der Epidermis und der papillären Dermis in nahezu histologischer Auflösung erstellt werden können. Dabei fungieren die verschiedenen Medien durch unterschiedliche Brechungsindizes quasi als endogene Chromophore (Brechungsindizes-Beispiele: Wasser 1,33, Keratin 1,5, Melanin 1,7). Die Standard-Wellenlänge des Lasers liegt bei 830 nm, bei sogenannten Multi-Wave-Geräten sind Wellenlängen von 400-1.064 nm verfügbar. Die laterale Auflösung beträgt 0,1-1 µm, die axiale Auflösung 3-5 µm und die maximale Eindringtiefe reicht je nach Wellenlänge bis etwa 250-300 µm, am Nagelorgan auch bis zu 450 µm. Die In-vivo-Untersuchung am Patienten erfolgt in Echtzeit durch Aufsetzen des Gerätes auf die zu untersuchende Läsion mittels Ankopplung durch ein Kopplungsmedium wie Gel und Öl – ähnlich wie bei der Dermatoskopie.

Es gibt mittlerweile über 300 Publikationen zu der Methode im Bereich der dermatologischen Diagnostik, aber bisher liegt keine Meta-Analyse zur Wertigkeit der konfokalen Laserscanningmikroskopie in der Diagnostik pigmentierter und nicht pigmentierter Hautveränderungen vor [398, 428, 429].

5.2.4.7. Multiphotonenlasertomographie (MPT)

5.33.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Wertigkeit der Multiphotonenlasertomographie (MPT) bei der Melanom-Diagnostik bleibt offen.
	Konsensstärke: 100 %

P. Mohr

Die Multiphotonenlasertomographie (MPT) ist eine nicht-invasive Untersuchungstechnik, mit der sowohl zelluläre als auch extrazelluläre Strukturen mit subzellulärer Auflösung beurteilt werden können. Die MPT beruht auf der Anregung biogener Fluorophore durch zwei oder mehr langwellige Photonen geringer Energie und der Induktion von second harmonic generation (SHG). Es wird eine Auflösung von bis unter einem Mikrometer erreicht. In Studien wird untersucht, inwieweit die Technik bei der Melanomdiagnostik hilfreich ist.

5.2.4.8. Optische Kohärenztomographie

5.34.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Wertigkeit der optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Unterscheidung von melanozytären und nicht-melanozytären Hautveränderungen untereinander und von normaler Haut bleibt offen.
	Konsensstärke: 100 %

C. Berking, P. Mohr

Bei der optischen Kohärenztomographie (OCT) handelt es sich um ein modernes optisches Verfahren, welches nicht-invasiv in Echtzeit Aufnahmen von der Epidermis und der oberen Dermis ermöglicht. Die Grundlage der OCT bildet die Weißlichtinterferometrie. Dabei wird die Laufzeit eines Signals innerhalb der Gewebeprobe mit einem Referenzsignal bekannter optischer Weglänge verglichen. Die OCT ist analog zum B-Modus im Ultraschall-Puls-Echo-Verfahren, wobei die optische und nicht die akustische Reflexion gemessen wird. Das Untersuchungsverfahren ermöglicht eine Eindringtiefe von bis zu einem Millimeter und eine Auflösung von 3-15 µm. Die Bilddarstellung erfolgt wie bei histologischen Schnitten vertikal, neuere Geräte ermöglichen außerdem eine Darstellung in horizontaler Ebene. Sowohl melanozytäre als auch nicht-melanozytäre Hauttumoren sind mit der Methode bereits dargestellt und die Ergebnisse publiziert worden, wobei die überzeugendsten Ergebnisse für das Basalzellkarzinom vorliegen. Allerdings fehlen größere kontrollierte Studien, sodass die Wertigkeit der Diagnose derzeit nicht abschließend beurteilt werden kann [398].

5.2.4.9. Elektrische Impedanz-Spektroskopie

5.35.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Wertigkeit der multi-frequenten elektrischen Impedanz-Spektroskopie (EIS) zur Unterscheidung von melanozytären und nicht-melanozytären Hautveränderungen untereinander und von normaler Haut bleibt offen.
	Konsensstärke: 100 %

P. Mohr, C. Berking

Die multi-frequente elektrische Impedanz-Spektroskopie (EIS) ist ein Verfahren, welches mittels einer kleinen Sonde elektrischen Strom mit unterschiedlicher Frequenz von verschiedenen Elektroden in die oberflächliche Haut sendet und die Veränderung des Stroms, der Frequenz und des elektrischen Feldes misst und auswertet. Die elektrischen Eigenschaften von biologischem Material reflektieren zelluläre Eigenschaften des Gewebes wie Zelldichte, Architektur, Zellform und den Gehalt an intrazellulärem und extrazellulärem Wasser. In Pilotstudien konnten signifikante Unterschiede zwischen Basalzellkarzinomen und normaler Haut sowie die Unterscheidung von Basalzellkarzinomen von gutartigen Nävi mit einer Sensitivität von 96 % und einer Spezifität von 86 % gefunden werden [398].

5.2.4.10. Hochfrequente Sonographie

5.36.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Wertigkeit der hochauflösenden Sonographie zur Unterscheidung von melanozytären und nicht-melanozytären Hautveränderungen untereinander und von normaler Haut bleibt offen.
	Konsensstärke: 100 %

P. Mohr

Die hochauflösende Sonografie der Haut (Synonym: Ultraschall) ist ein nicht-invasives diagnostisches Verfahren zur Evaluierung von Hautläsionen. Das Prinzip beruht auf der Darstellung von Hautstrukturen mit Hilfe von hochfrequenten Schallwellen. Die Schallwellen werden an Strukturen der Haut reflektiert, vom Schallkopf wieder aufgenommen und dann mittels des piezoelektrischen Effektes wieder in elektrische Impulse umgewandelt. Aus den elektrischen Impulsen werden Bilder generiert. Als Kontaktmedium dienen Wasser oder Ultraschallgel.

Nach der Aussage von Lassau et al. (1997) ist der hochfrequente Ultraschall eine einfache, zuverlässige, nicht-invasive Methode zur genauen präoperativen Bewertung von Hauttumordimensionen. Die Korrelation zwischen Ultraschall und histologischer Messung der Tumordicke (Breslow-Index) von 13 Melanomen war sehr stark ($R^2 = 0,9959$), jedoch gab es keine Unterschiede in den sonografischen Merkmalen von Melanomen und Nävi. 31 der 32 Basalzellkarzinome wurden mit hochfrequentem Ultraschall entdeckt. Bei einer Läsion handelte sich nicht um ein Basalzellkarzinom, sondern um eine aktinische Keratose. Die Resektion war in 24 Fällen vollständig und in 7 Fällen unvollständig [430].

Krahn et al. (1998) konnten eine Sensitivität bei der Bestimmung der Tumordicke von Melanomen ($\pm 0,2$ mm) zeigen: $< 0,76$ mm: 79,3 %, $0,76 - 1,5$ mm: 42,9 %, $> 1,5$ mm:

100 %. Die Technik erlaubt chirurgisches Planen und vermeidet Reexzisionen. Jedoch ist deren Anwendung auf Differentialdiagnosen von malignen und benignen Hautläsionen beschränkt [431].

Wortsman und Wortsman (2010) haben den Stellenwert des Ultraschalls bei der Differenzialdiagnose untersucht. Der Anteil korrekter klinischer Diagnosen bei Überweisung betrug 73 %, während nach Diagnosestellung mittels Ultraschall der Anteil der korrekten Diagnosen bei 97 % lag. Die diagnostische Genauigkeit für den Ultraschall [95 % CI] wird mit einer Sensitivität von 99 % [98,9-99,5] und einer Spezifität von 100 % [96,4-99,9] angegeben. Die Einschlusskriterien werden jedoch nicht beschrieben und nicht alle Patienten erhielten eine Biopsie mit histopathologischer Sicherung. Ebenfalls kannten die Untersucher die vorherige klinische Diagnose (fehlende Verblindung). Aufgrund des Studiendesigns und der fehlenden Beschreibung des Patientenkollektivs können die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt als Grundlage für Handlungsempfehlungen dienen [432].

5.3. Bestätigungsdiagnostik

5.3.1. Methoden der Bestätigungsdiagnostik

5.37.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die histopathologische Untersuchung einer geeigneten Gewebeprobe ist die Standardmethode der Bestätigungsdiagnostik. Zur Bestätigung einer verdächtigen Läsion soll die histopathologische Diagnostik angewandt werden.
	Konsensstärke: 96 %

5.38.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bereits bei der Entnahme der Gewebeprobe sollen die jeweils relevanten funktionellen Besonderheiten beachtet werden (z. B. im Gesichts- und Genitalbereich), um eine Funktionsstörung (z. B. Ektropium, Fazialisparese) allein aufgrund der Gewebeentnahme zu vermeiden.
	Konsensstärke: 100 %

C. Rose, A. Gerstner

Die histopathologische Untersuchung der Gewebeprobe erfolgt durch einen ausgebildeten Pathologen (Facharztstandard) oder Dermatohistologen (Zusatzbezeichnung). In der Qualitätssicherungsvereinbarung für das Hautkrebs-Screening [433] wird zusätzlich vom Befunder eine Mindestanzahl persönlicher Befundungen an Hautproben gefordert, die nachzuweisen ist (siehe auch Kapitel 5.3.4).

In der Regel wird das Hautgewebe nach Formalinfixierung aufgearbeitet. In seltenen Fällen erfolgt die histologische Untersuchung in Gefrierschnitt-Technik. Hierbei ist eine entsprechende Erfahrung mit der technischen Durchführung und Beurteilung dieser Präparate nötig [434].

Das Vorliegen einer geeigneten Gewebeprobe ist Voraussetzung für eine histopathologische Untersuchung. Das Vorgehen zur Gewebeentnahme ist von dem klinischen Befund und der klinischen Verdachtsdiagnose abhängig (siehe auch Kapitel 3.2.3 in der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ [1]).

Besondere anatomische Gegebenheiten müssen unter Berücksichtigung der Expertise der zuständigen Fachgebiete (z.B. HNO, Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Augenheilkunde, Gynäkologie) bereits bei der Gewebeentnahme im Hinblick auf Funktion und Kosmetik beachtet werden, damit z. B. keine Verletzungen von Nerven (im Gesicht z. B. der Nervus Fazialis) oder Stenosen und narbige Verziehungen (Tränenwege, Lider, Genitale) auftreten.

5.3.2. Durchführung der Bestätigungsdiagnostik

5.3.2.1. Bestätigungsdiagnostik beim malignen Melanom (MM)

5.39.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinischem Verdacht auf ein malignes Melanom soll diese Läsion primär mit kleinem Sicherheitsabstand komplett exzidiert werden.
	Leitlinienadaptation: [1], [375]
	Konsensstärke: 100 %

5.40.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2+	Die optimale Gewebeprobe zur histopathologischen Beurteilung einer Hautläsion mit Verdacht auf ein malignes Melanom ist die komplette Exzision (Exzisionsbiopsie) mit einem Sicherheitsabstand von 2 mm inklusive der Entfernung von Fettgewebe.
	Leitlinienadaptation: [376]
	Konsensstärke: 100 %

C. Rose

In Anlehnung an die SIGN-Leitlinie Nr. 72 „Cutaneous Melanoma“ (2003) sowie die „Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand“ (2008) sollte ein MM mit einem kleinen Sicherheitsabstand von 2 mm komplett exzidiert werden [375, 376]. Ein größerer Exzisionsabstand hingegen zerstört Lymphabflusswege und behindert eventuell die Auffindung von Sentinel-Lymphknoten [1, 435].

5.41.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei großen, flächigen, melanomverdächtigen Tumoren im Gesicht oder in akraler Haut, an denen eine primäre diagnostische Exzision schwierig ist, kann eine Probebiopsie bzw. Teilexzision durchgeführt werden.
	Konsensstärke: 100 %

In besonderen Situationen, insbesondere bei großen, flächigen melanomverdächtigen Tumoren im Gesicht oder in akraler Haut, an denen eine primäre diagnostische Exzision schwierig ist, kann auch eine Probebiopsie bzw. Teilexzision durchgeführt werden [375]. Untersuchungen konnten zeigen, dass sich durch dieses Vorgehen keine Verschlechterung der Prognose für die Patienten ergibt [436].

Zur Gewebeentnahme wird allgemein zwischen Inzisions- und Exzisionsbiopsien unterschieden. Für die Inzisionsbiopsien stehen Stanzbiopsien und Flachbiopsien; für die Exzisionsbiopsie steht die spindelförmige Exzision zur Verfügung [437]. Eine superfizielle Shavebiopsie verdächtiger Läsionen ist nicht angebracht [376]. Die verschiedenen Biopsietechniken besitzen jeweils Vor- und Nachteile. Eine korrekt

durchgeführte Flachbiopsie (Flachschnitt) ist breiter als eine Stanzbiopsie. Sie erreicht das mittlere Korium und erlaubt eine bessere Beurteilung der Architektur. Eine Stanzbiopsie stellt in der Regel tiefere Anteile des Koriums dar [1, 435].

5.3.2.2. Bestätigungsdiagnostik bei Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom

5.42.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei einem klinischen Verdacht auf ein Basalzellkarzinom oder ein Plattenepithelkarzinom kann der Tumor primär komplett mit einem kleinen Sicherheitsabstand exzidiert werden oder es kann vorab eine Probebiopsie durchgeführt werden.
Level of Evidence 3	Primärstudien: [438]
	Konsensstärke: 100 %

Besondere Bedeutung kommt bei einer Probebiopsie der Kommunikation zwischen Klinikern und Histopathologen zu. Um Fehldiagnosen und eine Verzögerung der Diagnose zu vermeiden, muss dem Histopathologen mitgeteilt werden, dass eine Probebiopsie aus einem größeren Tumor vorliegt. Die Entnahmestelle aus der Läsion ist dabei exakt anzugeben (z. B. Randbereich, knotige Anteile, Regressionszone). Die Mitübersendung eines klinischen Bildes kann hierbei hilfreich sein.

Die Diagnose eines BZK oder eines PEK kann in der Regel mithilfe einer Stanzbiopsie sichergestellt werden [438].

5.3.3. Die histopathologische Diagnostik

5.43.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Jeder histopathologische Befund (vgl. Qualitätssicherungsvereinbarung) soll eine Beschreibung des mikroskopischen Befundes mit Formulierung einer Diagnose beinhalten. Der Tumortyp soll nach WHO und das histologische Staging nach gültiger TNM-Klassifikation (UICC) angegeben werden.
	Konsensstärke: 100 %

C. Rose

Die Inhalte des histopathologischen Befunds eines malignen Hauttumors sind in der Qualitätssicherungsvereinbarung zur histopathologischen Untersuchung im Rahmen des HKS 2008) geregelt, welche für die Pathologen und Dermatohistologen rechtlich bindend ist [433].

In Anlage 1 dieser Qualitätssicherungsvereinbarung sind Anforderungen an die ärztliche Dokumentation des histologischen Befundes definiert (siehe Abbildung 12). In der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ wurden im Kapitel 3.2.5 Parameter des histologischen Befundberichtes beim malignen Melanom erarbeitet und konsentiert [1].

Wichtigster Bestandteil jedes histologischen Befundberichtes ist die korrekte Diagnose eines Tumors einschließlich klinisch-pathologischer Korrelation. Hierbei sind bei einem malignen Tumor das Wachstumsmuster, der Differenzierungsgrad und zytomorphologische Charakteristika einer malignen Neoplasie zu beschreiben. Der Tumor ist nach WHO zu typisieren. Das Staging ist nach gültiger TNM-Klassifikation festzulegen, wobei bei Plattenepithelkarzinomen gleichzeitig ein Grading anzugeben ist.

Wie in der Qualitätssicherungsvereinbarung festgelegt ist, soll die Größe des zu untersuchenden Präparates und die Art der Entnahmetechnik dokumentiert werden (Abbildung 12).

Bei der Diagnosestellung eines malignen Tumors sind Angaben zur Schnittrandkontrolle zu machen. Sofern anwendbar, erfolgt eine mikrometrische Messung des Sicherheitsabstandes zu den Seiten und zur Tiefe. Bei sämtlichen malignen Tumoren ist ferner die mikrometrische Eindringtiefe auszumessen und anzugeben. Die lateralen und tiefen Schnittränder werden auf das Fehlen bzw. Vorhandensein von Tumorverbänden beurteilt (Residualtumor-(R-)Klassifikation).

Patientendaten: Hautkrebs-Screening: ja / nein Entnahmedatum: Klinische Fragestellung: Lokalisationsangabe: Entnahme: Exzisionsbiopsie / Probebiopsie Entnahmetechnik: Exzision / Stanzbiopsie / Shave-Biopsie / Curettage / Elektrokaustik / andere Eingangsdatum: Ausgangsdatum: Histologie-Nr.:
1) Angaben zur Gewebeaufarbeitung: Größe des Präparates Schnittrandkontrolle ja/nein ¹
2) Mikroskopischer Befund¹: Wachstumsmuster Differenzierungsgrad des Tumors zytomorphologische Charakteristika mikrometrische Messung der Eindringtiefe bei allen malignen Tumoren mikrometrische Messung des Sicherheitsabstands zu den Seiten und zur Tiefe, sofern anwendbar Angaben zu Ulzeration, beim Malignen Melanom zusätzlich Regression und ggf. Mitoserate Mikrometastasierung
3) Diagnose: Diagnose Angabe des Subtyps/Differenzierungsmuster ² Invasivität ¹ Angabe des ICD-Schlüssels ¹ UICC-Klassifizierung mit Angabe von pTNM und Grading ¹ , beim Malignen Melanom zusätzlich Clark-Level und Breslow-Index Gewebeentnahme in toto (ja/nein)
4) Fallkonferenz: nein / ja, Ergebnis¹:
Ggf. Kommentar: Bei Besonderheiten zusätzliche Empfehlungen für weitere Nachexzision, Diagnostik, etc. Hinweis, eine Kopie des Befundberichts dem ggf. überweisenden Hausarzt zu übermitteln
¹ keine Angabe bei benignen Hautveränderungen ² Angabe bei benignen Hautveränderungen, soweit möglich

Abbildung 12: Inhalte der ärztlichen Dokumentation von histopathologischen Untersuchungen

Quelle: Qualitätssicherungsvereinbarung Histopathologie Hautkrebs-Screening, Anlage 1 [433]

In der gültigen AJCC-Klassifikation des MM von 2009 geht die Bestimmung der maximalen Tumordicke nach Breslow (gemessen an der Unterseite des Stratum corneum bis zur tiefsten Tumorzelle), eine Ulzeration des Primärtumors (durch Melanomwachstum unterbrochene Epidermis) und bei MM unter 1 mm Tumordicke die Mitoserate [167] mit ein. Im Unterschied zur vorangegangenen Klassifikation ist die Bestimmung des Clark-Levels für die Einteilung nicht mehr relevant. Eine deutschsprachige Arbeitsgruppe hat hierzu detaillierte Empfehlungen zur Bestimmung der Mitoserate vorgelegt [439]. Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt anhand von Hämatoxylin-Eosin-Schnitten und die Beurteilung von 1 mm² oder bei dünnen MM von einer kleineren Tumorphäche ist ausreichend. Es werden lediglich Mitosen mit eindeutiger Lokalisation im Korium berücksichtigt und in ganzen Zahlen angegeben.

Der histopathologische Befund eines malignen Melanoms soll folgende Kriterien beinhalten:

- Angabe, ob die Exzisionsränder mikroskopisch tumorfrei sind,
- die Bestimmung der maximalen Tumordicke nach Breslow (gemessen an der Unterseite des Stratum corneum bis zur tiefsten Tumorzelle),
- die Ulzeration des Primärtumors (durch Melanomwachstum unterbrochene Epidermis),
- die Mitoserate bei Melanomen unter 1 mm Tumordicke,
- Angabe zu histopathologischer Besonderheiten wie z. B. vaskuläre Invasion und zu morphologischen Besonderheiten (z. B. desmoplastische Melanomanteile).

5.3.4. Qualitätssicherung

5.44.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Aspekte der Qualitätssicherung sind entsprechend der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur histopathologischen Untersuchung im Rahmen des Hautkrebs-Screenings [433] vom 12. August 2009 festgelegt.
	Konsensstärke: 100 %

C. Sander

Bei der Qualitätssicherungsvereinbarung Histopathologie Hautkrebs-Screening handelt es sich um eine bindende Handlungsanweisung. Diese wurde aufgrund der Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Früherkennung von Krebserkrankungen 2009 notwendig und festgelegt [371].

In dieser Vereinbarung ist neben der fachlichen Befähigung (Facharztbezeichnung Haut- und Geschlechtskrankheiten mit Zusatzbezeichnung Dermatohistologie, bzw. Facharztbezeichnung Pathologie) die apparative Ausstattung, wie Möglichkeiten zur Durchführung immunhistologischer Untersuchungen, Aufbewahren von formalinfixiertem Restgewebe für mindestens sechs Wochen, Aufbewahrung der Gewebelöcke für mindestens zwei Jahre, Aufbewahren der Schnitte und der schriftlichen Befunde für mindestens zehn Jahre, festgelegt [433].

Von Dermatohistologen wird der Nachweis der persönlich durchgeführten Befundung von mindestens 6.000 dermatohistologischen Präparaten gefordert, davon mindestens 1.000 innerhalb von 24 Monaten vor Antragstellung auf Genehmigung oder Nachweis

einer fachspezifischen dermatohistologischen Fortbildung im genannten Zeitraum. Diese wird durch acht Fortbildungspunkte oder durch eine vom Umfang her entsprechende KV-zertifizierte Fortbildung belegt [433].

Von Pathologen wird der Nachweis von 15.000 histopathologischen Präparaten gefordert, davon mindestens 1.000 innerhalb von 24 Monaten vor Antragstellung auf Genehmigung oder Nachweis einer fachspezifischen dermatohistologischen Fortbildung [433].

Weitere Punkte dieser Handlungsanweisung sind die ärztliche Dokumentation, die Durchführung von Fallkonferenzen, Auflagen für die Aufrechterhaltung der fachlichen Befähigung. Bei malignen Tumoren ist der ICD-Schlüssel anzugeben [433].

5.4. Arzt-Patienten-Kommunikation

5.4.1. Aufbau des Arzt-Patienten-Gesprächs vor dem Screening

5.45.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor dem Arzt-Patienten-Gespräch sollte dem Patienten ein Informationsblatt zur Hautkrebsfrüherkennung (Hautkrebs-Screening) ausgehändigt werden, das ohne Angst zu erzeugen in leichter Sprache über die Vor- und Nachteile der Früherkennung informiert. Die Inhalte sollten sich an die im Rahmen des Nationalen Krebsplans konsentrierte Checkliste <i>Empfohlene Inhalte einer Information über Früherkennungsmaßnahmen</i> halten [440]. Außerdem sollte auf die Möglichkeit hingewiesen werden, dass offene Fragen im anschließenden Arzt-Patienten-Gespräch geklärt werden können. Während des Arzt-Patienten-Gesprächs, das in einer ruhigen und ungestörten Atmosphäre stattfinden sollte, sollte die Checkliste ebenfalls als Leitfaden dienen. Schwerpunkte sollten dabei auf folgende Inhalte gelegt werden: • Ablauf des Hautkrebs-Screenings, • Vor- und Nachteile des Hautkrebs-Screenings, • primärpräventive Informationen, • persönliches Risikoprofil und die daraus resultierenden Konsequenzen (Risikokommunikation). Zwischen der Informierung und der Entscheidung sollte ein, den persönlichen Präferenzen des Patienten angemessener, Zeitraum liegen. Assistierende Berufsgruppen und ggf. Angehörige sollten in den Kommunikationsprozess einbezogen werden.
	Konsensstärke: 92 %

M. Anders

Das Arzt-Patienten¹-Gespräch ist wichtig, um dem potentiellen Teilnehmer Informationen über primäre und sekundäre Maßnahmen der Hautkrebsprävention zu vermitteln. Dadurch können Wissensdefizite und Unsicherheiten seitens des potentiellen Teilnehmers hinsichtlich Verhaltensweisen und Maßnahmen (bspw. Ganzkörperuntersuchung) reduziert werden. Zudem sollte dem potentiellen Teilnehmer die Möglichkeit gegeben werden, die Vor- und Nachteile in Verbindung mit seinen eigenen Präferenzen, Einstellungen und Fähigkeiten abzuwägen und eine „Informierte Entscheidung“ für oder gegen eine Maßnahme/Verhaltensweise zu treffen [440]. Welche Informationsinhalte diesbezüglich notwendig sind, haben die Mitglieder des Ziele-Papiers 1 im Rahmen des Nationalen Krebsplans erarbeitet. Diese sind in einer Checkliste zusammengefasst (siehe Kapitel 6.1.2). Sie dient als Grundlage für die Information von potenziellen Teilnehmern an Früherkennungsuntersuchungen. Es ist geplant, diese Checkliste in einem weiteren Schritt durch einen Kriterienkatalog zu ergänzen. Dieser Kriterienkatalog dient zur Überprüfung und Bewertung von

¹ *Patient* meint in diesem Zusammenhang einen „Besucher“ einer medizinischen Einrichtung bzw. einen (potentiellen) Teilnehmer des Hautkrebs-Screenings. Da der Begriff Arzt-Patient-Gespräch jedoch weitläufig gebräuchlich ist, wurde dieser beibehalten.

Informierungskonzepten (bspw. Broschüren, Faltblätter, verbale Kommunikationsprozesse) [440].

Im Arzt-Patienten-Gespräch sind die Präferenzen, Einstellungen, Fähigkeiten sowie das Vorwissen des potentiellen Teilnehmers zu berücksichtigen. Außerdem ist dem potentiellen Teilnehmer zu signalisieren, dass er jederzeit Fragen stellen kann.

Innerhalb des Arzt-Patienten-Gesprächs ist zudem eine erfolgreiche Risikokommunikation von Bedeutung, die dem potentiellen Teilnehmer sein individuelles Risiko sowie ggf. sein Risikoverhalten aufzeigt und beurteilen lässt. Die Erfassung der individuellen Risikofaktoren ist durch Eigen- und Familienanamnese sowie das klinisch erfassbare Bild zu bestimmen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass eine „positive“ Familienanamnese teilweise innerhalb der eigenen Familie und gegenüber Health Professionals ((Fach-)Berufe im Gesundheitswesen) nicht oder nur ungenügend kommuniziert wird. Das kann aus dem Grund geschehen, weil Health Professionals ihrerseits die Bedeutung dieses Risikofaktors nicht eindeutig und verständlich kommunizieren. Diese Ergebnisse legt eine qualitative Studie am Beispiel des malignen Melanoms dar, in der 22 Personen aus sieben Familien befragt wurden. In jeder Familie waren Personen an einem MM erkrankt (n=11). Sie wurden zur (Risiko-)Kommunikation innerhalb der Familie und gegenüber Health Professionals interviewt [441, 442].

Lediglich eine Untersuchung beschäftigt sich mit dem Erinnerungsvermögen von Rezipienten an mögliche Risiken nach einem Aufklärungsgespräch am Beispiel einer dermatologischen Operationsmethode (Mikrographische Chirurgie nach Mohs). Die Untersuchung zeigt, dass sich die allgemeine Erinnerung an Risiken 20 Minuten und eine Woche nach der Aufklärung nicht signifikant voneinander unterscheidet (Arithmetische Mittel an erinnerten Risiken: 2,65 (20 Minuten) vs. 2,44 (eine Woche – Differenz: 0,21). Schlussfolgernd kann angenommen werden, dass innerhalb eines Zeitraums von einer Woche die Wissensgrundlage, die für eine Entscheidung relevant ist, relativ stabil bleibt [443]. Jedoch lassen sich diese Ergebnisse nur bedingt auf die Früherkennung übertragen, da in der Studie die Probanden bereits Patienten sind, d. h. bereits eine Erkrankung vorliegt. Das erhöht die Notwendigkeit einer Entscheidungsfindung und priorisiert im Vergleich zu Gesunden die Bedeutung von Informationen anders.

Abschließend ist anzumerken, dass kommunikative Grundkenntnisse und Techniken zur ärztlichen Gesprächsführung, wie sie bspw. Von Schweickhardt und Fritzsche beschrieben werden, im Kontext des Arzt-Patienten-Gesprächs hilfreich sind um eine erfolgreiche Kommunikation zu gestalten [444].

Forschungsbedarf

- Klärung der Bedeutung des Zeitfaktors im Informations- und Entscheidungsprozess hinsichtlich der Abwägung der vorliegenden Fakten und des Erinnerungsvermögens.
 - o Studien, die das Wissen und andere Entscheidungsfaktoren über einen längeren Zeitraum nach einer Information mehrfach erfassen.
- Identifikation und Beschreibung von Prädiktoren, Moderatoren und Mediatoren, die auf die „Informierte Entscheidung“ wirken. In diesem Zusammenhang sind die Bereiche Information, Kontext und Medium zu beachten. U. a. ist die Frage zu klären, welche Kompetenzen und Inhalte notwendig sind, damit Health Professionals in die Lage versetzt werden, dem

potentiellen Teilnehmer eine „Informierte Entscheidung“ zu ermöglichen und wie die beschriebenen Inhalte zu vermitteln sind:

- Interventionsstudien, die untersuchen, welche unterschiedlichen Auswirkungen eine Informierungsintervention, die nach den Kriterien einer „Informierten Entscheidung“ entwickelt wurde, auf unterschiedliche Zielgruppen hat.
 - Interventionsstudien, die untersuchen, welche Auswirkungen unterschiedliche Informationskanäle und Mediatoren bei der Übermittlung einer Informierungsintervention, die nach den Kriterien einer „Informierten Entscheidung“ entwickelt wurde, haben.
 - Instrumentenentwicklungsstudie, die mögliche Dimensionen einer „Informierten Entscheidung“ erfasst und deren Validität hinsichtlich dieser beschreibt, um vorhandene bzw. neue Instrumente zur Quantifizierung einer „Informierten Entscheidung“ zu überprüfen bzw. zu entwickeln.
 - Interventionsstudien, die Fortbildungen, welche die Kriterien der „Informierten Entscheidung“ bezüglich der Informierung von potentiellen Teilnehmern vermitteln sollen, an Health Professionals kontrolliert untersuchen.
- (Empirische) Überprüfung der Checkliste bspw. durch die Entwicklung von Kriterienkatalogen innerhalb von Validierungsstudien.
 - Risikokommunikation innerhalb von (Hautkrebs-)Früherkennungsmaßnahmen. Interventionsstudien, in denen verschiedene Arten der Risikokommunikation und deren Auswirkungen auf den Entscheidungsprozess bzw. auf eine informierte Entscheidungsfindung kontrolliert untersucht werden.

5.4.2. Aufbau des Arzt-Patienten-Gesprächs nach dem Screening

5.4.2.1. Aufbau des Gesprächs, wenn kein Verdacht auf Hautkrebs besteht

5.46.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein negatives Untersuchungsergebnis soll dem Patienten direkt im Anschluss an das Hautkrebs-Screening durch den Arzt, der die Früherkennung durchführte, persönlich in einem Gespräch mitgeteilt werden. Es soll darauf hingewiesen werden, dass das Ergebnis der Untersuchung den aktuellen Status darstellt. Zudem sollen dem Patienten seine individuellen Risikofaktoren erläutert und er soll zu primärpräventivem Verhalten und zur Selbstbeobachtung motiviert werden. Der Patient soll darüber informiert werden, dass er sich bei Unsicherheiten hinsichtlich des selbst erhobenen Hautbefundes jederzeit erneut beim Arzt vorstellen kann.
	Konsensstärke: 100 %

A. Rogge

Auch wenn die Ergebnisse der Studie von Karri et al. (2009) keinen Unterschied in der Präferenz von schriftlicher Befundmitteilung und face-to-face Aufklärung belegen, wird die Mitteilung eines negativen Befundes in einem persönlichen Gespräch empfohlen. So kann der Patient gleichzeitig über Risikofaktoren und Risikoverhalten aufgeklärt werden und der Arzt kann auf Fragen des Patienten besser eingehen [445].

5.4.2.2. Aufbau des Gesprächs, wenn Verdacht auf Hautkrebs besteht

5.47.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Verdacht auf Hautkrebs soll dem Patienten direkt im Anschluss an die Untersuchung durch den Arzt, der die Früherkennung durchführte, persönlich in einem Gespräch mitgeteilt werden. <u>Hausarzt (hausärztlich tätige Fachärzte für Allgemeinmedizin, Internisten, praktische Ärzte und Ärzte ohne Gebietsbezeichnung):</u> Nach Verdachtsmitteilung soll das weitere Procedere, inklusive einer Überweisung zum Dermatologen zur weiteren Abklärung, erklärt werden. <u>Dermatologe:</u> Die weitere Abklärungsdiagnostik des klinischen Verdachts soll kommuniziert und erklärt werden. Der Patient soll informiert werden, dass die Befundmitteilung in einem persönlichen Gespräch erfolgen wird und er die Möglichkeit habe, eine Person seines Vertrauens in dieses Gespräch mit einzubeziehen. Der Patient soll nach Ressourcen für die psychische Unterstützung während der Wartezeit befragt und zur Selbstfürsorge angeregt werden. Das ausführliche Gespräch soll nach Eingang des histologischen Befundes erfolgen. Eine Auskunft über Ausschluss oder Nachweis von Hautkrebs (nach histologischer Sicherung des Befundes) soll nicht am Telefon erfolgen.
	Konsensstärke: 92 %

A. Rogge

Obwohl sich bereits bei der Äußerung eines Verdachts auf Hautkrebs viele Patienten ein ausführliches Gespräch wünschen, ist dafür meist bei laufendem Praxisbetrieb nicht genügend Zeit und Ruhe vorhanden. Aus diesem Grund wird empfohlen, das ausführliche Gespräch nach dem Eingang des histologischen Befundes durchzuführen [446].

Im Gespräch ist es notwendig, auf Ängste des Patienten einzugehen, ihn aber zugleich auch auf die Möglichkeit einer positiven Krebsdiagnose vorzubereiten.

Zudem wird darauf hingewiesen, dass die Mitteilung der Diagnose persönlich in einem face-to-face Gespräch erfolgt und der Patient die Möglichkeit hat, einen Angehörigen zu diesem Gespräch mitzubringen [446].

Da die meisten Patienten die Zeit bis zur Diagnosemitteilung als sehr belastend beschreiben [447], werden dem Patienten Anregungen zur psychischen Stabilisierung mitgegeben.

5.4.3. Aufbau des Arzt-Patienten-Gesprächs zur Befundmitteilung

5.48.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Zeitraum zwischen den Maßnahmen zur Diagnosesicherung und der Mitteilung der Diagnose soll so kurz wie möglich gehalten werden. <u>Ausschluss Hautkrebs:</u> dem Patienten soll der histologische Ausschluss von Hautkrebs mitgeteilt werden. Zudem sollen dem Patienten seine individuellen Risikofaktoren erläutert und er soll zu primärpräventivem Verhalten und zur Selbstbeobachtung motiviert werden. Der Patient soll darüber informiert werden, dass er sich bei Unsicherheiten hinsichtlich des selbst erhobenen Hautbefundes jederzeit erneut beim Arzt vorstellen kann. <u>Bestätigung Hautkrebs:</u> Der Befund Hautkrebs soll dem Patienten detailliert mit Diagnose und Grading in einem persönlichen (face-to-face) Gespräch mitgeteilt werden. Die nach dem momentanen Stand der Wissenschaft bestehenden diagnostischen und therapeutischen Schritte sollen dem Patienten in mehreren Sitzungen in verständlicher Weise übermittelt werden.
	Konsensstärke: 100 %

A. Rogge, C. Schwarz

Das Überbringen einer schlechten Nachricht, wie die Diagnose Hautkrebs, löst bei vielen Patienten Angst aus. Aus diesem Grund soll das Mitteilen der Diagnose in einer ruhigen Umgebung, in einer verständlichen Ausdrucksweise und in einem angemessenen zeitlichen Rahmen erfolgen. Das Gespräch soll auf den Patienten und seine intellektuellen Fähigkeiten und Präferenzen zugeschnitten sein. Dabei wird die Erkenntnis berücksichtigt, dass meist nur wenige Informationen auf einmal aufgenommen werden können. Es werden nur so wenige Informationen gegeben, wie mit dem Informationsbedarf der Patienten vereinbar ist. Es wird sensibel darauf geachtet, dass nur so weit aufgeklärt wird, wie die Patienten signalisieren, dass sie dies aufnehmen und verarbeiten können [446]. Zudem ist die emotionale Unterstützung des Patienten sinnvoll. Im Vorfeld ist dem Patienten anzubieten, dass er eine vertraute Person mit in das Gespräch einbeziehen kann; dies wird insbesondere von verheirateten Personen gewünscht. Die Anwesenheit weiterer Angehöriger von Gesundheitsberufen wird weitgehend als unangenehm empfunden [447].

Um eine Perspektive zu geben, kann es je nach Präferenz des Patienten notwendig sein, Themen wie verbleibende Lebenserwartung, Auswirkungen der Erkrankung auf das tägliche Leben und/oder Behandlungsoptionen direkt anzuschließen. Für die Prognose ist eine fundierte Informationsquelle zu wählen. Zudem präferieren Patienten ein kurzes Informationsblatt mit den am wichtigsten und häufigsten gestellten Fragen, sowie Hinweise auf weitere Unterstützungsangebote.

Die oben genannten Empfehlungen für das Aufklärungsgespräch lehnen sich an eine Standardpublikation zur Überbringung von schwerwiegenden Diagnosen an [448].

Allgemeine Ziele des Aufklärungsgesprächs sind, den Patienten Informationen verständlich zu vermitteln, psychosoziale Unterstützung des Patienten zu gewährleisten und gemeinsam mit dem Patienten Handlungsstrategien zu entwerfen. Das Gespräch kann in sechs Schritte nach Baile et al. (2000) unterteilt werden:

Zu Beginn sind eine angemessene Atmosphäre zu schaffen und wichtige Personen zu involvieren (z. B. Partner). Anschließend erfolgt eine Eruiierung der Patienteneinstellung und Abklärung des Informationsstandes über die bisherige Diagnostik. Nach der Einholung der Erlaubnis zur Befundmitteilung erfolgt diese in adäquater Sprache (keine Fachbegriffe) und indem nicht zu viele Informationen auf einmal mitgeteilt werden. Das Verständnis der Befund- und Informationsmitteilung wird regelmäßig im Gespräch überprüft. Nach der Mitteilung des Befundes ist es sinnvoll, auf die Gefühle des Patienten einzugehen, die Reaktionen zu identifizieren und diese anerkennend zu bestätigen. Am Ende wird die weitere Planung besprochen [448]. Die Patienten werden ermutigt, selbst weitere Fragen zu stellen [446]. Vor Allem wird am Ende des Gespräches nachgefragt, ob Fragen unbeantwortet geblieben sind. Auch wird dem Patienten die Möglichkeit angeboten, psychosoziale Unterstützung durch die Krebsberatungsstellen oder Selbsthilfegruppen in Anspruch zu nehmen [446].

Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht dahingehend, wie lange Patienten durchschnittlich auf die Mitteilung einer gesicherten Diagnose warten. Dies kann durch die retrospektive Erhebung von Daten aus Patientenakten, zusammengetragen durch Personal innerhalb der ärztlichen Praxis, um den Datenschutz gewährleisten zu können, erhoben werden. Die Qualität des Patientengesprächs sollte ebenfalls erfasst werden, was sich jedoch aufgrund der sensiblen Situation als schwierig erweisen dürfte. Qualitative und quantitative Interviews mit betroffenen Patienten können dabei eine Rolle spielen.

5.5. Implementierung und Qualitätssicherung des Hautkrebs-Screenings

5.5.1. Aus-, Fort- und Weiterbildung

5.5.1.1. Einleitung

Auch wenn sich aus einigen der Leitlinienempfehlungen dieses Kapitels kein direkter Forschungsbedarf ableiten lässt, sollte die Implementierung des Hautkrebs-Screenings insgesamt und seine Qualitätssicherung wissenschaftlich begleitet bzw. mit wissenschaftlichen Methoden weiterentwickelt werden. Im Zuge der Implementation des Hautkrebs-Screenings sollte das Erreichen seiner grundlegenden Ziele (Mortalitäts- oder Morbiditätsreduktion) neben der reinen Prozessqualität mit überprüft werden. Hierzu sind geeignete Konzepte einer begleitenden Evaluation zu entwickeln. Die im Rahmen der Qualitätssicherung erhobenen Daten sollten für wissenschaftliche Zwecke nutzbar sein, um sich neu ergebenden Forschungsbedarf im Bereich des Hautkrebs-Screenings schnell und ohne erneute Datenerfassung angehen zu können. Die für die Qualitätssicherung eingesetzten Qualitätsindikatoren für Struktur- und Prozessqualität und deren Referenzwerte sollten mit evidenzbasierten Methoden untersucht und abgesichert werden, ggf. sind neue Qualitätsindikatoren zu entwickeln. Für die Ergebnisdarstellung der Qualitätssicherung sind geeignete Adjustierungen zu ermitteln, die den unterschiedlichen Risikokonstellationen für Hautkrebs Rechnung tragen. Hinsichtlich der Schulung bzw. des Trainings von Hausärzten und Dermatologen, sind viele Fragen noch offen (z. B. Wirksamkeit, Nachhaltigkeit, Wiederholungsfrequenz). Solche Punkte sollten im Rahmen des laufenden Screenings weiter beforscht werden.

5.5.1.2. Fachliche Voraussetzungen

5.49.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein Hautkrebs-Screening soll nur von approbierten Ärzten durchgeführt werden, die eine mehrstündige, anerkannte Fortbildung zur Durchführung eines Hautkrebs-Screenings erfolgreich absolviert haben.
	Konsensstärke: 100 %

B. Löpker, M. Anders

In Deutschland gibt es rund 3.400 Dermatologen, die sich im Berufsalltag mit der Abklärung, Behandlung und Betreuung von Patienten mit nichtinfektiösen und infektiösen Erkrankungen der Haut sowie mit gut- und bösartigen Hauttumoren befassen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat zur Sicherung eines flächendeckenden bevölkerungsbezogenen Hautkrebs-Screenings für die Durchführung die Hausärzte (hausärztlich tätige Fachärzte für Allgemeinmedizin, Fachärzte für Innere Medizin, praktische Ärzte, Ärzte ohne Gebietsbezeichnung) und die Dermatologen berücksichtigt sowie ein zweistufiges Hautkrebs-Screening definiert.

Unabhängig von diesen gesetzlichen Vorgaben haben sowohl Urologen als auch Gynäkologen gewachsene Erfahrungen bei Früherkennungs- und Screeningmaßnahmen. Das bietet die Möglichkeit, bei ihren fachspezifischen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen die Hautkrebsprävention mit zu berücksichtigen. Es ist zu erwarten, dass es Frauen beim Besuch ihres Gynäkologen leichter fallen

würde, die komplette Haut – gerade auch im Intimbereich – sorgfältig untersuchen zu lassen. Ähnliches gilt auch für den Urologen. Zudem zeigt das Pilotprojekt des deutschen Hautkrebs-Screenings (SCREEN), durchgeführt von 2003 bis 2004 in Schleswig-Holstein, dass die Ausgestaltung eines bevölkerungsbezogenen Hautkrebs-Screenings mithilfe frauenärztlicher Unterstützung sinnvoll ist [188, 449].

Ebenfalls zeigt SCREEN, dass die Erweiterung der ärztlichen Kompetenzen durch eine systematisch entwickelte und qualitätsgesicherte Fortbildung hilfreich ist, um den Anforderungen, die ein Hautkrebs-Screening an Ärzte stellt, Rechnung zu tragen. Zu diesen Anforderungen zählen beispielsweise die Interpretation und Vermittlung von Sensitivität und Spezifität des Screening-Tests, kommunikative Fähigkeiten (bspw. Shared-Decision-Making) und die standardisierte Durchführung der Screening-Untersuchung [449].

Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht dahingehend, dass zwar Untersuchungen vorliegen, die Fortbildungen und Schulungen auf ihre Wirkung (Wissenszuwachs, diagnostische Genauigkeit etc.) evaluieren, jedoch fehlen Studien, die die fachberuflichen Voraussetzungen, die zur Beratung und Durchführung eines Hautkrebs-Screenings erforderlich sind, analysieren. Dazu wäre es notwendig eine Untersuchung durchzuführen, in der die unterschiedlichen fachärztlichen Qualifikationsprofile hinsichtlich ihrer Auswirkung auf epidemiologischer Kennzahlen (Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert etc.) bezogen auf den Screening-Test sowie hinsichtlich kommunikativer Fähigkeiten verglichen werden. So können in einem weiteren Schritt die fachlichen Voraussetzung, die zur qualitätsgesicherten Durchführung eines Hautkrebs-Screenings notwendig sind, weitergehend identifiziert und auf ein Kompetenzprofil eingegrenzt werden

5.50.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine beratende Ansprache und/oder eine weiterführende Beratung zu einem Hautkrebs-Screening kann von nicht ärztlich tätigen Health Professionals (medizinische Fachangestellte, Pflegeberufe, andere Fachberufe des Gesundheitswesens) angeboten und durchgeführt werden. Voraussetzung dafür sind: • eine entsprechende abgeschlossene Berufsausbildung und • eine erfolgreich absolvierte mehrstündige anerkannte Fortbildung zur Beratung im Rahmen des Hautkrebs-Screenings.
	Konsensstärke: 100 %

B. Löpker, M. Anders

Die persönliche Kommunikation, also das direkte Gespräch zwischen Arzt und Bürger, spielt bei Gesundheitsthemen eine bedeutende Rolle. Im Pilotprojekt des deutschen Hautkrebs-Screenings (SCREEN) wurde in diesem Zusammenhang auch die besondere Bedeutung der Medizinischen Fachangestellten (MFA) deutlich. Diese sprachen die potentiellen Teilnehmer nahezu doppelt so häufig im Vergleich zu Ärzten auf deren Bereitschaft an, sich zum Hautkrebs-Screening beraten zu lassen. Vor allem für die Förderung der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Krebsfrüherkennungsmaßnahme ist die direkte Ansprache und Beratung entscheidend (siehe auch Kapitel 6.1) [449]. Dazu haben im Praxisalltag MFAs vielfach einen

direkteren Zugang zu potentiellen Teilnehmern; eine Beratung ist hier ohne Zugangsschwelle möglich. Die Rolle von MFAs und anderen Health Professionals allgemein und ihr Potenzial für die Prävention sollen zudem durch die Teilnahme an einer Fortbildung, welche Kompetenzen im Zusammenhang mit der Beratung zur Hautkrebsfrüherkennung vermittelt, optimiert werden.

Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht hinsichtlich der formativen Evaluation (siehe Kapitel 6.1) bezüglich Fortbildungen und Fortbildungsprogrammen zu einem Hautkrebs-Screening für Health Professionals, die nicht ärztlich tätig sind. Die Ergebnisse hieraus können Aufschluss dazu geben, wie edukative Maßnahmen für diese Berufsgruppen konzipiert, angeboten und summativ evaluiert werden müssen.

5.5.1.3. Schaffung der fachlichen Voraussetzungen

5.51.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Fortbildungen/Fortbildungsprogramme des Hautkrebs-Screenings für Ärzte und andere Health Professionals (medizinische Fachangestellte, Pflegeberufe, andere Fachberufe des Gesundheitswesens) sollen flächendeckend angeboten und durch zertifizierte Trainer durchgeführt werden.
	Konsensstärke: 89 %

M. Anders, B. Löpker

Eine wichtige Voraussetzung für die Durchführung eines Hautkrebs-Screenings in der Praxis ist die qualitätsgesicherte Schulung der Ärzte und anderer Health Professionals, damit sie ihrer besonderen Rolle in der Prävention von Krankheiten gerecht werden.

Deutschland hat mit dem Hautkrebs-Screening weltweit als erstes Land eine flächendeckend organisierte, standardisierte Krebsfrüherkennungsuntersuchung der Haut eingeführt. Zur Teilnahme an diesem Hautkrebs-Screening benötigen Ärzte einen Nachweis der erfolgreichen Teilnahme an einem von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung anerkannten achttündigen Fortbildungsprogramms. Unter der Leitung des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung wurde zunächst ein Trainerprogramm durchgeführt: Ausgebildet wurden 132 dermatologische und 151 hausärztliche Trainer, die wiederum Fortbildungen durchgeführt haben bzw. durchführen. Nach eigenen Angaben der Kassenärztlichen Vereinigungen hatten sich bis Ende 2012 rund 44.000 Ärzte (Hausärzte und Dermatologen) für die Durchführung des Hautkrebscreenings qualifiziert und 597 Pathologen bzw. Dermatohistopathologen entsprechen den geforderten Qualitätsansprüchen.

Inhalte der Fortbildungsveranstaltung sind unter anderem:

- Häufigkeit von Hautkrebs,
- Ätiologie von Hautkrebs, Risikofaktoren und -gruppen,
- Krankheitsbilder,
- gesetzliches Programm zur Krebsfrüherkennung, Gesundheitsuntersuchung, frühzeitige Sensibilisierung des Patienten,
- potenzieller Nutzen und Schaden von Früherkennungsmaßnahmen, Kriterien zur Beurteilung von Früherkennungsmaßnahmen,
- Maßnahmen zur Ansprache der Versicherten,

- gezielte Anamnese,
- visuelle standardisierte Ganzkörperinspektion,
- praktische Übung zur Ganzkörperinspektion am Probanden und zeitgleich Befundmitteilung mit diesbezüglicher Beratung,
- Vorstellung und Diskussion von Fallbeispielen,
- Dokumentationsmaßnahmen,
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Das Schulungskonzept der Ärzte und MFAs während des Pilotprojekts des deutschen Hautkrebs-Screenings (SCREEN) in Schleswig-Holstein hat entscheidend an der großen Zahl der Untersuchungen auf Hautkrebs und der Steigerung der (informierten) Inanspruchnahme anderer Krebsfrüherkennungsuntersuchungen beigetragen. Die Schulung wurde insgesamt von den Ärzten gut angenommen; unter Dermatologen konnte eine Beteiligung von 98 % und unter den anderen berechtigten Fachdisziplinen eine Beteiligung von 64 % erreicht werden [188, 449]. Außerdem wurde den MFAs eine ihrer beruflichen Qualifikation und ihres Arbeitsbereiches angepasste Fortbildung angeboten, an der ebenfalls eine rege Teilnahme zu verzeichnen war. Es hat sich gezeigt, dass dieses Schulungskonzept praktikabel ist und zu einem Zuwachs an Wissen bei Health Professionals führt [449].

Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht dahingehend, dass mithilfe einer Ist-Analyse geklärt werden muss, ob flächendeckende Fortbildungsangebote für die einzelnen Professionen bestehen und ob diese bei der Zielgruppe bekannt sind. Zudem ist in einer Soll-Analyse festzulegen, welche Ziele diesbezüglich zu erreichen sind. Ggf. ist ein Konzept zu entwickeln, damit Defizite bei einer Inkongruenz von Ist und Soll beseitigt werden können. Schließlich sind Effekte, die Effektivität und die Effizienz der bestehenden Fortbildungsangebote zu evaluieren.

5.5.1.4. Inhalte des Curriculums

5.52.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein Fortbildungsangebot zu einem Hautkrebs-Screening für Ärzte oder andere Health Professionals (medizinische Fachangestellte, Pflegeberufe, andere Fachberufe des Gesundheitswesens) soll Wissen und Methoden auf theoretischer und praktischer Ebene vermitteln. Dazu sollen folgende Inhalte in einem Curriculum berücksichtigt werden: • Epidemiologie Hautkrebs (MM, NMSC), • Ätiologie, Risikofaktoren und -gruppen, • Krankheitsbilder (MM, NMSC), • Definition Prävention (Primär-, Sekundär-, Tertiärprävention), • Krebsfrüherkennung als Screeningmaßnahme, • Gesetzliche Rahmenbedingungen, • Nutzen und Schaden von Früherkennungsmaßnahmen/Screeningprogrammen, • Kriterien zur Beurteilung von Früherkennungsmaßnahmen, • Kenngrößen eines Screeningtests, • Hautkrebs-Screening, • Maßnahmen zur Ansprache von potentiellen Teilnehmern, • Anforderungen an die Beratung hinsichtlich der Informierten Entscheidung im Kontext eines Hautkrebs-Screening, • Screeningtest: standardisierte Ganzkörperuntersuchung, • gezielte Anamnese, • Befundmitteilung und Beratung, • Qualitätssicherung Pathologie (histopathologische Differenzialdiagnosen), • Qualitätsanforderung Histopathologie, • Histopathologische Abbildungen, • der histopathologische Bericht (Vollständigkeit, Bedeutung der Inhalte), • Überweisung, • Dokumentation, • Abrechnung, • Meldung an die Krebsregister, • Interdisziplinäre Zusammenarbeit, • Grundlagen der Kommunikation, • Kommunikation zwischen Hausarzt und Dermatologe, Dermatologe und Pathologe, Arzt und Patienten, • Kommunikationswerkzeuge zur ärztlichen Gesprächsführung.
	Konsensstärke: 92 %

Unter der koordinatorischen Leitung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP) e.V. wurde mit der Kommission Hautkrebsscreening Deutschland, die sich aus der ADP, der DDG, dem BvDD, der ADO, der DGDC und der ADH zusammensetzt, in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Hausärzterverband, dem Institut für hausärztliche Fortbildung (IhF) und der DEGAM ein Fortbildungsprogramm zur Einführung des Hautkrebsscreenings entwickelt und über den Deutschen Ärzte-Verlag herausgegeben, dessen Inhalte hier dargestellt sind [450]. Dieses Programm ist von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung als inhaltlich übereinstimmend mit der Krebsfrüherkennungsrichtlinie bewertet worden [371]. Es wurden Inhalte aus dem

Fortbildungsprogramm übernommen, welches innerhalb des Pilotprojektes des deutschen Hautkrebs-Screenings (SCREEN) erfolgreich durchgeführt wurde

5.53.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Curricula für die Aus-, Fort- und Weiterbildung von Ärzten oder anderen Health Professionals (medizinische Fachangestellte, Pflegeberufe, andere Fachberufe des Gesundheitswesens) in der Primärversorgung können bezüglich der primären und sekundären Prävention von Hautkrebs folgende Themenbereiche beinhalten: • Epidemiologie, • Diagnostik inklusive Dermatoskopie und klinischer Algorithmen, gestützt auf fotografischen Aufnahmen von Hautläsionen, • Beratung (primär- und sekundärpräventive), • Kommunikation, • Behandlung. Dabei können Curricula in eine oder mehrere Interventionseinheiten gegliedert sein und folgende didaktische Mittel und Bedingungen integrieren: Präsenzveranstaltung, web-basiert, interaktiv, multimedial, Rollenspiel, theoretisch und/oder praktisch vermittelt.
Level of Evidence 1-	Primärstudien: [392, 401, 451-461]
	Konsensstärke: 100 %

M. Anders

Innerhalb einer systematischen Literaturrecherche wurden 20 Publikationen, die sich mit 13 unterschiedlichen Edukationsprogrammen für Health Professionals zur Hautkrebsfrüherkennung beschäftigen, ermittelt. Zusätzlich zu den Angaben, die in den jeweiligen Veröffentlichungen enthalten sind, lieferten 12 der Originalautoren weitere Angaben zu den einzelnen Analysen. Die zusammengestellten Informationen geben Auskunft zu Aspekten aus den Bereichen Curriculum (fachlicher Inhalt), Formen der Schulung und den jeweils gemessenen Outcomes (Evaluation). Innerhalb der einzelnen Schulungen wurden Curricula zu den Themenfeldern Diagnostik (in 92 % der Studien), Epidemiologie (97 %), Behandlung (62 %), Algorithmen (46 %) und zur Dermatoskopie (15 %) entwickelt bzw. adaptiert, implementiert und abschließend evaluiert. Die Inhalte wurden in unterschiedlichen Formen und mit verschiedenen didaktischen Mitteln vermittelt: als Präsenzveranstaltung (in 69 % der Studien), interaktiv (46 %), multimedial (23 %) oder web-basiert (15 %); mit einer Interventionseinheit (23 %), mit zwei (46 %), mit mehr als zwei Interventionseinheiten (30 %). 18 von 20 Studien zeigen eine signifikante Verbesserung der jeweils gemessenen Outcomes durch die Intervention. Im Detail werden die Endpunkte Wissen, Kompetenzen und Fertigkeiten, Vertrauen in die Diagnose-, Behandlungs- und Beratungsfähigkeiten und der Anteil an korrekten Diagnosestellungen erhöht bzw. gestärkt [457].

In einer weiteren Untersuchung, in der Ergebnisse von 17 Allgemeinmedizinerinnen ausgewertet wurden und deren Intervention aus einer Präsenzveranstaltung und einer Broschüre mit 40 diagnostischen Bildern bestand, verbessert sich die Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Erkennung verschiedener Hautläsionen. Im Detail erhöht sich

die Sensitivität für maligne Läsionen von 63 % auf 76 % (beim malignen Melanom von 65 % auf 81 %) und für Borderline-Läsionen von 55 % auf 62 % signifikant. Zusätzlich wurde eine Gruppe, bestehend aus sechs Dermatologen, befragt. Diesbezüglich kann festgestellt werden, dass auch nach der Schulung der Allgemeinmediziner der Anteil der korrekt gestellten Diagnosen unter Dermatologen häufig höher ist (Bspw. seborrhoische Keratose: Dermatologen (100 %), Allgemeinmediziner (54 %)) [451]. 27 Medizinstudenten mit (n=20) und ohne (n=7) Vorkenntnissen in Dermatologie, die die gleiche Schulung absolviert haben, zeigen ebenfalls eine signifikante Steigerung an korrekten Diagnosen. Bei dieser Evaluation zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne Vorkenntnisse [453].

Nach einer einstündigen Schulung hinsichtlich der klinischen und dermatoskopischen Beurteilung von Hautläsionen mithilfe von 20 Paar fotografischer Aufnahmen (jeweils klinisch und dermatoskopisch), zeigt sich in der Evaluation, dass das Vertrauen in die gestellte Diagnose bei den Probanden (19 Ärzte in Facharztausbildung zum Dermatologen) durch die dermatoskopische Darstellung von malignen und benignen Läsionen im Vergleich zur klinischen Untersuchung signifikant erhöht werden konnte. Ausgenommen war die Gruppe der dysplastischen Hautläsionen, in der keine signifikante Veränderung festgestellt werden konnte. Ebenfalls kann an den Ergebnissen abgelesen werden, dass sich nach der Schulung die Beurteilung in Richtung der jeweiligen korrekten Diagnose signifikant verschiebt (für maligne und benigne Hautläsionen). Auch hier hat sich das Ergebnis in der Gruppe der dysplastischen Hautläsionen nicht signifikant verändert. Bei Aufnahmen, die zuvor bereits als klinisch eindeutig zu diagnostizieren eingestuft wurden, zeigt sich nach der Intervention keine signifikante Verbesserung durch die dermatoskopische Darstellung [452]. Anzumerken ist, dass die Analyse keine Angaben zu einer möglichen Kontrollgruppe macht.

Die Bestimmung von Diagnose und Erarbeitung eines Plans zur weiterführenden Diagnostik bzw. Therapie auf Basis von 36 Bildern im Rahmen eines web-basierten Tutoriums erhöht in der Interventionsgruppe nach der Schulung den Anteil an korrekten Diagnosen bei einigen Hautläsionen signifikant. In der Kontrollgruppe (ohne Schulung) sind keine signifikanten Veränderungen festzustellen. An der Untersuchung haben 71 Ärzte teilgenommen (Interventionsgruppe: n=39; Kontrollgruppe: n=32), von denen aber nur 46 Ärzte (Interventionsgruppe: n=27; Kontrollgruppe: n=19) bis zum Ende der Studie dabeiblieben [455].

In einer einwöchigen Intervention wurden 32 Pflegepersonen zu den Themenfeldern Clinical Decision Making, Epidemiologie, Risiko-Assessment, Diagnostik, Prävention, Symptome und Behandlung im Rahmen der Hautkrebsfrüherkennung geschult (24 Stunden Theorie, 20 Stunden Praxis). Unter anderem wurden dazu Fallanalysen und fotografische Aufnahmen von Hautläsionen verwendet. Zusätzlich zur Theorie wurde eine praktische Schulung im klinischen Setting durchgeführt. Erhebungen zu den Outcomes (allgemeines Wissen, Wissen bezüglich Prävention, Kompetenzen hinsichtlich Hautkrebsfrüherkennung) fanden vor der Schulung, nach der Schulung und drei Monate nach Beginn der Schulung statt. Es konnte festgestellt werden, dass sich die Wissens- und Kompetenzparameter signifikant erhöhen, außerdem steigt das Selbstvertrauen der Teilnehmer bezüglich der Durchführung und Beratung zur Hautkrebsfrüherkennung. Insgesamt bleiben die Werte im weiteren Zeitverlauf stabil. Ebenfalls zeigten sich signifikante Unterschiede in allen Merkmalen im Hinblick auf die Ergebnisse der Kontrollgruppe, die aus 87 Pflegepersonen bestand [458]. Anzumerken ist, dass die Ergebnisse nicht vollständig auf Deutschland übertragen werden können,

da sich das Berufsbild der Pflegepersonen in den USA von dem des Gesundheits- und Krankenpflegers in Deutschland deutlich unterscheidet.

In einer zweistündigen Intervention wurden Health Professionals (Ärzte, Pflegepersonal, medizinische Assistenten) zu den Themen Epidemiologie, Symptome, Diagnose, Prävention und Beratungskonzepte im Zusammenhang der Hautkrebsfrüherkennung geschult. Bestandteile waren ein Präsenzvortrag, Rollenspiele und zusätzliches Informationsmaterial (Diagnose-Algorithmen, allgemeine Broschüre, wissenschaftliche Artikel). In der Nachbefragung (insgesamt 23 Evaluationsteilnehmer) erhöhte sich die allgemeine Zustimmung zur Früherkennung von Hautkrebs signifikant. Ebenso die Zustimmung zu den Aussagen: „Hautkrebsfrüherkennung ist effektiv“, „dem Patienten sollte das Angebot an der Hautkrebsfrüherkennung teilzunehmen gemacht werden“ und „Hautkrebsfrüherkennung reduziert die Mortalität und Morbidität“. Auch die allgemeine Einstellung gegenüber der Wichtigkeit der Hautkrebsberatung erhöht sich signifikant. Ebenso kann ein signifikanter Anstieg bezüglich der selbstberichteten Durchführung präventiver und krebsfrüherkennender Maßnahmen beobachtet werden (Durchführung der Ganzkörperinspektion, Frage nach sonnenschützendem Verhalten, Beratung zum Hautkrebsrisiko, Bereitstellung von Informationsmaterial). Außerdem weitet sich die Durchführung von präventiven und hautkrebsfrüherkennenden Maßnahmen sowie der Ganzkörperinspektion von Risikopatienten in Richtung aller Patienten signifikant aus. Gleichfalls erhöhen sich die Gesprächslänge zu diesem Themengebiet und auch der Gebrauch von Sonnenschutzmitteln der Health Professionals selbst. Weiter kann berichtet werden, dass sich der Anteil an korrekten Diagnosen von 46 % auf 64 % und die Erkennung verdächtiger Hautläsionen von 61 % auf 71 % signifikant erhöht. Weitere signifikante Anstiege sind im angemessenen Umgang mit Verunsicherung seitens des Patienten (von 49 % auf 70 %) und im Wissen über Hautkrebsfrüherkennung (von 68 % auf 74 %) zu verzeichnen. Die Fähigkeit, dem Patienten präventive Angebote zu unterbreiten, ist ebenfalls signifikant gestiegen. Zusätzlich zu diesen Erhebungen (vor und einen Monat nach der Schulung) wurden Patienten (n=285) in den Einrichtungen, in denen die teilnehmenden Health Professionals tätig waren, telefonisch befragt. Insgesamt haben sich präventive Aktivitäten zwischen den beiden Befragungen erhöht. Signifikante Steigerungen, die in diesem Zusammenhang relevant sind, sind die Frage der Ärzte nach der Selbstuntersuchung, der Solariennutzung, dem Sonnenschutzmittelgebrauch, schweren Sonnenbränden sowie die Beratung hinsichtlich des Sonnenschutzes, der Selbstuntersuchung und des persönlichen Risikos. Weiterhin werden Fragen des Patienten zur Hautkrebsfrüherkennung häufiger beantwortet und häufiger Informationsmaterial bereitgestellt [459, 460].

Dolev et al. untersuchten mit Hilfe von 252 Medizinstudenten, die randomisiert zwei Gruppen zugewiesen und zu drei Zeitpunkten befragt wurden, die Wirkung einer Intervention, die aus der Kombination einer web-basierten Schulung zur Diagnose von Hautläsionen und einer praktischen Ausbildung in einer dermatologischen klinischen Abteilung bestand. Die web-basierte Schulung bestand aus 17 Lerneinheiten zur Diagnose und ggf. Behandlung von pigmentierten und nicht-pigmentierten Hautläsionen (malignes Melanom, nicht-melanozytärer Hautkrebs, Muttermal und andere benigne Hautläsionen). Die Lerneinheiten enthielten 85 klinische Fälle mit fotografischen Aufnahmen und Lerntexten, in denen visuelle Merkmale zur Beurteilung von Hautläsionen diskutiert wurden. In den praktischen Teil eingeschlossen waren folgende Bereiche: allgemeine Dermatologie, pädiatrische Dermatologie, dermatologische Chirurgie zuzüglich Lehrveranstaltungen, Fallbesprechungen und die Bearbeitung einschlägiger Literatur. Gruppe I absolvierte zuerst die web-basierte Schulung, dann das Praktikum; Gruppe II erst das Praktikum und anschließend die

Schulung. Die Befragungen fanden in beiden Gruppen zu Beginn und am Ende sowie zwischen den jeweiligen Interventionen statt. Erhoben wurden Kenntnisstände der Studenten sowohl bezogen auf Diagnose als auch auf Behandlung von Hautkrebs. Es zeigt sich eine signifikante Verbesserung im zeitlichen Verlauf in beiden Gruppen. Insgesamt werden durch die Kombination aus Theorie und Praxis insgesamt höhere Werte erreicht als nur durch eine der beiden Interventionen. Zudem ist festzustellen, dass bezüglich der Kenntnisse in Diagnostik die Reihenfolge eine Rolle spielt, d. h. die Folge Praktikum-Schulung liefert signifikant höhere Werte als die Folge Schulung-Praktikum [454].

Ein Trainingsprogramm mit 65 Hausärzten, von denen 41 die Evaluation vollständig abschlossen, bestand aus drei Lerneinheiten: einer allgemeinen dreistündigen Informationsveranstaltung (Epidemiologie, Diagnose, Behandlung), in der u. a. anhand von Dias unterschiedliche Hautläsionen besprochen wurden, einer praktischen Einheit auf einer Melanom-Station (Melanoma Unit) in einer Klinik und einer Einheit, in der praktische Fähigkeiten im Mittelpunkt standen (bspw. Exzisionsmethoden). Es wird gezeigt, dass die Sicherheit in der ärztlichen Beratung zunimmt. Im Einzelnen wurden die Parameter Beratung zum Screening-Intervall (Steigerung um 39,7 %) und zu Erkennungszeichen von Hautkrebs (Steigerung um 54,8 %) untersucht. Zudem ist das ärztliche Diagnosevertrauen bezüglich maligner Läsionen um 43,1 % gestiegen. Innerhalb der Kontrollgruppe ist im zeitlichen Verlauf keine signifikante Steigerung nachweisbar. Ebenfalls ist ein Anstieg in der Interventionsgruppe bezüglich der korrekten Diagnose und der korrekten Behandlung (anhand der Beurteilung fotografischer Aufnahmen) zu verzeichnen. Auch der Anteil an Ärzten, die bereits vor der histologischen Befundung eigenständig eine mögliche Diagnose festhalten, ist angestiegen. Keine signifikante Verbesserung wird hingegen bei der Kongruenz der vorab festgehaltenen und der histologisch gesicherten Diagnose erzielt. Ebenfalls führte die Schulung zu keiner Steigerung von aus histologischer Sicht adäquat durchgeführten Exzisionen [456].

Eine Intervention, die mit niedergelassenen Allgemeinmedizinerinnen und Dermatologen durchgeführt wurde, beinhaltete ein individuelles, 20-minütiges, face-to-face Feedback. Dieses schloss sich an die durch die Teilnehmer vorgenommene Beurteilung von Hautläsionen anhand von analogen und digitalen Bildern sowie einer Begutachtung direkt am Patienten an. Zudem bestand die Intervention aus einem zweistündigen interaktiven Seminar, in dem der Fokus auf pigmentierten und nicht-pigmentierten Hautläsionen lag. Die Thematik wurde mit einer Dia-Präsentation, Videos und Fallbeispielen unterstützt. Ebenfalls Gegenstand war eine Unterrichtung über das Vorgehen bei der Ganzkörperinspektion. Zusätzlich wurden zur Vertiefung weitere Materialien ausgegeben (Farbdiagramm, Broschüre, „Melanoma-Prevention-Kit“, Vergrößerungslupe, Hautfarbführer, fotografische Aufnahmen). Die Analyse zeigte, dass durch die Intervention die korrekten Diagnosen und die entsprechenden korrekte(n) Behandlungsoption(en) in der Interventionsgruppe (n=26) signifikant gesteigert werden konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=26). Die Schulung konnte jedoch die Fähigkeiten von niedergelassenen Allgemeinmedizinerinnen nicht auf das Niveau der Dermatologen (n=13) anheben [461].

Innerhalb einer Untersuchung von de Gannes et al. (2004) wurde Allgemeinmedizinerinnen ein zwölfminütiges Video, das Informationen zum Hautkrebs (u. a. Risikogruppen, Beratung) und fotografische Aufnahmen der verschiedenen Hautkrebsentitäten beinhaltete, online bereitgestellt. Die Ergebnisse zeigten, dass in der Interventionsgruppe (n=10) nur ein geringer Wissenszuwachs (Hautkrebs allgemein, Präventionsstrategien, Behandlung, verdächtigen Hautläsionen) nachgewiesen werden

konnte, der im Vergleich mit der Kontrollgruppe (n=17) nicht signifikant war. Gleichfalls gab es keinen signifikanten Anstieg in der Häufigkeit von Exzisionen und korrekt gestellten Diagnosen im Vergleich von Interventions- und Kontrollgruppe [392].

Bono et al. 2002 zeigen, dass die Kombination aus klinischer (inklusive ABCD-Algorithmus) und dermatoskopischer Diagnostik bezüglich der Erkennung maligner Melanome durch erfahrene Dermatologen (Berufserfahrung länger als fünf Jahre) im Vergleich zu telespektrofotometrischen Diagnostikverfahren die vorteilhafteste Balance hinsichtlich Sensitivität und Spezifität aufweist. Die Kombination aus klinischer (86 %) und dermatoskopischer (91 %) Sensitivität erzielte eine Gesamtsensitivität von 97 %. Im Vergleich dazu hatte die telespektrofotometrische Untersuchung lediglich eine Sensitivität von 80 %; außerdem lag die Spezifität lediglich bei 49 %. Hingegen wurden bei der klinischen und dermatologischen Diagnostik Werte von 77 % bzw. 74 % erreicht. Insgesamt wurden 313 verdächtige Hautläsionen an 298 Personen untersucht [401]. Die Studie untersuchte zwar keine direkte Intervention, dennoch gibt sie einen Hinweis auf mögliche Schwerpunkte hinsichtlich der Diagnostik von malignen Melanomen im Rahmen der Hautkrebsfrüherkennung.

Forschungsbedarf

Es besteht Forschungsbedarf, da die bisherigen Studien für einzelne Projekte durchaus Ergebnisse liefern, jedoch auf Basis geringer Fallzahlen. Zudem werden Empfehlungen hinsichtlich einer umfassenden und vollständigen Evaluation, die notwendig ist, um Effekte auf bestimmte Interventionsmaßnahmen zurückführen zu können, nicht angewendet. Deshalb ist es notwendig, bei bestehenden und zukünftigen Programmen und Maßnahmen mehr Gewicht auf die Qualität und Vollständigkeit innerhalb der Evaluation zu legen, damit Programme und Maßnahmen verbessert und neue Programme fundiert konzipiert werden können.

5.54.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Apothekenpersonal kann in primärer Hautkrebsprävention geschult werden.
Level of Evidence 1-	Primärstudien: [462]
	Konsensstärke: 96 %

M. Anders

54 Apotheken, die drei Apothekenketten angehören, wurden randomisiert einer Interventions- (n=27) bzw. einer Kontrollgruppe zugeordnet. Die Schulung des Apothekenpersonals hinsichtlich primärpräventiver Aspekte im Rahmen der Prävention von Hautkrebs erfolgte mithilfe eines Videos und schriftlichen Informationen. Darin wurde das Apothekenpersonal aufgefordert, ihre Kunden auf Verhalten der primären Hautkrebsprävention anzusprechen, sie zu beraten und ihnen eine Broschüre sowie Proben eines Sonnenschutzmittels anzubieten. Unterstützt wurde die Aktion durch Kaffeetassen, Buttons und Poster für das Personal, die auf die Aktion hinweisen sollten. Zusätzlich zur Vor- und Nachher-Erhebung wurden Testpersonen in die Apotheken geschickt. Insgesamt sahen 91 % des Apothekenpersonals aus der Interventionsgruppe das Video, 97 % lasen die schriftlichen Informationen, 76 % trugen den Button und 74% nutzten das Feedback, das nach einer Woche aufgrund der Ergebnisse durch die Testpersonen gegeben wurde. Eine verbale Beratung boten 34 % des Apothekenpersonals an; eine Broschüre wird in 9 % der Fälle ausgehändigt. Eine Beratung und eine Broschüre erhielten 17 % der Testkunden; eine Broschüre und eine Probe Sonnenschutzmittel 4 %. Alle drei Maßnahmen wurden 36 % angeboten. Insgesamt erhalten demnach 87 % eine Beratung. Im Vorher-Nachher-Test, der von den Angestellten selbst ausgefüllt wurde, zeigte sich, dass es eine Erhöhung nach der Intervention hinsichtlich der Beratungsaktivitäten, Einstellung zum Thema (Wichtigkeit Sonnenschutz), Wissen und selbsteingeschätzte Expertise innerhalb der Interventionsgruppe gab. Innerhalb der Kontrollgruppe konnten ähnliche Ergebnisse nicht nachgewiesen werden [462].

Forschungsbedarf

Es besteht Forschungsbedarf inwieweit es sinnvoll ist, andere Berufsgruppen, die in einem weniger direkten Kontakt mit möglichen Rezipienten stehen, in primärpräventive und sekundärpräventive Maßnahmen miteinzubeziehen.

5.5.2. Datendokumentation und -fluss

A. Katalinic

5.5.2.1. Einleitung

Orientiert man sich bei der Bewertung von Krebsfrüherkennungsprogrammen an den Vorgaben der Europäischen Union, dann ist das deutsche Hautkrebs-Screening (HKS) als nicht-bevölkerungsbezogenes (opportunistisches) Früherkennungsprogramm einzustufen. Es wird zwar bevölkerungsweit als Leistung der GKV angeboten, aber entscheidende Elemente eines systematischen, populationsbasierten Früherkennungsprogramms fehlen (z. B. bevölkerungsweite Einladung zum HKS, Kontrolle der angestrebten Untersuchungsintervalle, qualitätssichernde und programmbegleitende Evaluation, Ergebnisevaluation). In Deutschland erfüllt derzeit einzig das Mammographie-Screening die Anforderungen an ein populationsbasiertes Früherkennungsprogramm. Gemäß der Europäischen Leitlinie zum Mammographie-Screening und der Mammadiagnostik [463] erfolgt in vorgegebenen Intervallen eine systematische Einladung aller anspruchsberechtigten Frauen zum Screening. Weiterhin existieren z. B. eine einladende Stelle, eine ausführliche Dokumentation der Mammographie und eine laufende Qualitätssicherung mit klar definierten Indikatoren für Prozess- und Ergebnisqualität.

Für die Darmkrebs- und Gebärmutterhalskrebsfrüherkennung existieren auf europäischer Ebene ebenfalls entsprechende Leitlinien [464, 465], die allerdings im deutschen Gesundheitssystem bislang noch nicht oder nur eingeschränkt umgesetzt sind. Somit können beide Programme ebenfalls als opportunistische Screeningangebote bezeichnet werden. Nach dem aktuellen Gesetzentwurf der Bundesregierung „Entwurf eines Gesetzes zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister“ wird eine Überführung der Darmkrebs- und Gebärmutterhalskrebsfrüherkennung in bevölkerungsbezogene Programme angestrebt [466].

Obwohl für das Hautkrebs-Screening auf europäischer Ebene noch keine vergleichbare Leitlinie vorliegt, ist auch für das Hautkrebs-Screening eine Entwicklung hin zum bevölkerungsbezogenen Früherkennungsprogramm anzustreben, um eine gleichmäßige Angebotssituation und hohe Qualität des Gesamtprogramms zu gewährleisten. Orientiert an den Europäischen Krebsfrüherkennungsleitlinien sind einzelne Elemente wie Einladungswesen (z. B. über Einwohnermeldeämter oder Krankenkassen), Überwachung der Untersuchungsintervalle, Dokumentation der Früherkennungsuntersuchungen, Festlegung und Auswertung von Qualitätsindikatoren und ein regelhaftes Feedback zur Qualität des Untersuchungsangebotes an die Beteiligten (Benchmarking) zu implementieren.

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) hat hierzu ein konträres Votum formuliert (siehe Kapitel 5.5.2.2).

5.5.2.2. Datenerfassung

5.55.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Hautkrebs-Screening sollen von den beteiligten Ärzten für jeden auf Hautkrebs untersuchten Patienten folgende Daten erfasst werden: <u>Hausarzt (hausärztlich tätige Fachärzte für Allgemeinmedizin, Internisten, praktische Ärzte und Ärzte ohne Gebietsbezeichnung):</u> • Eindeutige Personenidentifikation der untersuchten Person (Screening-ID oder Pseudonym der Krebsregister), • Arzt-Identifikation, • Alter und Geschlecht der untersuchten Person, • Untersuchungsdatum, • Verdachtsdiagnose, nach den Hautkrebsarten (MM, PEK, BZK) differenziert. <u>Bei Dermatologen (Fachärzten für Haut- und Geschlechtskrankheiten) sollen zusätzlich zu den obengenannten Daten folgende Daten erfasst werden:</u> • Bei Überweisung: Verdachtsdiagnose des Einweisenden und Datum der Erstuntersuchung, • Untersuchungsdatum (Dermatologe), • Verdachtsdiagnose (Dermatologe), nach den Hautkrebsarten (MM, PEK, BZK) differenziert, • Bei Exzision: Exzisionsdatum, histopathologischer Befund und ggf. Tumorstadium (Tumordicke bzw. -ausdehnung, ggf. TNM-Stadium, Grading).
	Konsensstärke: 100 %

5.56.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Falle der Einführung eines Einladungssystems für das Hautkrebs-Screening sollen folgende Daten zur Einladung der Bevölkerung erfasst werden: <u>Einladende Stelle (zentrale Stelle oder Krankenkasse):</u> • Eindeutige Personenidentifikation der zu untersuchenden Person (Screening-ID oder Pseudonym der Krebsregister), • Einladungsdatum, • Alter und Geschlecht der eingeladenen Person, • Ablehnung / Ausschluss (aktive Ablehnung des Hautkrebs-Screenings oder Hautkrebs-Screening nicht zutreffend, z. B. bei prävalentem Hautkrebs).
	Konsensstärke: 84 %

5.57.	Sondervotum der DEGAM
	Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) empfiehlt angesichts der ungesicherten Evidenz für ein Hautkrebs-Screening und der ohnehin schon im internationalen Vergleich besonders hohen Dichte an Arzt-Patienten-Kontakten in den Hausarztpraxen ein Einladungssystem nicht.

A. Katalinic

Für ein Monitoring der Qualität bevölkerungsbezogener Früherkennungsprogramme sind vorab definierte Qualitätsdimensionen und -indikatoren unverzichtbar. Die Bewertung der Qualität einzelner Bestandteile eines Screeningprogramms wird erleichtert durch den Rückgriff auf normativ festgelegte oder empirisch bestimmte Referenzwerte bzw. Referenzbereiche [463].

Die in dieser Leitlinienempfehlung aufgeführten Daten stellen einen Minimaldatensatz zur Beschreibung der Hautkrebs-Screeninguntersuchung und der eventuell vorgenommenen Abklärung von Verdachtsfällen einschließlich den primär ambulant vorgenommenen Exzisionen dar. Der Datensatz deckt sich weitgehend mit dem vom Gemeinsamen Bundesausschuss vorgegebenen Dokumentationsumfang [371]. Zusätzlich – aber von entscheidender Bedeutung – wird hier die Aufnahme einer eindeutigen Personenidentifikation der Screeningteilnehmer vorgesehen. Ohne eine solche eindeutige Personenidentifikation lässt sich weder der Screeningprozess (Erstuntersuchung, ggf. Zweituntersuchung, ggf. Nachverfolgung durch Krebsregister) noch die bisherige Screeninghistorie für die Teilnehmer (Ermittlung der Teilnahmerate, Übergang Hausarzt/Dermatologe, Zeitintervall zwischen Erst- und Zweituntersuchung), noch die Einhaltung von Screeningintervallen beschreiben und auch keine Verknüpfung zu den Krebsregisterdaten beispielsweise zur Ermittlung der teilnehmerspezifischen Hautkrebsmortalität und der Identifikation von Intervallkarzinomen herstellen.

Die administrative Verfügbarkeit von Basisdaten für die Anspruchsberechtigten (Alter, Geschlecht, etc.) ist für die Durchführung des bevölkerungsbezogenen Einladungswesens unabdingbar. Nichtteilnehmer könnten in definierten Abständen an ihre Untersuchung nochmals erinnert werden und nicht einzuladende Personen (Patienten mit Hautkrebs in der Nachsorge, Verweigerer) könnten von weiteren Einladungen gezielt ausgeschlossen werden.

Die Daten des Einladungswesens sind auch wesentlich, um Indikatoren der Inanspruchnahme abzuleiten.

Mit der Dokumentation des oben empfohlenen Datenumfangs würde das HKS in wesentlichen Teilen mit dem Mammographie-Screening hinsichtlich Prozess- und Ergebnisevaluation gleich ziehen.

5.5.2.3. Datenübermittlung

5.58.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die erhobenen Daten zum Hautkrebs-Screening sollen von den Hausärzten und Dermatologen an eine evaluierende Stelle übermittelt werden. Hier sollen die Daten, ggf. mit den Einladungsdaten, zusammengeführt und für das Qualitätsmanagement des HKS ausgewertet werden. Zum Zweck der Ermittlung von Intervallkarzinomen und zur Mortalitätsevaluation soll ein Abgleich mit den Landeskrebsregistern erfolgen. Die abgeglichenen Daten sollen zum Zwecke der wissenschaftlichen Evaluation bereitgestellt werden. Bei Feststellung eines malignen Befundes soll von den untersuchenden Ärzten (inklusive Pathologen) eine Meldung an das zuständige Krebsregister abgegeben werden.
	Konsensstärke: 100 %

A. Katalinic

Diese Empfehlung orientiert sich inhaltlich am Mammographie-Screening. Zur Ermittlung von Indikatoren sind die Daten von Hausarzt, Dermatologe und einladender Stelle in einer evaluierenden, qualitätssichernden Stelle zusammenzuführen. Die Zusammenführung von Daten einer Person ist zur Ermittlung wesentlicher Qualitätsindikatoren zwingend erforderlich.

Um zu ermitteln, wie viele der Teilnehmer mit einer vom Hausarzt gestellten Verdachtsdiagnose anschließend von einem Dermatologen untersucht werden, sind die Daten der entsprechenden Person aus beiden Datenquellen zusammenzuführen. Für weitere Indikatoren (z. B. Teilnahmerate [Anzahl der Teilnehmer/Anzahl der eingeladenen, Screening-eligible Personen]) ist eine Verknüpfung mit den Einladungsdaten erforderlich.

Zur Identifikation von Intervallkarzinomen und zur wissenschaftlichen Ergebnisevaluation des HKS sind die erhobenen Daten mit den Daten des zuständigen Krebsregisters in regelmäßigen Intervallen abzugleichen und zu verknüpfen. Die Verfahren hierzu sind für das Mammographie-Screening bereits beschrieben.

Zur Unterstützung einer begleitenden Versorgungsforschung sollten interessierten Einrichtungen auf Antrag definierte anonymisierte Daten aus dem HKS zur Verfügung gestellt werden. Dies würde den in der KFE-Richtlinie genannten Sonderstudien zum HKS Rechnung tragen [371].

Durch die Meldung der im Screening entdeckten Hautkrebsfälle an die zuständigen Krebsregister wird die bevölkerungsbezogene Bewertung des HKS ermöglicht.

5.5.2.4. Methoden zur Datenübermittlung

5.59.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Daten im Hautkrebs-Screening sollen von allen Beteiligten elektronisch erfasst und elektronisch übermittelt werden.
	Konsensstärke: 100 %

A. Katalinic

Die KFE-Richtlinie gibt für das HKS bereits vor, alle Daten in elektronischer Form zu erfassen und zu übermitteln [371]. Die Voraussetzungen für die Erfassungsformate und die Übermittlungswege werden seitens der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in besonderen Anforderungen für die Praxisverwaltungssysteme verbindlich vorgeschrieben [467]. Auch die Ergänzung des Datensatzes im Sinne der hier geforderten zusätzlich erforderlichen Datenfelder bzw. Prozeduren zur Generierung von eindeutigen Personenidentifikationen (kompatibel zu Krebsregistern [468]) sollte in diesen Anforderungen für die elektronische Dokumentation künftig aufgenommen werden.

5.5.2.5. Aspekte des Datenschutzes

5.60.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Dokumentation der Untersuchungsbefunde für die Teilnehmer am HKS soll unter Berücksichtigung geeigneter Methoden und Datenschutzkonzepte pseudonymisiert erfolgen. Auf die zusätzliche Einholung einer Einwilligungserklärung soll verzichtet werden. Für Nichtteilnehmer soll eine zeitlich beschränkte pseudonymisierte Datenhaltung der Einladungsdaten zum Zwecke der Ergebnisevaluation (insbesondere hautkrebsbedingte Mortalität) empfohlen werden. Alle Datenerfassungs-, Datenerhaltungs- und Übermittlungsprozesse sollen mit den Datenschutzbehörden eng abgestimmt werden.
	Konsensstärke: 100 %

A.Katalinic

In Analogie zum Mammographie-Screening sind die qualitätssichernden Dokumentationen für alle Teilnehmer am HKS durchzuführen. Wie im Mammographie-Screening sollte auf eine Einwilligungserklärung verzichtet werden, ansonsten droht die Gefahr von Datenlücken (s. a. Begründung zur KFE-Richtlinie [371]). Besonders problematisch ist, dass bei einer Einwilligungslösung nichteinwilligende Teilnehmer nicht mehr von der Gruppe der Nichtteilnehmer getrennt werden könnten. Damit wäre der Vergleich von Teilnehmern und Nichtteilnehmern nicht aussagekräftig.

Zur Mortalitätsevaluation ist ein Vergleich der Sterblichkeit am Hautkrebs zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern zu realisieren. Dies ist nur bei Nutzung der Daten der Nichtteilnehmer für den Abgleich mit dem Krebsregister möglich.

Um dem Recht auf informationelle Selbstbestimmung Rechnung zu tragen, sollten die Personendaten der Teilnehmer bereits bei der primären Erfassung pseudonymisiert werden. Bei der Verwendung von Krebsregister-kompatiblen Pseudonymisierungs- und Sicherheitsprozeduren [468] ist eine Reidentifizierung von Personen nahezu ausgeschlossen. Die Machbarkeit einer pseudonymisierten Datenhaltung und der

Abgleich dieser mit weiteren Datenquellen wurde bereits vom Krebsregister Nordrhein-Westfalen, auch mit großen Datenmengen, erfolgreich gezeigt [469].

5.5.3. Qualitätssicherung des Hautkrebs-Screenings

5.61.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Maßnahmen zur Qualitätssicherung des Hautkrebs-Screenings sollen die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität umfassen. Aufgrund des Fehlens von wissenschaftlich fundierten Maßnahmen zur Qualitätssicherung ist es notwendig die Qualitätsindikatoren mit evidenzbasierten Methoden abzusichern und ggf. neue Indikatoren zu entwickeln.
	Konsensstärke: 96 %

M. Anders

Aufgabe der Qualitätssicherung muss sein, die Qualität der Gesundheitsleistung *Hautkrebs-Screening* sicherzustellen. Zu dieser Leistung gehören neben der *gezielten Anamnese* und der *visuellen standardisierten Ganzkörperinspektion* auch die *Befundmitteilung* und die *diesbezügliche Beratung* sowie eine angemessene *Dokumentation* [371]. Außerdem ist eine *vorhergehende Beratung*, eine Beratung zum primärpräventiven Verhalten (*UV-Beratung*) und die *Bestätigungsdiagnostik (Histopathologie)* innerhalb der Qualitätssicherung zu berücksichtigen. Zusätzlich sind qualitätssichernde Maßnahmen, die die *Qualifikation* (Fortbildungsprogramm Hautkrebs-Screening) betreffen erforderlich. Da bisher keine ausreichenden wissenschaftlichen Untersuchungen zur Qualitätssicherung in den genannten Bereichen vorliegen und zurzeit praktisch keine standardisierten, flächendeckenden Maßnahmen der statischen und dynamischen Qualitätssicherung durchgeführt werden, können an dieser Stelle keine evidenzbasierten Empfehlungen gegeben werden. Deshalb ist es notwendig evtl. vorhandene qualitätssichernde Einzelmaßnahmen zu erfassen und weiterzuentwickeln, aber auch neue Verfahren sollten entwickelt werden. Diese können anschließend erprobt, evaluiert und ggf. flächendeckend implementiert werden. Prinzipiell wäre sich dabei an den auf Basis dieser Leitlinien erstellten Qualitätsindikatoren zu orientieren. Da jedoch keine Qualitätsindikatoren entwickelt werden konnten (siehe Kapitel 7) wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die für die Qualitätssicherung relevanten Parameter, aus den jeweiligen Empfehlungen generiert werden sollten. Eine Übersicht bzw. Zusammenfassung der Empfehlungsinhalte können der nachfolgenden Liste entnommen werden. Diese enthält Ergänzungen des Fortbildungsprogramms Hautkrebs-Screening und ist mit der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des G-BA, der Qualitätssicherungsvereinbarung Histopathologie Hautkrebs-Screening und dem Ziele-Papier 1 des Nationalen Krebsplans abgeglichen.

Gezielte Anamnese

- Klärung der Anspruchsberechtigung
- Ausfüllen des standardisierten Anamnesebogens durch den Teilnehmer
- Erhebung der Familienanamnese
- Erhebung der Eigenanamnese (inkl. einer mögliche Immunsuppression)
- Erhebung der jetzige Anamnese

Untersuchung*Raumausstattung*

- Der Untersuchungsbereich wird vor Einsicht geschützt (Sichtschutz)
- Verwendung einer Unterlage, auf die sich der Teilnehmer stellen kann
- Verwendung bzw. Vorhandensein einer guten Beleuchtung
- Verwendung bzw. Vorhandensein einer Untersuchungsfläche

Hilfsmittel

- Vorhandensein von Spateln / Verwendung von drei Spateln je Untersuchung
- Vorhandensein von Untersuchungshandschuhen / Verwendung von einem Untersuchungshandschuh je Untersuchung

visuelle standardisierte Ganzkörperinspektion

- Kopfhaut: mit zwei Spateln durch streifenförmiges Scheitern der Haare,
- Ohren: hinter den Ohren sowie in den äußeren Gehörgang sehen
- Augenlider, dazu ggf. Brille absetzen lassen
- Mit neuem Spatel die Mundschleimhaut und die Lippen untersuchen, hierbei die Zunge anheben und das Zahnfleisch inspizieren
- Hals
- Oberkörper
- Axillen
- Arme
- Hände – hier insbesondere die interdigitalen Bereiche
- Frauen: submammäre Region
- Perinale Region: bückt sich, zieht Glutäen auseinander
- Äußeres Genital der Frau: im Liegen oder Sitzen
- Genital des Mannes: kann in der Folge der Untersuchung im Stehen inspiziert werden, dabei hebt der Untersuchtete die Hoden an und streift die Vorhaut zurück
- Beine und Füße, auch die Fußsohlen und insbesondere die Zehenzwischenräume

Interdisziplinäre Zusammenarbeit

- Rückmeldung des Facharztes für Haut- und Geschlechtskrankheiten an den zuweisenden Arzt (Allgemeinmediziner, Internist, praktischer Arzt, Arzt ohne Gebietsbezeichnung) bezüglich des Befundes und des weiteren Vorgehens

Befundmitteilung/Beratung (siehe auch Kapitel 5.4.2 und 5.4.3)*Mitteilung bei keinem klinischen Verdacht:*

- im Anschluss an die Untersuchung, persönlich durch den durchführenden Arzt

- UV-Beratung
- ggf. Anleitung und Motivation zur Selbstbeobachtung

Mitteilung bei klinischem Verdacht:

- im Anschluss an die Untersuchung, persönlich durch den durchführenden Arzt
- Hausarzt (hausärztlich tätige Fachärzte für Allgemeinmedizin, Internisten, praktische Ärzte und Ärzte ohne Gebietsbezeichnung): Erläuterung des weiteren Procedere (Überweisung zum Dermatologen)
- Dermatologe: Erläuterung der weiteren Maßnahmen zur Abklärungsdiagnostik, Erläuterung der Modalitäten der Befundmitteilung (u.a. Möglichkeit der Einbeziehung einer vertrauten Person)

Mitteilung bei negativem Hautkrebs-Befund:

- im Anschluss an die histopathologische Untersuchung, persönlich durch den Arzt
- UV-Beratung
- ggf. Anleitung und Motivation zur Selbstbeobachtung

Mitteilung bei positivem Hautkrebs-Befund:

- im Anschluss an die histopathologische Untersuchung, persönlich durch den Arzt
- Erläuterung des Befundes mit Diagnose, Grading und Prognose
- Erläuterung der therapeutischen Optionen ggf. in mehreren Sitzungen
- Erläuterung der nächsten Schritte

Dokumentationsanforderungen

Allgemeinmediziner, Internisten, praktische Ärzte und Ärzte ohne Gebietsbezeichnung müssen zur vollständigen Dokumentation folgende Parameter liefern:

- Arztnummer
- Eindeutige Personenidentifikation der untersuchten Person (Screening-ID oder Pseudonym der Krebsregister)
- Alter und Geschlecht des Teilnehmers
- Untersuchungsdatum
- Verdachtsdiagnose, nach den Hautkrebsarten differenziert:
 - o Malignes Melanom
 - o Basalzellkarzinom
 - o Plattenepithelkarzinom
- Teilnahme im Zusammenhang mit der Gesundheitsuntersuchung

Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten liefern zur vollständigen Dokumentation diese Parameter:

- Arztnummer
- Eindeutige Personenidentifikation der untersuchten Person (Screening-ID oder Pseudonym der Krebsregister)
- Alter und Geschlecht des Teilnehmers
- Untersuchungsdatum
- Verdachtsdiagnose, nach den Hautkrebsarten differenziert:
 - o Malignes Melanom

- o Basalzellkarzinom
 - o Plattenepithelkarzinom
- Beim Vorliegen einer Überweisung zur Abklärung eines auffälligen Befundes aus dem Hautkrebs-Screening das Datum der Erstuntersuchung und die Angabe der Verdachtsdiagnose:
 - o Malignes Melanom
 - o Basalzellkarzinom
 - o Plattenepithelkarzinom
- Bei Exzision: Datum, histopathologischer Befund, soweit möglich Tumordicke bzw. -ausdehnung, TNM-Stadium, Grading
- Meldung an das jeweilige Krebsregister nach den gesetzlichen Vorgaben des jeweiligen Bundeslandes

vorrangehende Information/Beratung (siehe auch Kapitel 5.4.1)

Vorlage der folgenden Liste ist die Checkliste des Ziele-Papiers 1 (Nationaler Krebsplan). In der vorliegenden Aufstellung wurden die einzelnen Punkte zusammengefasst, sodass sich folgende Auswahl an Anforderungen an eine schriftliche und ergänzende mündliche Beratung ergeben:

- Beschreibung der Zielerkrankung
 - o Krankheitsbilder
 - o Häufigkeit
- Anspruchsberechtigung der Früherkennungsleistung (Alter, Intervall, berechtigte Leistungserbringer)
- Untersuchungsablauf
- Hinweis auf Richtlinien/Leitlinien
- Diagnosegenauigkeit
 - o Sensitivität
 - o Spezifität
 - o Positiver prädiktiver Wert
 - o Negativer prädiktiver Wert
- Nutzen
- Nebenwirkungen der Untersuchung
- Risiken
 - o Beschreibung
 - o Wahrscheinlichkeit
 - o Auswirkung
 - o Maßnahmen
- Vorgehen bei auffälligem Befund
- Symptome/Vorstufen
- Ursachen und Risikofaktoren
- Anleitung und Motivation zur Selbst-/Partneruntersuchung
- Primärpräventive Verhaltensweisen (UV-Beratung)

UV-Beratung (siehe Kapitel 4)

Bei der UV-Beratung sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Aufklärung über die Gefährdung durch UV-Strahlung
- Beratung zum Umgang mit natürlicher UV-Strahlung
 - o Starke Sonnenstrahlungsexpositionen vermeiden
 - Mittagssonne meiden
 - Aufenthalt in der Sonne so kurz wie möglich

- Schatten aufsuchen
 - Sonnenbrände vermeiden
- o Langsame Gewöhnung der Haut an die Sonnenbestrahlung
- o auf UV-Index achten
- o Sonnenschutz
 - Textilien, Kopfbedeckung, Sonnenbrille
 - Sonnenschutzmittel
- o Sonnenschutzmittel benutzen ohne die Expositionszeit zu verlängern
 - Individuelle Hautempfindlichkeit beachten
 - Über die verschiedenen Hauttypen informieren
- Beratung über individuelle Schutzmaßnahmen in Abhängigkeit vom Hauttyp des Patienten bzw. dessen Gesundheitszustandes (Immunsuppression)
- Einschränkungen für die Sonnenbestrahlung (Kosmetika, Medikamente)
- Besonders Kinder schützen
- Begrenzung der jährlichen Sonnenbestrahlungen
- Beratung zum Umgang mit künstlicher UV-Strahlung
 - o Solarien nicht nutzen, speziell Personen unter 18 Jahren und Personen mit Hauttyp I (Nichtnutzungsempfehlung: ICNIRP, WHO, EUROSkin und Gesetz zum Schutz vor nichtionisierender Strahlung bei der Anwendung am Menschen (NISG))
 - o Empfehlung der Strahlenschutz Kommission zum Umgang mit künstlicher UV-Strahlung
 - o Verhaltensempfehlung, falls Solarien oder andere Quellen künstlicher UV-Strahlung genutzt werden

Bestätigungsdiagnostik (Histopathologie)

- Beachtung Vorgaben zur Methodik und Durchführung der Bestätigungsdiagnostik (Exzision/Biopsie) (siehe auch Kapitel 5.3.1 und 5.3.2)
- Vollständigkeit der ärztlichen Dokumentation von histopathologischen Untersuchungen (siehe Kapitel 5.3.3 und 5.3.4, siehe Abbildung 12), insbesondere:
 - o Angabe des Tumortyps nach WHO Klassifikation
 - o Angabe des histologischen Stagings nach TNM-Klassifikation (UICC)

Inhalte der Qualifikation (siehe auch Kapitel 5.5.1)

- potenzieller Nutzen und Schaden von Früherkennungsmaßnahmen, Kriterien zur Beurteilung von Früherkennungsmaßnahmen
- Programm der Krebsfrüherkennungsuntersuchung, Gesundheitsuntersuchung und frühzeitige Sensibilisierung des Patienten
- Maßnahmen zur Ansprache
- Beratung
- Ätiologie des Hautkrebs, Krankheitsbilder, Häufigkeit, Risikofaktoren oder -gruppe, Anamnese, visuelle standardisierte Ganzkörperinspektion, Blickdiagnostik
- Ablauf der Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs
- Vorstellung und Diskussion von Fallbeispielen
- Dokumentationsmaßnahmen
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Neben Maßnahmen der Qualitätssicherung sind zur Erfassung der Ergebnisqualität des Hautkrebs-Screenings weitere Parameter, die der Evaluation des Hautkrebs-Screenings dienen, zu beachten:

- Teilnahmerate (differenziert nach Arztgruppen, Alter und Geschlecht)
- Anteil der Kombination von Hautkrebs-Screening und Gesundheitsuntersuchung an allen durchgeführten Hautkrebs-Screenings
- Anzahl der Verdachtsdiagnosen differenziert nach Arztgruppen
- Anzahl der bestätigten Diagnosen bei Dermatologen
- Anzahl der falsch-positiven Befunde
- Entdeckungsrate (Teilnahmerate/Anzahl der entdeckten Hautkrebse und des histopathologischen Gradings)
- Überdiagnosen und Überbehandlung

6. Informieren der Bevölkerung / Öffentlichkeit

6.1. Informieren der Bevölkerung / Öffentlichkeit

6.1.1. Präambel

Eine Arbeitsgruppe des Nationalen Krebsplans (NKP) beschäftigte sich mit der Inanspruchnahme der Krebsfrüherkennungsmaßnahmen (Ziel 1 aus Handlungsfeld 1). Im Rahmen dieser Entwicklung wurde ein Paradigmenwechsel vollzogen, der die informierte individuelle Entscheidung für oder gegen eine Krebsfrüherkennungsmaßnahme über eine möglichst hohe Teilnahmerate stellt [440]. Im Folgenden war es notwendig, sich mit dem Konzept der „Informierten Entscheidung“ auseinander zu setzen. In diesem Zusammenhang haben sich die Mitglieder dieser Arbeitsgruppe in Anlehnung an Rimer et al. [470] auf folgende Definition verständigt [440]:

Eine „Informierte Entscheidung“ liegt dann vor, wenn ein Individuum:

- die angesprochene Krankheit versteht und erfasst, was die ärztliche Leistung umfasst, einschließlich der Nutzen, Risiken, Einschränkungen, Alternativen und Unsicherheiten,
- seine Präferenzen bedacht hat und
- die Entscheidung im Einklang mit diesen fällt,
- der Meinung ist, im gewünschten Maß an der Entscheidung beteiligt gewesen zu sein und
- die Entscheidung freiwillig und mit dem höchsten Maß an persönlicher Autonomie getroffen hat.

6.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Aufklärung über die Hautkrebsfrüherkennung soll sich an den Empfehlungen des Nationalen Krebsplans zur „Informierten Entscheidung“ orientieren, um den potentiell zu Screenenden zu befähigen, sich für oder gegen die Teilnahme an der Untersuchung zu entscheiden.
	Konsensstärke: 75 %

6.1.2. Die „Informierte Entscheidung“ hinsichtlich der Teilnahme an einer Früherkennungsuntersuchung

M. Anders

Gemeinsam mit Vertretern der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., der Deutschen Krebshilfe e. V. und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. hat die Bundesregierung 2008 den Nationalen Krebsplan ins Leben gerufen, um die Aktivitäten aller an der Krebsbekämpfung Beteiligten wirksamer aufeinander abzustimmen und die Versorgungssituation für Krebspatienten in Deutschland zu optimieren. Ziele des NKP sind vor allem die Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und der Versorgungsstrukturen sowie mehr Qualitätssicherung in der Onkologie, die Sicherstellung effizienter Arzneimittel zur Behandlung und die Patientenorientierung. Hierzu gehört auch die Verbesserung der kommunikativen Fähigkeiten von Ärzten sowie der Informations-, Beratungs- und Hilfsangebote [440].

In diesem Zusammenhang beschäftigt sich das Ziel 1 (Verbesserung der Information und Teilnahme an der Krebsfrüherkennung) aus Handlungsfeld 1 (Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung) mit der Entwicklung von Kriterien, die hinsichtlich der formalen und inhaltlichen Gestaltung von Informationsangeboten notwendig sind, um den Bürgern eine „Informierte Entscheidung“ zu ermöglichen. Da sich Krebsfrüherkennungsuntersuchungen an beschwerdefreie Personen richten und neben Nutzen auch Risiken mit sich bringen, ist eine „Informierte Entscheidung“ für oder gegen die Teilnahme besonders wichtig. Den Bürgern müssen daher objektive, verständliche und umfassende Informationen über potenzielle Vor- und Nachteile zur Verfügung stehen. Um diesem Umstand gerecht zu werden, wurde die folgend dargestellte Checkliste für *Empfohlene Inhalte einer Information über Früherkennungsmaßnahmen* von den Mitgliedern des Ziele-Papiers 1 formuliert. Sie stellt eine konsentierende Grundlage für die Erstellung von Gesundheitsinformationen dar, die im Weiteren innerhalb von Forschungsprojekten geprüft werden soll [440].

Checkliste: Empfohlene Inhalte einer Information über Früherkennungsmaßnahmen (modifiziert) [440]

- Einleitung,
- Zielgruppen,
- Ziele der Information,
- Erklärung der Krankheit, für die die Maßnahme eingesetzt wird,
 - o Beschreibung der Erkrankung und ihres Verlaufs (ohne Früherkennungsmaßnahme),
 - o gesundheitliche Bedeutung/Beeinträchtigungen,
 - o Epidemiologie (Erkrankungshäufigkeit, Sterblichkeit; es kann hilfreich sein, diese Risiken im Vergleich zu anderen Krankheiten zu präsentieren; Darstellung der Risiken in natürlichen Zahlen und möglichst auch grafisch),
 - o Therapieoptionen,
 - o Prävention,
- Beschreibung der Früherkennungsmaßnahme,
 - o Ziel der Maßnahme (Senkung der Inzidenz/Morbidität/Mortalität),
 - o Erklärung der Methode/Beschreibung des Ablaufs der Untersuchung,
 - o Beschreibung weiterer Abklärungsuntersuchungen nach Befund,
 - o Treffsicherheit der Methode (Häufigkeit falsch-positiver und falsch-negativer Befunde; positiver Vorhersagewert eines Befundes),

- o Beschreibung des Nutzens und Quantifizierung (vergleichend mit und ohne Früherkennungsmaßnahme),
- o Evidenzlevel (bzw. mit welcher Sicherheit der wissenschaftliche Nachweis erbracht ist, dass die Maßnahme Ziele wirklich erreicht),
- o Beschreibung von Risiken und Nachteilen,
- o direkte Risiken, die mit der Untersuchung verbunden sind (z. B. Strahlung, Komplikationen),
- o indirekte Risiken, die sich durch einen Befund ergeben,
 - ... durch falsch-positive Befunde,
 - ... durch falsch-negative Befunde,
 - ... durch Vorverlegung der Diagnose,
 - ... durch Überdiagnosen/Übertherapie,
- Zugang zur Früherkennung,
- Angaben zu anfallenden Kosten bzw. zur Kostenübernahme,
- Angaben zur Qualität der Früherkennungsmaßnahme,
- Beschreibung der Maßnahmen der Qualitätssicherung (z. B. Zertifizierung der Leistungserbringer, Fortbildungsprogramm, Doppelbegutachtung) und Überprüfbarkeit (Qualitätsindikatoren, die der Teilnehmer überprüfen kann, wie z. B. Beratung über mögliche Befunde, Entkleidungsnotwendigkeit bei Hautkrebs-Screening),
- Weiterführende Informationen,
 - o Hinweis auf ergänzende Informationen, die aus Platzgründen fehlen,
 - o Hinweis darauf, dass andere Personen, die diese Informationen kannten, zu unterschiedlichen Entscheidungen gekommen sind,
 - o Hinweis darauf, dass es keinen inhaltlichen oder terminlichen Druck gibt,
 - o Hinweis auf Patientenleitlinien oder spezifische weiterführende Information,
 - o Entscheidungshilfen (sofern validierte Hilfestellungen für die individuelle Entscheidung zur Verfügung stehen),
 - o Hinweis auf Datenschutz bzw. Datennutzung oder Einverständniserklärung zur Datenweitergabe,
 - o Selbstuntersuchung,
 - o Hinweis auf Symptombefreiheit (d. h. Symptome sollen und werden unabhängig von der Anspruchsberechtigung auf die Früherkennungsuntersuchung abgeklärt),
 - o Eigenverantwortung (Jede Person ist selber dafür verantwortlich, auf sich zu achten und Entscheidungen für oder gegen präventive Maßnahmen zu ergreifen. Das Wissen um das eigene Risiko über Wirksamkeit, Nutzen, Risiken und Grenzen von Methoden und Folgen – auch bei Nichtinanspruchnahme – sind Grundlage, Eigenverantwortung zu übernehmen.),
 - o Risikogruppen,
 - o Impressum/Quellenangabe/Stand der Information,
 - o Finanzierung des Informationsmediums, der Informationsquelle, etc.,
 - o Angabe zu Interessenkonflikten,
 - o Ablaufdatum der Information.

Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht bezüglich der Identifikation und Beschreibung von Prädiktoren, Moderatoren und Mediatoren, die auf die „Informierte Entscheidung“ wirken. In diesem Zusammenhang sind die Bereiche Information, Kontext und Medium zu beachten. Weiter ist, wie beschrieben, die Checkliste (empirisch) zu prüfen und weiterzuentwickeln, bspw. durch Kriterienkataloge oder andere Messinstrumente.

6.1.3. Zielgruppenansprache

6.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Strategien und Maßnahmen, deren Ziel es ist, die Bevölkerung mit Präventionsbotschaften zu erreichen und zu einer „Informierten Entscheidung“ für oder gegen die Teilnahme am Hautkrebs-Screening zu befähigen, sollen auf die verschiedenen Zielgruppen zugeschnitten sein.
	Konsensstärke: 96 %

M. Anders, E. Baumann

Die Tatsache, dass eine Entscheidungsfindung für oder gegen eine Teilnahme am Hautkrebs-Screening für den Bürger optional und nicht zwingend ist, macht es notwendig, die Zielpersonen zunächst auf Präventionsmöglichkeiten aufmerksam zu machen und ihnen entscheidungsrelevante Informationen und Informationsquellen zu offerieren. Entsprechend sind kommunikationsstrategische Überlegungen zur Erreichbarkeit der unterschiedlichen Zielgruppen unter Berücksichtigung der individuellen Eigenschaften, die die Erreichbarkeit der jeweiligen Zielgruppe beeinflussen, erforderlich. In diesem Zusammenhang ist ebenfalls zur Kenntnis zu nehmen, dass häufig gerade jene Individuen erreicht werden sollen, die sich bei eher hohem Risikostatus durch eine geringe Risikowahrnehmung und ein geringes Selbstwirksamkeitsempfinden auszeichnen. Gerade diese Gruppen sind sich häufig nur bedingt über ihren Informations-, Kommunikations- und Entscheidungsbedarf bewusst, haben wenig Interesse an der Thematik und/oder möchten ihr Gesundheitsverhalten nicht ändern. Andererseits gibt es auch solche Individuen, die ein hohes Engagement und ein ausgeprägtes Interesse am Thema aufweisen und deren – im Vergleich zu den Hochrisikogruppen anders gelagerten – Informations- und Kommunikationsbedürfnisse ebenfalls berücksichtigt werden müssen. Aufgrund dessen ist eine differenzierte und zielgruppenorientierte Ansprache und Information von besonderer Bedeutung. Die Kommunikationsstrategie soll sich dabei an den Informations- und Kommunikationsbedürfnissen und -routinen sowie an den gesundheitsrelevanten Alltagssettings der jeweiligen Zielgruppe orientieren. Dazu gehört auch die Identifikation relevanter Multiplikatoren (z. B. Eltern, Lebenspartner, Ärzte, Apotheker, Lehrer, Arbeitgeber, Peers), die zur Erreichung der eigentlichen Zielgruppe(n) essentiell sein können. Im ersten Schritt ist es dazu erforderlich (bspw. im Rahmen der formativen Evaluation, siehe Kapitel 6.1.5), die unterschiedlichen Zielgruppen zu identifizieren (Segmentierung), um diese anschließend beschreiben und jeweils in einem zweiten Schritt geeignete Strategien und Maßnahmen auswählen, entwickeln und zusammenstellen zu können (Targeting). Die Funktion der Segmentierung ist es, aus der heterogenen Gesamtgruppe homogenere Untergruppen abzugrenzen, um diese wirkungsvoller und zielgenauer ansprechen und bedienen zu können [471].

Dabei ist es günstig, wenn sich die Segmentierung an gesundheitspsychologischen und verhaltenswissenschaftlichen Konstrukten, wie Lebensstil, gesundheitsrelevante

Einstellungen und Motive, Risikowahrnehmung und -verhalten sowie Selbstwirksamkeitserleben, orientiert. Diese Faktoren sind ihrerseits mit Informations- und Kommunikationsbedürfnissen, -präferenzen und -barrieren, mit der Art und Intensität der gesundheitsbezogenen Informationssuche und Mediennutzung sowie der Themenwahrnehmung und -verarbeitung verbunden. Mit Blick auf die Gesundheitskommunikation bedeutet dies, dass die Informations- und Kommunikationsziele, die Kommunikationswege und Botschaftsstrategien auf dieser Grundlage zielgruppenspezifisch entwickelt werden sollen [472]. Zudem ist es notwendig, die Gesundheitskompetenz (Health Literacy) und Medienkompetenz (Media Literacy) sowie lebensnahe Settings der einzelnen Zielgruppen zu erfassen, um die Verortung und Abgrenzung der einzelnen Segmente vornehmen zu können. Da häufig solch umfassende Informationen nicht zur Verfügung stehen, wird die Segmentierung in vielen Fällen auf der Basis von leichter verfügbaren Determinanten der genannten Merkmale vorgenommen. Hier spielen vor allem soziodemographische, sozioökonomische, soziologische und psychografische Kriterien sowie der Gesundheitszustand, das Gesundheitsbewusstsein und das Risikoprofil eine wichtige Rolle. Häufig ist auch die Kombination mehrerer Kriterien (hybride Segmentierung) möglich und notwendig. Außerdem soll die Segmentierung prozessorientiert sein, d. h. da eine Entscheidung häufig Bestandteil eines Verhaltensänderungsprozesses ist, der aus mehreren Stufen besteht (vgl. Transtheoretisches Modell), soll die Zielgruppendifferenzierung auch berücksichtigen, dass die Zielpersonen auf verschiedenen Stufen der Gesundheitsverhaltensänderung zu verorten sind und damit unterschiedliche Informationsbedarfe aufweisen. Zudem soll sich die Zielgruppensegmentierung immer wieder auf Veränderungen der Zielgruppenmerkmale einstellen (dynamische Segmentierung) [471].

Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht bei der Überprüfung, wie sich die Wirksamkeit zielgruppensegmentierter Maßnahmen von Maßnahmen unterscheidet, die die gesamte Bevölkerung adressieren. Zudem ist empirisch zu belegen, welche im Rahmen einer Segmentierungsstrategie angewendeten Kriterien eine höhere Effizienz und Effektivität haben als andere. Zudem sind Strategien und Maßnahmen der Dissemination von Botschaften und Informationen im Zielgruppenvergleich hinsichtlich ihrer Strategie zu evaluieren. Dabei ist es notwendig (siehe Kapitel 6.1.5), Maßnahmen im Vergleich zueinander und ihre Eignung für spezifische Zielgruppen zu prüfen.

6.3.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1 ++	Die Information der erwachsenen Bevölkerung im sozialen Setting kann zur Förderung des Krebsbewusstseins beitragen.
	Primärstudien: [377]
	Konsensstärke: 96 %

M. Anders, E. Baumann

Die systematische Übersichtsarbeit von Austoker et al. (2009) beschäftigt sich mit Interventionen, die das Bewusstsein für Krebserkrankungen und die frühzeitige ärztliche Konsultation im Verdachtsfall fördern. In die Analyse wurden fünf Studien

eingeschlossen, welche Interventionen untersuchen, die sich an Individuen richten und (personalisierte) Informationen postalisch oder web-basiert verteilen. Zudem wurden weitere zehn Studien analysiert, die teilweise öffentliche Aufklärungskampagnen, aber auch settingbezogene (d. h. auf das Lebensumfeld, z. B. den Arbeitsplatz bezogene) Interventionen beschreiben. Die meisten Studien fokussierten eine bestimmte Krebsart. Insgesamt vier Studien beschäftigten sich ausschließlich mit dem malignen Melanom. Die Mittel der Interventionen reichten von Informationsbroschüren, Telefonaufklärung über computerbasierte Lernprogramme bis hin zu massenmedialen Aufklärungskampagnen, Aufklärungsseminare, -vorträge und Informationsstände. Als Ergebnis zeigt sich, dass das Krebsbewusstsein, die Aufmerksamkeit gegenüber möglichen Krebsymptomen, die aktive Suche nach Hilfe bei verdächtigen Symptomen oder das Wissen über die Melanom-Risikoreduktion durch die jeweiligen Interventionen gesteigert werden konnte. Von der Untersuchung kann abgeleitet werden, dass auf das Individuum zugeschnittene Interventionen (Tailoring) die höchste Effektivität aufweisen. Die Einbettung oder Anpassung einer Informationsmaßnahme in bzw. an das soziale Setting ist eine Möglichkeit der Personalisierung [377].

Die Übersichtsarbeit selbst ist mit dem Evidenzlevel „1++“ bewertet worden (siehe Kapitel 2.4.1). Die vorliegende Fragestellung wird jedoch nur indirekt untersucht, also kann das Evidenzlevel nur sehr eingeschränkt auf die Aussage der Empfehlung bezogen werden. Aufgrund dessen wurde im Statement 6.20. die Formulierung „kann“ gewählt.

Forschungsbedarf

Wie die Studienlage zeigt, gibt es bislang kaum Untersuchungen, die settingbezogene Interventionen (z. B. am Arbeitsplatz oder im Kindergarten) gegen Interventionen, die ohne Settingbezug arbeiten, evaluieren. Dabei wäre es wichtig einen Nachweis für die Vorteile einer settingbezogenen Intervention zu erbringen und detaillierte Forschungsergebnisse zu generieren, um Interventionen auf das jeweilige Setting anzupassen zu können. Denn gerade über derartige Interventionen lassen sich auch schwer zugängliche Zielgruppen erreichen.

6.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die Informierung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die über Computer- bzw. Onlinekompetenzen verfügen, kann computerbasiert bzw. online erfolgen.
Level of Evidence 1-	Primärstudien: [473-475]
	Konsensstärke: 96 %

S. Singer, C. Schwarz, M. Anders

Hinsichtlich der Ansprache von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen gibt es Hinweise in der Literatur, welche Medien geeignet sind, diese Zielgruppe zu erreichen. So fanden Adams et al. heraus, dass Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 16 Jahren, die an einer Schulung per Computer teilnahmen, sich risikoärmer bezüglich ihrer Sonnenexposition verhalten als Personen aus der Kontrollgruppe [473]. Dieser Effekt ist vermutlich auf eine Änderung der Entscheidungsbalance (Subtraktion der Vorteile von Sonnenexposition von denen des Sonnenschutzes) durch die Intervention zurückzuführen. Ein direkter Zusammenhang zwischen Intervention und Verhalten wird jedoch in der Studie nicht beobachtet.

Hornung et al. berichten über eine Intervention, welche an Schüler der dritten und vierten Klasse gerichtet war. Inhalt der Intervention war das Wissen über die Gefahren der UV-Strahlung, Einstellung gegenüber Sonnenbräune und Verhaltenspraktiken zum Schutz vor UV-Strahlung. Dabei wurden verschiedene Kommunikationskanäle verwendet. Zum einen wurden einer Gruppe die Inhalte per CD-ROM vermittelt (IG 1), anderen lehrergeführt didaktisch (IG 2) und eine dritte Gruppe erhielt keine Intervention (KG). In beiden Gruppen erhielten die Lehrer allgemeine Informationen und Informationen zur Durchführung der jeweiligen Maßnahme. Die Ergebnisse zeigen, dass in der IG 1 das Wissen am meisten gesteigert, die Einstellung am meisten verbessert und mögliches Verhalten häufiger gezeigt werden im Vergleich zur IG 2 und zur KG. Nach sieben Monaten schwächen sich die Effekte innerhalb der IG 1 ab und lassen sich nicht mehr von IG 2 statistisch signifikant unterscheiden, jedoch gibt es signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen und der KG im Wissen über die Gefahren von UV-Strahlung. Bei der Einstellung unterscheiden sich nur noch IG 1 und KG signifikant voneinander, während beim Verhalten keinerlei Unterschiede mehr zwischen den Gruppen existieren [474].

Idriss et al. (2009) geben Hinweise darauf, dass bei internetaffinen jungen Erwachsenen (18 bis 39 Jahre) web-basierte Kommunikationsmittel (Online-Videos) rein text-basierten Medien (Printmedien) bei der Vermittlung von Wissen über das maligne Melanom in ihrer Effektivität überlegen sind. Außerdem wurde beobachtet, dass mehr Teilnehmer bei verdächtigen Hautläsionen einen Dermatologen aufsuchen würden [475].

6.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Informierung kann zusätzlich über Sozialisationsagenten, Peers und andere Multiplikatoren erfolgen.
	Konsensstärke: 83 %

Peers

Eine Einbindung der Peer-Kommunikation in Maßnahmen der Informierung über primäre und sekundäre Hautkrebsprävention ist deshalb vielversprechend, da Untersuchungen zeigen, dass die Peer-Kommunikation einen moderierenden Effekt auf den Zusammenhang zwischen deskriptiven Normen (was die Mehrheit tun bzw. als angemessen betrachten würde) und Verhalten hat. Dies lässt sich am Beispiel des Alkoholkonsums unter Studenten verdeutlichen. Der Alkoholkonsum wird durch mehr als nur deskriptive Normen beeinflusst. Die Kommunikation zwischen den Peers hat hier ebenfalls einen entscheidenden Einfluss [476]. Deshalb ist die Peer-Kommunikation geeignet Verhaltensänderungen zu unterstützen.

Sozialisationsagenten

Die Sozialisation, als eine der wichtigsten Prozesse der Internalisierung bietet ebenfalls die Möglichkeit zur Informierung. Innerhalb des Sozialisationsprozesses nehmen bspw. Eltern, Erzieher, Lehrer etc. die Rolle von Sozialisationsagenten ein [477]. Durch Schulung, Informierung von Sozialisationsagenten können diese als gut informierte Multiplikatoren fungieren.

Andere Multiplikatoren

Die Schulung des Partners kann bei Melanompatienten das Selbstvertrauen in die Selbstuntersuchung verbessern [478].

Hausärzten und Apothekern können Lehrvideos mit Informationen über Risikogruppen oder Internetschulungen angeboten werden. Es besteht jedoch keine ausreichende Evidenz für den Effekt solcher Lehrvideos über spezifische Hautkrebsrisikogruppen oder von Internetschulungen bei Hausärzten [392, 455] und Apothekern [479].

6.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Informierung von Erwachsenen sollte mehrfach erfolgen.
Level of Evidence 1+	Primärstudien: [480-482]
	Konsensstärke: 88 %

6.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Informierung von Erwachsenen sollte multimedial erfolgen.
Level of Evidence 1+	Primärstudien: [475, 480-484]
	Konsensstärke: 75 %

S. Singer, C. Schwarz

Es gibt Hinweise in der Literatur, dass die mehrfache sowie multimediale Ansprache von Erwachsenen zu besseren Effekten führt. So wurde in mehreren Studien belegt, dass die mehrfache Vermittlung eine Erhöhung des Sonnenschutzwissens, der Selbstwirksamkeit beim Sonnenschutzgebrauch und der Sonnenvermeidung nach sich zieht. Außerdem kann das Wissen über Melanome und die Durchführung der Selbstuntersuchung der Haut gesteigert werden. Diese Effekte waren signifikant unterschiedlich zu den Ergebnissen der jeweiligen Kontrollgruppe. [480-482]. Gruppenbezogenen Interventionen können zu einem besseren Risikobewusstsein führen. Austoker et al. (2009) beschreiben in diesem Zusammenhang einen Anstieg der Arztkonsultationen innerhalb von 3 Monaten nach Erkennen von Melanomsymptomen von 16 % auf 67 % [377]. Zudem scheint die multimediale Kommunikation (z. B. Videos) rein textbasierter Kommunikation in ihrer Effektivität überlegen zu sein [475]. Das Aufstellen eines Multimedia-Informationsstandes mit einem Touchscreen an zentralen Anlaufstellen (Stadtapotheke, Bibliothek, Gesundheitszentrum) erzielte jedoch keine Verbesserungen in Wissen, Einstellung und Verhalten [484]. Es gibt jedoch keine Evidenz für die generelle Überlegenheit von Bildern gegenüber Texten in der Kommunikation [483]. Boer et al. (2006) zeigten, dass bei der Aufklärung über Hautkrebs durch Slogans und über Anzeigen sowohl zusätzliche Textbausteine als auch zusätzliche Bilder das Wissen über Sonnenschutzmaßnahmen erhöhten. Schließlich scheinen Frauen und Männer unabhängig vom Bildungslevel gleichermaßen zu motivieren zu sein, Screening-Einrichtungen aufzusuchen [485]. Dies wird auf gut gestaltete Werbematerialien zurückgeführt [486]. Insgesamt ist darauf hinzuweisen, dass in einigen Studien die Effekte nicht eindeutig auf mehrfach bzw. multimedial bezogen werden können, da die beiden Attribute zusammen angewendet wurden und daher eine differenzierte Betrachtung nicht möglich ist.

6.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Informierung von Personen mit erhöhtem Risiko sollte durch maßgeschneiderte Kommunikation erfolgen.
Level of Evidence 1+	Primärstudien: [478, 480]
	Konsensstärke: 91 %

S. Singer, C. Schwarz

Maßgeschneiderte Kommunikation erzielt bei der Veränderung von Risikoverhalten (Sonnenexposition) bessere Effekte als das einmalige Überreichen einer Standardbroschüre [480]. Maßgeschneiderte Kommunikation bedeutet, dass die einzelnen Personen ihr Sonnenschutzverhalten über eine längere Zeit hinweg dokumentieren und ihnen danach eine personalisierte Rückmeldung gegeben wird, wie ihr Verhalten aus Sicht des Sonnenschutzes einzuschätzen ist und wie sie ihr Hautkrebsrisiko reduzieren können [480].

Die Schulung des Partners kann bei Melanompatienten das Selbstvertrauen in die Selbstuntersuchung verbessern [478].

6.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Schulkindern sollte eine Aufklärung multimedial mit gleichzeitiger Informierung der Lehrer angeboten werden.
Level of Evidence 2-	Primärstudien: [474, 487, 488]
	Konsensstärke: 89 %

Die Durchführung und Ergebnisse einer Intervention von Hornung et al., die an Schüler und Lehrer gerichtet war an und über verschiedene Kommunikationskanäle erfolgte, sind bereits weiter oben bei Empfehlung 6.21. beschrieben [474].

Bei einer Intervention in Grundschulen und weiterführenden Schulen wurden in Großbritannien die Effekte zwischen einer Standardinformation des Amtes für Gesundheitsschutz und des SunSmart-Packages² (mit zusätzlichen, weiteren Informationen und Materialien, sowie der Möglichkeit eines direkten Feedbacks an die Organisatoren) untersucht. Innerhalb der Evaluation konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede in den relevanten Outcomes zwischen den beiden Gruppen gefunden werden [487]. Multimediale Informierung (schriftliche, visuelle, elektronische und interpersonelle Kommunikation) von Eltern in einem Skigebiet führte dazu, dass die Eltern sich an die aufgehängten Poster erinnern konnten, änderte aber nichts an

² Das SunSmart-Package beinhaltet verschiedene (teils multimedial gestaltete) Materialien sowohl für Schüler als auch für Lehrer zur Unterrichtsgestaltung und zur Information.

der Verwendung von Sonnenschutzmitteln und Schutzkleidung bezüglich der Kinder [488].

Insgesamt ist die Studienlage zur Informierung von Schulkindern und Eltern über primärpräventive Inhalte zum Hautkrebs unzureichend. Da in der Konsensbildung diese Informierung jedoch als ein wichtiger Aspekt der primären Prävention von Hautkrebs diskutiert wurde, wurde trotz der niedrigen Evidenzgrundlage eine „sollte“-Empfehlung (Empfehlungsgrad B) ausgesprochen.

6.1.4. Darstellung von Informationen

6.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bildungs- und Schulungsprogramme zur primären und sekundären Prävention von Hautkrebs sollten multimedial und interaktiv gestaltet sein und mehrere Kommunikationskanäle integrieren.
Level of Evidence 1-	Primärstudien: [473-475, 480, 481, 484, 485, 488-490]
	Konsensstärke: 93 %

E. Baumann, M. Kiehl

Bereits für einzelne Kommunikationsmittel wie (Werbe-)Anzeigen gilt, dass durch einen kombinierten Einsatz von Bildern und Textbausteinen bei jungen Erwachsenen im Vergleich zu solchen Anzeigen, in denen zusätzlich zu einem Slogan und Logo nur Bilder *oder* nur Textelemente verwendet werden, positive Interaktionseffekte nachgewiesen werden können. Hierdurch kann das Wissen über die Folgen einer übermäßigen Sonnenexposition erhöht und die Wahrnehmung der Vorteile eines Sonnenschutzverhaltens verbessert werden. Gleichzeitig werden solche Anzeigen mit Text-Bild-Kombinationen als attraktiver wahrgenommen und die Reflexion über die Anzeige wird intensiviert [485]. Bei der Bewertung dieser Befunde sollten jedoch angesichts der Laborsituation und der den Probanden zur Bewertung vorgelegten Vielzahl an Anzeigen die eingeschränkte externe Validität des Experiments sowie angesichts der ausgeprägten Wahrnehmung der Vorteile des Schutzverhaltens auch in der Kontrollgruppe Anzeichen für einen Sättigungs-Effekt („Ceiling-Effect“) bedacht werden.

Auch im Hinblick auf Bildungs- und Schulungsprogramme deuten die hier berücksichtigten Studien darauf hin, dass im Vergleich zur Informationsdarbietung nur über einen Sinneskanal ohne Möglichkeit zur Selektion und Rückkopplung durch den Rezipienten die kommunikative Ansprache über mehrere Sinneskanäle (Text, Grafik/Foto, bewegtes Bild/Animation) sowie zusätzlich die Mensch-Computer-Interaktion in der Schulungssituation die Wahrscheinlichkeit einer tiefergehenden Auseinandersetzung bzw. höheren Verarbeitungstiefe der Informationen und damit die Vermittlungsleistung steigern. Zudem sollten mediale und interpersonale Formen der Ansprache kombiniert werden, da dies die Kommunikationsleistung erhöht.

Die wiederholte multimediale Gesundheitsschulung mit Animationen, Fotos und kurzen Informationen in klinischen Einrichtungen führt bei Risikopersonen zu besseren Kenntnissen über Melanome, verbessertem Sonnenschutzverhalten und zur Steigerung der Kontrolle von Muttermalen [489]. Für Jugendliche konnte nachgewiesen werden,

dass eine zweimalige interaktive PC-Schulung in klinischen Einrichtungen in Kombination mit vier Telefoninterviews mit Gesundheitsberatern in einem Zeitverlauf von 24 Monaten einen positiven Einfluss auf das Schutzverhalten hat, wobei die Entscheidungsbalance als Mediatorvariable wirkt [473]. Auch in anderen gesundheitsbezogenen Settings wie einer Apotheke wurden bereits multimediale interaktive Schulungs- bzw. Interventionsprogramme mit moderaten Ergebnissen realisiert [484].

Mehrfache Kommunikation erzielt bei der Veränderung von Risikoverhalten bessere Effekte als das einmalige Überreichen einer Standardbroschüre [480, 481].

Multimediale interaktive Schulungsmaterialien ließen sich auch settingbezogen in der Primärprävention bei Kindern der dritten und vierten Klasse effektiv einsetzen. Hornung et al. (2000) konnten zeigen, dass die Informationsvermittlung durch eine CD-ROM gegenüber lehrergeführten didaktischen Interventionen mit Broschüren einen positiven Effekt auf Wissens- und Einstellungsebene entfalten kann [474]. Hinweise auf die Überlegenheit multimedialer Formen der Darbietung (Video) gegenüber konventionellen Wegen über Broschüren finden sich auch bei Idriss et al. und Janda et al. [475, 490].

Die positive Wirkung solcher Präventionsprogramme kann auf Grundlage der vorhandenen Studien jedoch nur für komplexe Schulungsprogramme angenommen werden, die verschiedene textliche, visuelle und audiovisuelle Elemente integrieren. In vielen Studien [473, 484, 488, 489] wurden die Programme nicht gegen die Wirkung anderer Programmprofile (andere Vermittlungskanäle oder andere Formen oder Kombinationen der Informationsdarbietung und -aufbereitung) getestet, sodass auf dieser Grundlage – trotz des teilweise hohen Levels of Evidence der Studien – keine Aussagen darüber möglich sind, *welche Maßnahmen* bzw. *welche Bestandteile* eines Schulungsprogramms genau eine Wirkung entfalten und welche nicht zu einer Verbesserung des Wissens, der Einstellungs- und Verhaltensparameter beitragen. Bei Studien, in denen zwar unterschiedliche Formen und Wege der Informationsdarbietung miteinander verglichen werden, z. B. [474, 475, 484, 490], könnten wiederum andere Verzerrungsfaktoren gewirkt haben, die sich auch in dem geringeren Level of Evidence niederschlagen. Zudem liefern auch diese Studien nur Hinweise auf die Wirkung eines komplexen und mehrteiligen Maßnahmenbündels, sodass keine Aussage über den potenziellen präventiven Einfluss einzelner Bestandteile möglich ist.

Vor diesem Hintergrund muss die Evidenz des Einsatzes multimedialer interaktiver Schulungsmaterialien für das Anwendungsfeld der Prävention von Hautkrebs bzw. die Optimierung der für eine „Informierte Entscheidung“ zur Teilnahme an einem Screening erforderlichen kognitiven Voraussetzungen als begrenzt angesehen werden.

Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht dementsprechend dahingehend, die kurz-, mittel- und langfristige Vermittlungsleistung unterschiedlicher Schulungsprogramme vergleichend zu testen. Dabei sind Rückschlüsse auf Vermittlungspotenziale *einzelner* Darbietungsformen oder Programmprofile nur möglich, wenn die Darstellungs- und Vermittlungsparameter systematisch variiert, sonstige Parameter (z. B. Zielgruppe, Kommunikationsinhalte) konstant gehalten und Störgrößen kontrolliert bzw. ausgeschaltet werden. Vor allem ist dabei sicherzustellen, dass der Informationsgehalt der eingesetzten unterschiedlichen Vermittlungswege vergleichbar ist. Zudem sollten Vergleichsstudien die Übertragbarkeit von Befunden zur Wirkung unterschiedlicher Schulungsprogramme in Ländern und Regionen mit überdurchschnittlich hohem Gefährdungspotenzial durch Sonneneinstrahlung (z. B. Australien, vgl. [388, 490]) und zu spezifischen Zielgruppen (z. B. Männer höheren Alters, vgl. [482, 490]) überprüfen.

Überdies ist im Kontext der inhaltlichen und gestalterischen Planung und Umsetzung von Präventions- und Interventionsprogrammen Forschungsbedarf in der formativen³, prozessbegleitenden und summativen Evaluation gegeben (siehe hierzu auch folgendes Kapitel 6.1.5). Für die strategische Planung und Konzeption von Kampagnen gilt es vor allem zu eruieren, auf welchem Kommunikationsweg welche Risikogruppen erreicht werden können und wie diese medial gestaltet sein sollten, um auch in den natürlichen Settings der Zielgruppen aufmerksamkeitslenkend zu wirken. In Kombination mit formalen Gestaltungselementen sollten zudem verschiedene Botschaftsstrategien („Message-Frames“) auf ihre Wirksamkeit hin geprüft werden.

6.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bildungs- und Schulungsprogramme zur primären und sekundären Prävention von Hautkrebs sollten bei der Gestaltung der Materialien möglichst einfache, realitätsnahe und anschauliche Formen der Visualisierung verwenden und die Grenzen der über die Wissensvermittlung hinausgehenden Kompetenzerweiterung einzelner Zielgruppen berücksichtigen.
Level of Evidence 1-	Primärstudien: [482, 483]
	Konsensstärke: 93 %

E. Baumann, M. Kiehl

Girardi et al. (2006) konnten zeigen, dass der Lerneffekt einer kognitiven Schulung zur Erkennung bösartiger Melanome, die nur mit entsprechenden Fotos arbeitet, bei Laien einer analytischen Informationsstrategie nach den „ABCD-Kriterien“ deutlich überlegen ist. Der Effekt des Einsatzes von Bildern zur Erkennung von Melanomen wird von den Autoren entsprechend größer eingeschätzt als textliche Erläuterungen gemäß den ABCD-Kriterien. Letztere erwiesen sich nicht einmal in Ergänzung zu den Fotos als effektiv. Fotos werden für eine alltagsnähere und leichter auf den Lebenskontext bzw. die Betrachtung der Haut in der Realität übertragbare Form der Darstellung für Laien

³ Unter „formativer Evaluation“ wird die Evaluation eines Prozesses verstanden. Unter „summativer Evaluation“ wird die Evaluation des Ergebnisses verstanden, d.h. Soll-Ist-Vergleich, d.h. das Geplante vs. das Erreichte.

gehalten, während sich die ABCD-Kriterien eher für die Schulung von Gesundheitsexperten anbieten [483].

Allerdings sollte das Wirkungspotenzial solcher Informationsmaterialien als einzelne Maßnahme nicht überschätzt werden. Auch wenn sich bei entsprechend gut gestalteten Materialien Lerneffekte auf der Wissenssebene nachweisen lassen, lässt sich dies nur bedingt auf die Fähigkeit zur Unterscheidung gut- und bösartiger Läsionen in der Realität übertragen (vgl. [482]). Hier scheint eine mediale Kommunikationsmaßnahme alleine – vor allem bei Risikogruppen mit unterdurchschnittlicher Gesundheitskompetenz – keine hinreichende Wirkung zu entfalten, sodass es vermutlich einer Kombination solcher Maßnahmen mit interpersonellen Beratungs- und Unterstützungsangeboten bedarf.

Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht dementsprechend darin herauszufinden, welche Informationstiefe und welche Art der Informationsdarstellung für welche Zielgruppe angemessen ist, also leicht verstanden und in handlungsrelevantes Wissen übertragen werden kann, und inwiefern sich jeweils eine Kombination medialer und interpersoneller Schulungsmaßnahmen anbietet. In diesem Zusammenhang sollte – unter Berücksichtigung der ziel- und risikogruppenspezifischen Ressourcen und Barrieren der Informationsverarbeitung – vor allem der Prozess der Aufmerksamkeitslenkung und des Lernens differenziert analysiert werden.

6.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bildungs- und Schulungsprogramme zur primären und sekundären Prävention von Hautkrebs sollten die Zielpersonen einzeln ansprechen („individual-level-interventions“) und dabei individualisierte Informationen und Feedbackelemente beinhalten.
Level of Evidence 1+	Primärstudien: [329, 377, 473, 480, 489]
	Konsensstärke: 96 %

Auf persönliche Eigenschaften, Verhaltensmuster, Bedürfnisse und Überzeugungen zugeschnittenen Gesundheitsinformationen werden mit höherer Wahrscheinlichkeit als persönlich relevant wahrgenommen und haben dadurch einen stärker motivierenden Charakter als solche, die allgemeine Informationen und Hinweise beinhalten. Dieses sogenannte Tailoring sollte z. B. in Form von personalisiertem Feedback zum Risikostatus, darauf abgestimmten Verhaltensempfehlungen und in Form von Erinnerungshilfen erfolgen.

Für Präventions- und Interventionsprogramme, die – über den persönlichen Kontakt zu einem Gesundheitsexperten oder auch in Form von Direktmedien – einzelne Individuen adressieren, liegt eine stärkere Evidenz ihrer Wirkung auf die Wahrnehmung eines Krebsrisikos vor, als es bei Interventionen der Fall ist, die auf kollektiver Ebene ansetzen, also nicht einzelne Individuen gezielt ansprechen [377]. Der systematische Studienüberblick liefert überdies Hinweise darauf, dass eine individualisierte

Ansprache bzw. auf den individuellen Risikostatus zugeschnittene Informationen („Tailoring“) wirksamer sind als allgemeine Informationen.

Evidenz für die Wirksamkeit des „Tailorings“ liefern auch Glanz et al. (2010). Die Autoren konnten für Erwachsene mit mittlerem bis hohem Hautkrebsrisiko einen positiven Einfluss eines personalisierten Feedbacks im Rahmen eines dreimaligen, postalisch zugestellten Informationspaketes im Zwei-Wochen-Abstand im Vergleich zu einer nicht-personalisierten Intervention in Form von allgemeinem Schulungsmaterial zur Hautkrebsprävention und Selbstuntersuchung sowie einer Broschüre über Sonnenschutzmaßnahmen und Verhaltenstipps nachweisen. Dabei wurde die Personalisierung des Feedbacks anhand des individuellen Risikostatus und der persönlichen Risikofaktoren sowie auf Grundlage des praktizierten Sonnenschutz- und Selbstuntersuchungsverhaltens, der Verhaltensänderungsbereitschaft und der wahrgenommenen Hindernisse einer Verhaltensänderung vorgenommen. Als medialisierende Variablen wurden die Konstrukte „Risikowahrnehmung“, „Kosten- und Nutzen-Abwägungen der Verhaltensänderung“, „handlungsrelevantes Wissen und Kompetenzen“ sowie „soziale Normen“ einbezogen [480].

Auch Adams et al. (2009) konnten für Jugendliche positive Einflüsse auf das Sonnenschutzverhalten mithilfe eines interaktiven PC-Schulungsprogramms mit personalisiertem Feedback und Telefoninterviews mit Gesundheitsberatern nachweisen. Hier wurde im Anschluss an die Interviews postalisch personalisiertes Feedback mit Tipps zu unterschiedlichen Arten des Sonnenschutzverhaltens und eine Flasche Sonnenschutzmittel verschickt [473].

Auch Glazebrook et al. (2006) arbeiteten im Rahmen ihrer interaktiven PC-Schulung für Risikopersonen mit einem individualisierten Feedback zum Risikostatus, das als Furchtappell auf die Erhöhung der wahrgenommenen Bedrohung abzielte und im Hinblick auf die Ausübung des Schutzverhaltens gleichzeitig Informationen zur Senkung der Barrieren und zur Verstärkung des wahrgenommenen Nutzens lieferte. Es trug vor allem bei Personen mit höherem Risikostatus zu einem Wissenszuwachs bei [489]. Auch hier wurde jedoch das Programm nicht gegen eine nicht-personalisierte Schulung getestet, sodass die Hinweise auf die Evidenz individualisierter Informationen und Feedbackelemente trotz eines hohen Levels of Evidence der Studien in dieser Hinsicht begrenzt bleibt.

Über die Notwendigkeit einer individualisierten Ansprache hinaus liefern die Studien eindeutige Hinweise darauf, dass eine theoretische Fundierung der Programmkonzepte wichtig und sinnvoll ist. Laut Garside et al. (2010) liefern vor allem die Elemente des Health-Belief-Models für die Personalisierung einen kohärenten und vielen Interventionen zugrundeliegenden theoretischen Rahmen, aus dem die individuell zu vermittelnden Informationen über Risiken und Schutzverhalten zur Prävention von Hautkrebs abgeleitet werden können und der Erklärungsansätze für die zielgruppenspezifische Wirksamkeit von Programmen zur Prävention von Hautkrebs sowie Ansatzpunkte für die Gestaltung der Botschaften und Ebenen des individualisierten Feedbacks und der Evaluation liefert [329]. Auch Glanz et al. (2010) bezogen zur Messung der Wirksamkeit des personalisierten Feedbacks die obengenannten Konstrukte als medialisierende Variablen ein, die aus dem Health-Belief-Model und der sozialkognitiven Theorie abgeleitet wurden [480].

Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht entsprechend darin, die kurz-, mittel- und langfristige Wirksamkeit von individualisierten Schulungsprogrammen und Feedbackelementen in Interventionsmaßnahmen gegenüber solchen Programmen empirisch zu untermauern, die keine Elemente eines Tailoring und Feedbackmöglichkeiten vorsehen. Dabei sollten die Programme auf etablierte theoretische Ansätze zur Modellierung der Programme und zur Erklärung der Veränderung von Gesundheitsverhalten zurückgreifen. Entsprechend sollte die Konzeption solcher Programme auf einer theoretischen Grundlage erfolgen und systematisch gegen solche Maßnahmen getestet werden, die kein Tailoring beinhalten.

6.1.5. Evaluation des Kommunikationsprozesses und -erfolgs

6.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Kommunikative Interventionen im Rahmen der primären und sekundären Hautkrebsprävention sollten formativ und summativ evaluiert werden. Die verwendeten Evaluationsparameter sollten aus einem theoretisch bewährten Modell abgeleitet werden.
	Konsensstärke: 85 %

E. Baumann, M. Anders

Um kommunikative Interventionen im Rahmen der primären und sekundären Hautkrebsprävention zielgerichtet zu entwickeln und zu planen, ist eine Datensammlung noch vor der eigentlichen Implementierung der Intervention erforderlich (formative Evaluation). Dabei werden zwei Ziele verfolgt: Sammlung von Informationen zur Konzeptualisierung und Umsetzung der Intervention (Preproduction Research) sowie eine Vorab-Prüfung der fertig gestellten Interventionsmaßnahme und deren Instrumente und Materialien (Product-Testing). Messungen und Monitoring des gesamten Prozesses sind ebenfalls von Vorteil, um externe und interne Störgrößen im Zeitverlauf berücksichtigen zu können (Prozessevaluation). Zur Prozessevaluation gehört neben der Erhebung von inhaltlichen Aspekten auch die Einbeziehung von Größen, die die Qualität der Interventionsorganisation (Controlling) beschreiben (bspw. organisatorische Abläufe). Die summative Evaluation ermöglicht es, die festgelegten Interventionsziele einer kommunikativen Intervention zu prüfen und die Effekte, die Effektivität und die Effizienz der Maßnahme zu erfassen. Dabei ist der gesamte Zeitraum während und nach der Intervention zu beachten. Die summative Evaluation stellt Informationen bereit, die notwendig sind, um mögliche Veränderungen, die durch die Intervention hervorgerufen werden, zu identifizieren und ggf. zu quantifizieren. Dazu ist es mindestens notwendig, die relevanten Größen jeweils vor (kann bereits innerhalb der formativen Evaluation (Preproduction Research) erfolgen) und nach der Intervention zu erheben. Weiter ist es wichtig, innerhalb der Evaluation nicht nur Größen zu untersuchen, die direkt mit der Kommunikation in Zusammenhang stehen, sondern dazu die betreffenden Gesundheitsindikatoren und deren Veränderung im Zeitverlauf mit einzubeziehen [491-493].

Die innerhalb einer Evaluation verwendeten Evaluationsparameter sollten aus einem theoretisch bewährten Modell abgeleitet werden. Nach dem Transtheoretischen Modell werden unterschiedliche Stufen der Informationsverarbeitung durchlaufen bevor eine Intervention verhaltensrelevant wird. Auch Kontinuumsmodelle, wie das Health Belief Model und die Theory of Planned Behavior, modellieren den durch eine Präventions-

bzw. Interventionsmaßnahme initiierten Prozess der Veränderung des Gesundheitsverhaltens differenziert. Auf welcher Stufe der Verhaltensänderung sich die Zielperson bzw. der Proband jeweils befindet bzw. welche Konstellationen individueller Prädispositionen bei den Mitgliedern einer Zielgruppe vorliegen, beeinflusst auch ihre Empfänglichkeit für unterschiedliche Informations- und Kommunikationsangebote, die Teil einer Intervention sind, sowie deren Bewertung und die hieraus resultierenden Vermittlungspotenziale. Welche Endgrößen auf Einstellungs- und Verhaltensebene gemessen und evaluiert werden, sollte daher aus dem theoretischen Modell abgeleitet sein, auf dessen Grundlage die Maßnahme konzipiert wurde [494-496].

Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht bei der Prüfung von Evaluationsstrategien hinsichtlich ihrer Verlässlichkeit und bei der Entwicklung eines Kriterienkatalogs zur Qualitätsprüfung von Evaluationsmaßnahmen. Außerdem sollte die Erklärungsleistung und Prognosekraft unterschiedlicher theoretischer Modelle für unterschiedliche Zielstellungen und Maßnahmen zu identifizieren und die Modellparameter auf die Prävention von Hautkrebs spezifizieren werden.

6.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Evaluationen von Interventionen im Rahmen der primären und sekundären Hautkrebsprävention sollen mit empirisch bewährten, spezifisch auf die jeweiligen Endpunkte ausgerichteten Messverfahren arbeiten.
	Konsensstärke: 100 %

E. Baumann, M. Anders

Die Evaluation sollte zu mehreren Messzeitpunkten erfolgen und kurz- sowie langfristige Effekte messen. Es sollte mit validierten und standardisierten Skalen zur Messung der unterschiedlichen Endpunkte gearbeitet werden. Sofern diese nicht verfügbar sind, sollten Evaluationsbefunde durch den Vergleich der durch unterschiedliche Erhebungs- und Analyseverfahren generierten Befunde empirisch abgesichert werden.

Austoker et al. (2009) kommen in ihrer systematischen Übersichtsarbeit von Präventionsmaßnahmen zur Steigerung der Aufmerksamkeit für Krebserkrankungen, die auch Studien zur Hautkrebsprävention einschließt, zu dem Schluss, dass eine höhere methodische Qualität und Vergleichbarkeit der Studiendesigns erforderlich ist: „Future research evaluating individual-level interventions to promote cancer awareness should attempt to use study designs that generate high-quality evidence, measure outcomes over a longer term (months/years) and attempt to measure behavioural and stage outcomes, as well as knowledge and attitudes. We also highlight the need for standardised and validated measures of cancer awareness [...]“ (S.38 in [377]).

Hieraus resultieren die in der Empfehlung formulierten Konsequenzen für die zu evaluierenden Parameter und die Art ihrer Messung. Dies betrifft auch die Wahl der Erhebungsinstrumente, die für die Messung von einstellungs- und verhaltensbezogenen Outcome-Variablen genutzt werden. Demnach sollte das Risiko- und Schutzverhalten im Zusammenhang mit der Sonnenexposition in der Regel nur durch Selbstauskunft der Zielgruppen im Rahmen von schriftlichen oder mündlichen Befragungen erfasst werden. Bei einer Befragung handelt es sich jedoch um eine

reaktive Methode, d. h. dass die Art der Abfrage des Verhaltens einen Einfluss auf die Outcome-Variablen entfalten kann. Zudem eignen sich unterschiedliche Befragungsmodi für unterschiedliche Einstellungs- und Verhaltensmessungen. Während standardisierte Surveys, die häufig mit Likert-Skalen arbeiten, eher für die Messung habituellen Verhaltens und genereller Einstellungen geeignet sind, lassen sich exakte Verhaltensdaten und situative Befindlichkeiten genauer durch Tagebuchstudien erfassen.

In diesem Zusammenhang weisen Glanz et al. (2010) nach, dass die mithilfe von Tagebüchern erhobenen Daten signifikant besser zur Vorhersage des Sonnenschutzverhaltens geeignet sind als die Daten der standardisierten Befragung. Um mögliche Wirkungen einer Intervention nicht dadurch zu unterschätzen, dass die gewählte Evaluationsmethode möglicherweise bestimmte Effekte durch die Art der Erhebung nicht erfasst, sollten unterschiedliche Methoden zur Messung der abhängigen Variablen herangezogen werden, die komplementär zueinander sind und in ihrer Kombination ein umfassenderes Bild ermöglichen [480].

Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht in der Methodenforschung zur Optimierung von Studiendesigns hinsichtlich der Evaluation von Präventions- bzw. Interventionsmaßnahmen und der hierbei verwendeten Messverfahren. Ziel ist es, einen Kriterienkatalog zur Evaluation von Präventions- bzw. Interventionsmaßnahmen zu erarbeiten, um so empirisch besser abgesicherte und vergleichbare Evaluationsbefunde zu generieren, indem z. B. standardisierte und validierte Skalen erarbeitet werden.

6.15.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Zur Evaluation der Wirksamkeit von Interventionen zur primären Prävention von Hautkrebs sollten hautkrebspräventionsspezifische Einstellungs- und Verhaltensparameter sowie Indikatoren zur Kontakthäufigkeit/-intensität, zur Bewertung der Kommunikationsmittel und ihrer Vermittlungsqualität und -leistung herangezogen werden.
Level of Evidence 1+	Primärstudien: [480, 485, 489, 496]
	Konsensstärke: 84 %

Voraussetzung für die Entfaltung einer einstellungs- und verhaltensrelevanten präventiven Wirkung der Präventions- bzw. Interventionsmaßnahme ist, wie häufig und intensiv die einzelnen Kommunikationsangebote und Botschaften wahrgenommen werden, ob sie Aufmerksamkeit generieren, wie sie auf inhaltlicher und gestalterischer Ebene bewertet werden und ob sie verstanden, behalten und subjektiv als nützlich wahrgenommen werden. Um den unmittelbaren Kommunikationserfolg zu messen, der einer längerfristigen Wirkung auf Einstellungs- und Verhaltensebene vorausgeht, sind daher auch Evaluationsparameter erforderlich, die unmittelbar an der Wahrnehmung der Kampagnenbotschaft oder Schulungsmaßnahme ansetzen und die Dispositionen der Probanden differenziert auf der jeweiligen Stufe der Verhaltensänderung messen [496]. Wirkungsvolle Interventionen müssten demzufolge auch auf die der Verhaltensänderung vorgelagerten Outcome-Variablen einen positiven Einfluss

entfalten, wenn die Verhaltensänderung auf die Intervention zurückgeführt werden können soll. Auch liefert erst ein rezipientenseitiges Feedback zum eigentlichen Informations- oder Schulungsmaterial konkrete Hinweise darauf, wie Informations- und Schulungsangebote insgesamt bzw. wie einzelne Elemente sowie die inhaltliche und gestalterische Aufbereitung der Informationen in multimedialen Interventionen von verschiedenen Zielgruppen angenommen werden und welche Optimierungspotenziale hieraus resultieren.

So weisen Boer et al. (2006) in einem Experiment zur Wirkung von Anzeigen zu präventivem Sonnenschutzverhalten nach, dass sich eine Variation der medialen Aufbereitung von Informationen auf die einer Einstellungs- und Verhaltensabsicht vorgelagerten Parameter auswirkt. Der Einsatz von Bildern oder Textelementen sowie die Kombination aus beidem erhöht *Attraktivität* der Anzeigen signifikant. Nur Bilder ohne textliche Erläuterung einzusetzen, kann hingegen die *Verständlichkeit* der Aussage reduzieren. Eine höhere *Glaubwürdigkeit* wird vor allem durch Textbausteine erzielt, die auch nicht durch die Kombination mit Bildern verstärkt wird. Vor allem der Einsatz von Bildern verstärkt jedoch die Reflexion über die Anzeige signifikant [485].

Auch Glanz et al. (2010a) haben die *Bewertung* von personalisiertem und nicht personalisiertem Stimulusmaterial durch die Probanden evaluiert, wenn auch nicht als Mediatorvariable statistisch in das Wirkungsmodell einbezogen. Es kann jedoch nachgewiesen werden, dass alle personalisierten Informationen über alle Items hinweg signifikant besser bewertet werden als die nicht personalisierten. Auch bei Glazebrook et al. (2006) könnten die positiv bewertete Art der Aufbereitung und der Darbietung der Informationen sowie die wahrgenommene Nutzerfreundlichkeit einer eingesetzten interaktiven PC-Schulung in der Risikogruppe einen Beitrag zum Lernerfolg geleistet haben [489].

Ein relevantes Konzept stellt in diesem Zusammenhang auch die vom Decision-Making-Model von Janis und Mann abgeleitet *Entscheidungsbalance* dar, die die in der sich die Abwägung von positiven und negativen Konsequenzen einer Handlung bzw. eines Verhaltens der Zielperson ausdrückt. Sie spielt eine wesentliche Rolle im Zusammenhang mit (gesundheitlichen) Verhaltensänderungen nach dem Transtheoretischen Modell. Die empirische Sozialforschung hat zwei wesentliche Möglichkeiten entwickelt, das Konzept der Entscheidungsbalance zu erfassen. Eine Möglichkeit besteht darin, Vor- und Nachteile einer Handlung bspw. eines Verhaltens gegeneinander zu stellen, d. h. die Nachteile von den Vorteilen zu subtrahieren. Eine andere Möglichkeit die Entscheidungsbalance zu operationalisieren besteht darin, die Vorteile eines bestimmten Verhaltens den Vorteilen des gegenteiligen Verhaltens oder der nicht Aufnahme des empfohlenen Verhaltens gegenüber zustellen bzw. zu subtrahieren [473, 497, 498].

Vor diesem Hintergrund untersuchten Adams et al. (2009) Veränderungen im Sonnenschutzverhalten unter Jugendlichen. Dabei wurden die Vorteile des sonnenschützenden Verhaltens den Vorteilen der Sonnenexposition gegenüber gestellt [473]. Bei der Analyse wird die Entscheidungsbalance als Mediator zwischen der Intervention (computergestützte interaktive Sonnenschutzschulung) und sonnenschützendem Verhalten identifiziert. Einzelne Bestandteile der Entscheidungsbalance (Vorteile Sonnenschutz und Vorteile der Sonnenexposition) sind für sich genommen jedoch keine Mediatoren von sonnenschützendem Verhalten. Das heißt, Entscheidungen bezüglich eines sonnenschützenden Verhaltens werden auf Grundlage von erwarteten Konsequenzen konkurrierender Verhaltensmuster getroffen. Schlussfolgernd eignet sich die anhand der Relation zwischen den Vorteilen

konkurrierender Verhaltensmuster gemessene Entscheidungsbalance auch als Surrogatparameter für die Messung von Verhalten bzw. Verhaltensänderungen [473].

Entsprechend sollte bei der Evaluation von Interventionen der Prävention von Hautkrebs die Entscheidungsbalance als Mediator bzw. Surrogatparameter von sonnenschützendem Verhalten einbezogen werden.

Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht darin, die Bedeutung der unmittelbar kommunikationsbezogenen Parameter (z. B. Reichweite und Aufmerksamkeitslenkung der Kommunikationsmittel, Verständlichkeit und Bewertung des Informationsangebotes oder Maßnahme) für die Wirkung der Präventions- bzw. Interventionsmaßnahme auf Einstellungs- und Verhaltensebene systematisch zu evaluieren. Dabei gilt es auch, die unterschiedlichen Varianten der Entscheidungsbalance empirisch zu modellieren und im Hinblick auf ihre mediatisierende Wirkung auf sonnenschützendes Verhalten zu überprüfen, um hieraus Rückschlüsse auf geeignete Formen der Ansprache in Präventionskampagnen zu ziehen.

Studien, in denen mediale Botschaften eingesetzt und mit einstellungs- und verhaltensbezogenen Outcomes in Verbindung gebracht werden, müssten die notwendigen Voraussetzungen für einen Rückschluss der Wirkung auf die Kampagne erfüllen und dürften nur dann als Beleg für Veränderungen auf Einstellungs- und Verhaltensebene interpretiert werden, wenn empirisch abgesichert ist, dass diese Veränderung aus dem Kontakt der Zielgruppen mit dem Kampagneninhalte (Reichweite) und der Verarbeitung dieser Botschaften resultiert. Bisherige Studien liefern dafür bislang noch keine hinreichenden Belege. So zeigen bspw. Del Mar et al. keinen hinreichenden Nachweis dafür, dass die erhöhte Zahl von Exzisionen durch Ärzte während zweier TV-Kampagnen kausal eindeutig auf diese zurückgeführt werden kann, sodass die Annahmen zum Wirkungszusammenhang trotz eines statistischen Zusammenhangs zwischen Kampagnenzeitraum und Anzahl der Exzisionen eher spekulativer Art bleibt [499]. Auch bei Oivanen et al. können die Besuche zur Hautuntersuchung nicht kausal auf den Kontakt mit Kampagnenbotschaften zurückgeführt werden [500].

Bei der Evaluation solcher Maßnahmen sollten daher Detailinformationen zu den disseminierten Botschaften und Werbemitteln sowie eine Messung der Kontaktwahrscheinlichkeit mit der Kampagne und ihrer Reichweite bis hin zur Wahrnehmung und Bewertung derselben in der Zielpopulation gemessen bzw. sichergestellt werden, bevor von einem Beleg für die Wirksamkeit einer Kampagne ausgegangen werden kann.

6.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Evaluation der Effektivität einer kommunikativen Intervention hinsichtlich einer informierten Entscheidungsfindung im Rahmen der primären und sekundären Hautkrebsprävention sollen mindestens folgende Parameter bestimmt werden: • Relevantes Wissen, • Einstellung gegenüber der Maßnahme, der Handlung oder dem Verhalten, • Teilnahme oder Verhalten.
	Konsensstärke: 81 %

Anhand der Definition lassen sich drei Dimensionen ableiten, die eine „Informierte Entscheidung“ beinhaltet: Verstehen, Präferenzen und Entscheidung. Mullen et al. beschreiben dazu noch eine vierte: Partizipation. Die einzelnen Dimensionen lassen sich auf unterschiedlichste Weise operationalisieren. Das Verstehen kann bspw. durch die Erfassung des Wissens und der Risikowahrnehmung abgebildet werden. Eigene Präferenzen sind mit Parametern wie wahrgenommener Nutzen bzw. Barrieren, Werte und Einstellungen zu erheben. Aspekte der Partizipation lassen sich mithilfe von Konzepten wie der Selbsteffizienz oder des Shared-Decision-Making abbilden. Die Dimension Entscheidung spiegelt sich schließlich in der Teilnahmeabsicht oder in der Teilnahme selbst wider [501]. Eine Zuordnung einzelner Parameter zu einer bestimmten Dimension ist nicht immer eindeutig, umfassend und/oder exklusiv möglich, d.h. teilweise erfasst ein Parameter auch Aspekte mehrerer Dimensionen bzw. nur Fragmente einer einzelnen Dimension.

Marteau et al. (2001) entwickelten zur Messung einer „Informierten Entscheidung“ ein mehrdimensionales Modell, das Wissen, Einstellung und Verhalten (Teilnahme) umfasst, d. h. Anteile der genannten Dimensionen Verstehen, Präferenzen und Entscheidung werden berücksichtigt. Alle drei Parameter werden im Modell dichotomisiert betrachtet: Wissen (hoch, niedrig), Einstellung (positiv, negativ), Verhalten (Teilnahme, Nicht-Teilnahme). Aus den sich ergebenden Kombinationen der drei Größen wird schließlich abgeleitet, ob eine Entscheidung informiert bzw. uniformiert getroffen wird. Wichtig für eine „Informierte Entscheidung“ ist dabei, dass eine Kongruenz zwischen Einstellung und Verhalten besteht, bei gleichzeitig hohem Wissensstand (Tabelle 31)

Tabelle 31: Algorithmus zur „Informierten Entscheidung“

Wissen	Einstellung	Teilnahme	Entscheidung
hoch	positiv	ja	informiert
hoch	negativ	nein	informiert
hoch	negativ	ja	uninformiert
hoch	positiv	nein	uninformiert
niedrig	positiv	ja	uninformiert
niedrig	negativ	nein	uninformiert
niedrig	negativ	ja	uninformiert
niedrig	positiv	nein	uninformiert

Quelle: [502]

Gegenteilig sind Inkongruenzen zwischen Einstellung und Verhalten ein Zeichen für eine uniformierte Entscheidung (Tabelle 31). Seine theoretische Grundlage erhält das Model durch die Theory of Planned Behavior [494].

Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht bezüglich der Entwicklung eines Erhebungsinstruments, das alle vier Dimensionen (Verstehen, Präferenzen, Partizipation, Entscheidung) der „Informierten Entscheidung“ abdeckt und damit eine exaktere Messung dieser ermöglicht. Zudem sind Prädiktoren, Moderatoren und Mediatoren zu identifizieren und zu beschreiben, die auf den Parameter „Informierte Entscheidung“ als Gesamtkonzept wirken. In diesem Zusammenhang sind die Bereiche Information, Kontext und Medium zu beachten. Ebenso sind nicht nur Entscheidungsprozesse im Rahmen der sekundären Prävention (von Hautkrebs), sondern auch der primären Prävention hinsichtlich einer informierten Entscheidungsfindung zu evaluieren. Außerdem gilt es zu prüfen, ob Personen, die sich informiert entschieden haben, tatsächlich bezüglich primär- und sekundärpräventiven Verhaltensweisen und deren Konsequenzen andere kurzfristige und langfristige Outcomes erzielen im Vergleich zu uniformiert Entschieden.

7. Qualitätsindikatoren

Die Ableitung von Qualitätsindikatoren (QI) auf Basis der starken Empfehlungen innerhalb der S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs durchlief den standardisierten Prozess, der im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie etabliert ist (siehe Leitlinienreport). Dieser Prozess ist bisher ausschließlich bei Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Tumorerkrankungen zum Einsatz gekommen. Die hier vorliegende Leitlinie ist die erste, die sich ausschließlich mit dem Thema Prävention befasst. Diese grundsätzlich andere Situation wurde ausgiebig in der Arbeitsgruppe QI diskutiert. Im Folgenden werden die Besonderheiten und die Konsequenzen für die QI Ableitung dargestellt.

Ein Kernproblem stellt die fehlende Umsetzbarkeit der Leitlinien-Empfehlungen in klar und eindeutig definierte QI dar, sowie die Verfügbarkeit entsprechender Daten zu eventuellen Indikatoren. Im Bereich der primären Prävention sind Verhaltensindikatoren der wichtigste Bestandteil der Evaluation, mit dem Ziel Veränderungen im Verhalten durch entsprechende Interventionen zu detektieren. Solche Verhaltensindikatoren müssten aber gerade im Rahmen der primären Prävention häufig in Form retrospektiver Selbstauskünfte erhoben werden; dadurch unterliegen die Daten im Vergleich zu verhaltensnahen Messungen oder medizinischen Routinedaten in stärkerem Maße subjektiven Verzerrungen und sind daher in ihrer Objektivität und Validität als vergleichsweise begrenzt zu bewerten. Dies trifft auch zu Teilen auf sekundärpräventive Maßnahmen zu, wobei hier neben Verhaltensindikatoren auch epidemiologische Daten und Daten der Versorgungsforschung eine Rolle spielen. Außerdem ist, wenn sich einzelne Empfehlungen bspw. auf Verhaltensweisen großer Teilpopulationen oder der Allgemeinbevölkerung beziehen, eine Vollerhebung anhand von Routinedaten kaum oder gar nicht möglich.

Zum Ausgleich der geschilderten Schwierigkeiten stellt die Leitlinie umfangreiche Empfehlungen zur formativen und summativen Evaluation von Informations- und Schulungsprogrammen im Bereich der primären und sekundären Prävention von Hautkrebs zur Verfügung. Dabei lassen sich zwei Bereiche unterscheiden, in denen die Wirksamkeit einer Intervention jeweils sowohl prozess- als auch ergebnisbezogen umfassend evaluiert werden sollte: Verhaltensprävention und Verhältnisprävention.

Im Bereich der Verhaltensprävention sind Fragen zu beantworten wie *Welche Information hat der Bürger oder bestimmte Zielgruppen (bspw. Eltern) erhalten und aus welcher Quelle? Wie werden diese wahrgenommen und verarbeitet?* Hierbei geht es um die Erfragung von Kenntnissen, aber auch um die Abbildung der Risikowahrnehmung oder Einstellungen sowie der subjektiven Informiertheit. Deshalb ist es notwendig neben den verhaltensrelevanten Endpunkten, intermediäre Faktoren miteinzubeziehen, die den Prozess der Informationsverbreitung und -verarbeitung widerspiegeln.

In der Verhältnisprävention liegt der Fokus auf den Umweltfaktoren und Strukturen im öffentlichen Raum, wie beispielsweise in Schulen, Kindergärten und am Arbeitsplatz oder auch im Bereich der Stadtentwicklung und Stadtplanung. Dabei spielen politische oder verwaltungstechnische Rahmenbedingungen und Prozesse eine gestaltende Rolle, die in die Evaluation einbezogen werden sollten. Die Evaluation kann sowohl im Rahmen von Feldexperimenten als auch mithilfe prozessbegleitender nicht-experimenteller Evaluationsstudien erfolgen. Mögliche Fragen können dabei sein: *(Wie) wurden die für die Umsetzung der Maßnahme erforderlichen rechtlichen, politischen*

und finanziellen Rahmenbedingungen geschaffen? Wie sind die relevanten Entscheidungsträger in den Planungsprozess einbezogen und informiert worden? Welche Maßnahmen sind in welchen Bereichen wie umgesetzt worden? Wie kommen die Maßnahmen bei den Experten und Multiplikatoren an und welche Auswirkungen entfalten sie in den Zielgruppen, z. B. Schüler, Arbeitnehmer? Im Weiteren beziehen sich einzelne Empfehlungen der Leitlinie auf die Aus-, Fort- und Weiterbildung von Multiplikatoren wie Ärzte, Medizinische Fachangestellte oder andere Berufsgruppen. Mögliche Fragen der entsprechenden Evaluation könnten sein: Wie gut sind die Schulungsinhalte auf die Besonderheiten der Berufspraxis und des Berufsalltags der jeweiligen Berufsgruppe zugeschnitten? Wie sind die Programme inhaltlich ausgestaltet und die Schulungsunterlagen aufbereitet? Sind Voraussetzungen für die Teilnahme an einer solchen Schulung durch die jeweiligen Berufsgruppen geschaffen worden? Wie werden die Programme in der jeweiligen Berufsgruppe angenommen, wie werden die vermittelten Kompetenzen in das berufspraktische Handeln integriert und welche damit verbundenen Effekte lassen sich nachweisen, z. B. in der Patientenberatung? Daneben spielen auch Änderungen bzw. Ergänzungen in der Weiterbildungsordnung, Approbationsordnung, in der pflegerischen Ausbildung, aber auch in der Ausbildung von Erziehern, Kinderpflegern oder Lehrern eine Rolle. Auch stellt sich die Frage, inwiefern Rahmenbedingungen zur Umsetzung der Präventionsmaßnahmen in verwaltenden Systemen, wie dem ärztlichen Abrechnungssystem bspw. als Form einer „Beratungsziffer“ berücksichtigt werden.

Bei der Evaluation des HKS sind zudem Hürden aufgrund der Dokumentationsvoraussetzungen darzulegen. Jede HKS-Untersuchung muss zum Zweck der Abrechnung vollständig (nach §34 der Krebsfrüherkennungsrichtlinie) elektronisch durch eine von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zertifizierte Software dokumentiert werden. Diese elektronischen Dokumentationen werden auch für die Evaluation genutzt, die in §35 der Krebsfrüherkennungsrichtlinie festgeschrieben ist. Zielparameter der Evaluation sind u.a. Teilnehmeraten, Verdachtsdiagnosen und falsch-positive Befunde. Eine umfassende Bewertung des HKS beinhaltet jedoch auch epidemiologische Endpunkte wie Mortalität und Morbidität (Stadienshift zu früher erkannten Tumoren), sowie Intervallkarzinome. Diese Endpunkte sind von großer Bedeutung für die Effektivitätsbewertung eines Krebsfrüherkennungsprogrammes und werden auch international gefordert. Auf Grund der derzeitigen Datenerhebung ist eine belastbare Evaluation des HKS jedoch nicht möglich, da die Dokumentation ohne die erforderliche Personenidentifikation erfolgt. Durch einen Personenbezug wäre ein Abgleich mit den epidemiologischen Krebsregistern möglich, und die Zieltumoren des HKS lassen sich in ‚im Screening entdeckt‘ und ‚nicht im Screening entdeckt‘ unterteilen. Dadurch kann eine Untersuchung z.B. zur möglichen Mortalitätsreduktion bei Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern durchgeführt werden.

Außerdem ist es durch die Zweistufigkeit des Hautkrebs-Screenings möglich, dass Diagnosen doppelt dokumentiert werden und deshalb bei der Gegenüberstellung von Verdachts- und gesicherten Diagnosen Verzerrungen auftreten. Eine Personenidentifikation würde auch diese Verzerrungen aufheben. Damit ein umfassender und wissenschaftlicher Nachweis der Effekte des HKS möglich ist, wird empfohlen, mit den relevanten Stakeholdern die derzeitige elektronische Dokumentation um die o.g. Items zu erweitern und anzupassen.

Aus den oben dargestellten Gründen konnten basierend auf dieser Leitlinie keine Qualitätsindikatoren abgeleitet werden.

8. Literatur

1. Kassenärztliche, B. *IT in der Arztpraxis: Anforderungskatalog Hautkrebs-Screening (eHKS)*. 2012.
2. Breitbart, E.W., et al., *Systematic skin cancer screening in Northern Germany*. J Am Acad Dermatol, 2012. **66**(2): p. 201-11.
3. Geller, A.C., et al., *A nationwide population-based skin cancer screening in Germany: proceedings of the first meeting of the International Task Force on Skin Cancer Screening and Prevention (September 24 and 25, 2009)*. Cancer Epidemiol, 2010. **34**(3): p. 355-8.
4. El Ghissassi, F., et al., *A review of human carcinogens--part D: radiation*. Lancet Oncol, 2009. **10**(8): p. 751-2.
5. ICNIRP, *Proceedings Third International Non-Ionizing Radiation Workshop, Baden, Austria*. R. Matthes (ed.). 1996.
6. Ridley, A.J., et al., *Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis*. Int J Radiat Biol, 2009. **85**(3): p. 177-95.
7. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens: Radiation*. 2012. **100D**.
8. Ikehata, H. and T. Ono, *The mechanisms of UV mutagenesis*. J Radiat Res (Tokyo), 2011. **52**(2): p. 115-25.
9. Cadet, J., T. Douki, and J.L. Ravanat, *Oxidatively generated base damage to cellular DNA*. Free Radic Biol Med, 2010. **49**(1): p. 9-21.
10. Douki, T., et al., *Bipyrimidine photoproducts rather than oxidative lesions are the main type of DNA damage involved in the genotoxic effect of solar UVA radiation*. Biochemistry, 2003. **42**(30): p. 9221-6.
11. Courdavault, S., et al., *Larger yield of cyclobutane dimers than 8-oxo-7,8-dihydroguanine in the DNA of UVA-irradiated human skin cells*. Mutat Res, 2004. **556**(1-2): p. 135-42.
12. Mouret, S., et al., *Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(37): p. 13765-70.
13. Mouret, S., A. Forestier, and T. Douki, *The specificity of UVA-induced DNA damage in human melanocytes*. Photochem Photobiol Sci, 2012. **11**(1): p. 155-62.
14. Kozmin, S.G., et al., *Roles of Saccharomyces cerevisiae DNA polymerases Poleta and Polzeta in response to irradiation by simulated sunlight*. Nucleic Acids Res, 2003. **31**(15): p. 4541-52.
15. Pfeifer, G.P. and A. Besaratinia, *UV wavelength-dependent DNA damage and human non-melanoma and melanoma skin cancer*. Photochem Photobiol Sci, 2012. **11**(1): p. 90-7.
16. Tu, Y., R. Dammann, and G.P. Pfeifer, *Sequence and time-dependent deamination of cytosine bases in UVB-induced cyclobutane pyrimidine dimers in vivo*. J Mol Biol, 1998. **284**(2): p. 297-311.
17. Cannistraro, V.J. and J.S. Taylor, *Acceleration of 5-methylcytosine deamination in cyclobutane dimers by G and its implications for UV-induced C-to-T mutation hotspots*. J Mol Biol, 2009. **392**(5): p. 1145-57.
18. Hendriks, G., et al., *Transcription-coupled repair and apoptosis provide specific protection against transcription-associated mutagenesis by ultraviolet light*. Transcription, 2010. **1**(2): p. 95-8.
19. Pleasance, E.D., et al., *A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome*. Nature, 2010. **463**(7278): p. 191-6.
20. Armstrong, B.K. and A. Krick, *The epidemiology of UV induced skin cancer*. J Photochem Photobiol B, 2001. **63**(1-3): p. 8-18.
21. Gallagher, R.P., et al., *Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma*. Arch Dermatol, 1995. **131**(2): p. 157-63.
22. Krick, A., et al., *Pigmentary and cutaneous risk factors for non-melanocytic skin cancer--a case-control study*. Int J Cancer, 1991. **48**(5): p. 650-62.
23. Krick, A., et al., *A dose-response curve for sun exposure and basal cell carcinoma*. Int J Cancer, 1995. **60**(4): p. 482-8.
24. Krick, A., et al., *Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia*. Int J Cancer, 1995. **60**(4): p. 489-94.
25. Rosso, S., et al., *The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin*. Br J Cancer, 1996. **73**(11): p. 1447-54.
26. Vitasa, B.C., et al., *Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen*. Cancer, 1990. **65**(12): p. 2811-7.

27. Zanetti, R., et al., *The multicentre south European study 'Helios'. I: Skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin.* Br J Cancer, 1996. **73**(11): p. 1440-6.
28. Kimonis, V.E., et al., *Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome.* Am J Med Genet, 1997. **69**(3): p. 299-308.
29. Shanley, S., et al., *Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals.* Am J Med Genet, 1994. **50**(3): p. 282-90.
30. Hahn, H., et al., *Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome.* Cell, 1996. **85**(6): p. 841-51.
31. Stone, D.M., et al., *The tumour-suppressor gene patched encodes a candidate receptor for Sonic hedgehog.* Nature, 1996. **384**(6605): p. 129-34.
32. Johnson, R.L., et al., *Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome.* Science, 1996. **272**(5268): p. 1668-71.
33. Brellier, F., et al., *Ultraviolet irradiation represses PATCHED gene transcription in human epidermal keratinocytes through an activator protein-1-dependent process.* Cancer Res, 2004. **64**(8): p. 2699-704.
34. Fan, H. and P.A. Khavari, *Sonic hedgehog opposes epithelial cell cycle arrest.* J Cell Biol, 1999. **147**(1): p. 71-6.
35. Aszterbaum, M., J. Beech, and E.H. Epstein, Jr., *Ultraviolet radiation mutagenesis of hedgehog pathway genes in basal cell carcinomas.* J Invest Dermatol Symp Proc, 1999. **4**(1): p. 41-5.
36. Grachtchouk, M., et al., *Basal cell carcinomas in mice overexpressing Gli2 in skin.* Nat Genet, 2000. **24**(3): p. 216-7.
37. Nilsson, M., et al., *Induction of basal cell carcinomas and trichoepitheliomas in mice overexpressing GLI-1.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(7): p. 3438-43.
38. Oro, A.E., et al., *Basal cell carcinomas in mice overexpressing sonic hedgehog.* Science, 1997. **276**(5313): p. 817-21.
39. Grachtchouk, M., et al., *Basal cell carcinomas in mice arise from hair follicle stem cells and multiple epithelial progenitor populations.* J Clin Invest, 2011. **121**(5): p. 1768-81.
40. Wang, G.Y., et al., *Basal cell carcinomas arise from hair follicle stem cells in Ptch1(+/-) mice.* Cancer Cell, 2011. **19**(1): p. 114-24.
41. Gailani, M.R., et al., *The role of the human homologue of Drosophila patched in sporadic basal cell carcinomas.* Nat Genet, 1996. **14**(1): p. 78-81.
42. Xie, J., et al., *Activating Smoothed mutations in sporadic basal-cell carcinoma.* Nature, 1998. **391**(6662): p. 90-2.
43. Lupi, O., *Correlations between the Sonic Hedgehog pathway and basal cell carcinoma.* Int J Dermatol, 2007. **46**(11): p. 1113-7.
44. Reifengerger, J., et al., *Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas.* Br J Dermatol, 2005. **152**(1): p. 43-51.
45. Aszterbaum, M., et al., *Ultraviolet and ionizing radiation enhance the growth of BCCs and trichoblastomas in patched heterozygous knockout mice.* Nat Med, 1999. **5**(11): p. 1285-91.
46. Daya-Grosjean, L. and S. Couve-Privat, *Sonic hedgehog signaling in basal cell carcinomas.* Cancer Lett, 2005. **225**(2): p. 181-92.
47. Couve-Privat, S., et al., *Functional analysis of novel sonic hedgehog gene mutations identified in basal cell carcinomas from xeroderma pigmentosum patients.* Cancer Res, 2004. **64**(10): p. 3559-65.
48. Couve-Privat, S., et al., *Significantly high levels of ultraviolet-specific mutations in the smoothed gene in basal cell carcinomas from DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum patients.* Cancer Res, 2002. **62**(24): p. 7186-9.
49. Daya-Grosjean, L. and A. Sarasin, *UV-specific mutations of the human patched gene in basal cell carcinomas from normal individuals and xeroderma pigmentosum patients.* Mutat Res, 2000. **450**(1-2): p. 193-9.
50. Evans, T., et al., *The spectrum of patched mutations in a collection of Australian basal cell carcinomas.* Hum Mutat, 2000. **16**(1): p. 43-8.
51. Kim, M.Y., et al., *Mutations of the p53 and PTCH gene in basal cell carcinomas: UV mutation signature and strand bias.* J Dermatol Sci, 2002. **29**(1): p. 1-9.
52. Ratner, D., et al., *UV-specific p53 and PTCH mutations in sporadic basal cell carcinoma of sun-exposed skin.* J Am Acad Dermatol, 2001. **44**(2): p. 293-7.
53. Bolshakov, S., et al., *p53 Mutations in Human Aggressive and Nonaggressive Basal and Squamous Cell Carcinomas.* Clinical Cancer Research, 2003. **9**(1): p. 228-234.
54. Boehnke, K., et al., *Stem cells of the human epidermis and their niche: composition and function in epidermal regeneration and carcinogenesis.* Carcinogenesis, 2012. **33**(7): p. 1247-58.

55. Jin, Y., et al., *Nonrandom numerical chromosome abnormalities in basal cell carcinomas*. Cancer Genet Cytogenet, 1998. **103**(1): p. 35-42.
56. Jin, Y., et al., *Nonrandom karyotypic features in basal cell carcinomas of the skin*. Cancer Genet Cytogenet, 2001. **131**(2): p. 109-19.
57. Karagas, M.R., et al., *Measures of cumulative exposure from a standardized sun exposure history questionnaire: a comparison with histologic assessment of solar skin damage*. Am J Epidemiol, 2007. **165**(6): p. 719-26.
58. Kennedy, C., et al., *The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer*. J Invest Dermatol, 2003. **120**(6): p. 1087-93.
59. Salasche, S.J., *Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2000(of Publication: 2000): p. 42(1 II)(pp S4-S7), 2000.
60. Dodson, J.M., et al., *Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective*. Arch Dermatol, 1991. **127**(7): p. 1029-31.
61. Glogau, R.G., *The risk of progression to invasive disease*. J Am Acad Dermatol, 2000. **42**(1 Pt 2): p. 23-4.
62. Marks, R., G. Rennie, and T. Selwood, *The relationship of basal cell carcinomas and squamous cell carcinoma to solar keratoses*. Arch Dermatol, 1988. **124**(7): p. 1039-42.
63. Marks, R., G. Rennie, and T.S. Selwood, *Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma*. Lancet, 1988. **1**(8589): p. 795-7.
64. Czarnecki, D., et al., *The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses*. J Cutan Med Surg, 2002. **6**(3): p. 207-9.
65. Criscione, V.D., et al., *Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the veterans affairs topical tretinoin chemoprevention trial*. Cancer, 2009(of Publication: 01 Jun 2009): p. 115(11)(pp 2523-2530), 2009.
66. Chen, G.J., et al., *Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer*. Dermatol Surg, 2005. **31**(1): p. 43-7.
67. Quaedvlieg, P.J., et al., *Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones?* Eur J Dermatol, 2006. **16**(4): p. 335-9.
68. Feldman, S.R. and A.B. Fleischer, Jr., *Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications*. Cutis, 2011. **87**(4): p. 201-7.
69. Padilla, R.S., et al., *Gene expression patterns of normal human skin, actinic keratosis, and squamous cell carcinoma: a spectrum of disease progression*. Archives of dermatology, 2010. **146**.
70. Kanellou, P., et al., *Genomic instability, mutations and expression analysis of the tumour suppressor genes p14(ARF), p15(INK4b), p16(INK4a) and p53 in actinic keratosis*. Cancer Lett, 2008. **264**(1): p. 145-61.
71. Drake, L.A., et al., *Guidelines of care for actinic keratoses*. Committee on Guidelines of Care. J Am Acad Dermatol, 1995. **32**(1): p. 95-8.
72. Lober, B.A. and C.W. Lober, *Actinic keratosis is squamous cell carcinoma*. South Med J, 2000. **93**(7): p. 650-5.
73. Stulberg, D.L., B. Crandell, and R.S. Fawcett, *Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinomas*. Am Fam Physician, 2004. **70**(8): p. 1481-8.
74. Cockerell, C.J., *Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ('actinic keratosis')*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2000(of Publication: 2000): p. 42(1 II)(pp S11-S17), 2000.
75. Ackerman, A.B. and J.M. Mones, *Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma*. Br J Dermatol, 2006. **155**(1): p. 9-22.
76. Anwar, J., et al., *The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes*. Clin Dermatol, 2004. **22**(3): p. 189-96.
77. Roewert-Huber, J., E. Stockfleth, and H. Kerl, *Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update*. Br J Dermatol, 2007. **157** Suppl 2: p. 18-20.
78. Brash, D.E., *Sunlight and the onset of skin cancer*. Trends Genet, 1997. **13**(10): p. 410-4.
79. Cleaver, J.E. and E. Crowley, *UV damage, DNA repair and skin carcinogenesis*. Front Biosci, 2002. **7**: p. d1024-43.
80. Ziegler, A., et al., *Sunburn and p53 in the onset of skin cancer*. Nature, 1994. **372**(6508): p. 773-6.
81. Park, W.S., et al., *p53 mutations in solar keratoses*. Hum Pathol, 1996. **27**(11): p. 1180-4.
82. Ortonne, J.P., *From actinic keratosis to squamous cell carcinoma*. Br J Dermatol, 2002. **146** Suppl 61: p. 20-3.
83. Mitchell, D.L., *The relative cytotoxicity of (6-4) photoproducts and cyclobutane dimers in mammalian cells*. Photochem Photobiol, 1988. **48**(1): p. 51-7.

84. Greinert, R., et al., *The dose dependence of cyclobutane dimer induction and repair in UVB-irradiated human keratinocytes*. Photochem Photobiol, 2000. **72**(5): p. 701-8.
85. Kielbassa, C., L. Roza, and B. Epe, *Wavelength dependence of oxidative DNA damage induced by UV and visible light*. Carcinogenesis, 1997. **18**(4): p. 811-6.
86. Perdiz, D., et al., *Distribution and repair of bipyrimidine photoproducts in solar UV-irradiated mammalian cells. Possible role of Dewar photoproducts in solar mutagenesis*. J Biol Chem, 2000. **275**(35): p. 26732-42.
87. Rochette, P.J., et al., *UVA-induced cyclobutane pyrimidine dimers form predominantly at thymine-thymine dipyrimidines and correlate with the mutation spectrum in rodent cells*. Nucleic Acids Res, 2003. **31**(11): p. 2786-94.
88. Tornaletti, S., D. Rozek, and G.P. Pfeifer, *The distribution of UV photoproducts along the human p53 gene and its relation to mutations in skin cancer*. Oncogene, 1993. **8**(8): p. 2051-7.
89. Tornaletti, S. and G.P. Pfeifer, *Slow repair of pyrimidine dimers at p53 mutation hotspots in skin cancer*. Science, 1994. **263**(5152): p. 1436-8.
90. Berg, R.J., et al., *Early p53 alterations in mouse skin carcinogenesis by UVB radiation: immunohistochemical detection of mutant p53 protein in clusters of preneoplastic epidermal cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93**(1): p. 274-8.
91. Luo, J.L., et al., *UV-induced DNA damage and mutations in Hupki (human p53 knock-in) mice recapitulate p53 hotspot alterations in sun-exposed human skin*. Cancer Res, 2001. **61**(22): p. 8158-63.
92. Mitchell, D.L., et al., *Identification of a non-dividing subpopulation of mouse and human epidermal cells exhibiting high levels of persistent ultraviolet photodamage*. J Invest Dermatol, 2001. **117**(3): p. 590-5.
93. Mitchell, D.L., et al., *Effects of chronic exposure to ultraviolet B radiation on DNA repair in the dermis and epidermis of the hairless mouse*. J Invest Dermatol, 2001. **116**(2): p. 209-15.
94. Gambardella, L. and Y. Barrandon, *The multifaceted adult epidermal stem cell*. Curr Opin Cell Biol, 2003. **15**(6): p. 771-7.
95. Bickenbach, J.R. and K.A. Holbrook, *Label-retaining cells in human embryonic and fetal epidermis*. J Invest Dermatol, 1987. **88**(1): p. 42-6.
96. Braun, K.M. and F.M. Watt, *Epidermal label-retaining cells: background and recent applications*. J Invest Dermatol Symp Proc, 2004. **9**(3): p. 196-201.
97. Cairns, J., *Mutation selection and the natural history of cancer*. Nature, 1975. **255**(5505): p. 197-200.
98. Cairns, J., *Somatic stem cells and the kinetics of mutagenesis and carcinogenesis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(16): p. 10567-70.
99. Potten, C.S., G. Owen, and D. Booth, *Intestinal stem cells protect their genome by selective segregation of template DNA strands*. J Cell Sci, 2002. **115**(Pt 11): p. 2381-8.
100. Quinn, A.G., S. Sikkink, and J.L. Rees, *Delineation of two distinct deleted regions on chromosome 9 in human non-melanoma skin cancers*. Genes Chromosomes Cancer, 1994. **11**(4): p. 222-5.
101. Boukamp, P., *Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression?* Carcinogenesis, 2005. **26**(10): p. 1657-67.
102. Rehman, I., et al., *Genetic change in actinic keratoses*. Oncogene, 1996. **12**(12): p. 2483-90.
103. Popp, S., et al., *UV-B-type mutations and chromosomal imbalances indicate common pathways for the development of Merkel and skin squamous cell carcinomas*. Int J Cancer, 2002. **99**(3): p. 352-60.
104. Rapp, A. and K.O. Greulich, *After double-strand break induction by UV-A, homologous recombination and nonhomologous end joining cooperate at the same DSB if both systems are available*. J Cell Sci, 2004. **117**(Pt 21): p. 4935-45.
105. Greinert, R., et al., *UVA-induced DNA double-strand breaks result from the repair of clustered oxidative DNA damages*. Nucleic Acids Res, 2012.
106. Dulong, M., et al., *Sun exposure and number of nevi in 5- to 6-year-old European children*. J Clin Epidemiol, 2002. **55**(11): p. 1075-81.
107. Schaffer, J.V. and J.L. Bolognia, *The melanocortin-1 receptor: red hair and beyond*. Arch Dermatol, 2001. **137**(11): p. 1477-85.
108. Gruis, N.A. and R. van Doorn, *Melanocortin 1 receptor function: shifting gears from determining skin and nevus phenotype to fetal growth*. J Invest Dermatol, 2012. **132**(8): p. 1953-5.
109. Robinson, S., et al., *Protection against UVR involves MC1R-mediated non-pigmentary and pigmentary mechanisms in vivo*. J Invest Dermatol, 2010. **130**(7): p. 1904-13.
110. Barnhill, R.L., et al., *Comparison of nonfamilial and familial melanoma*. Dermatology, 1992. **184**(1): p. 2-7.
111. Fountain, J.W., et al., *Genetics of melanoma*. Cancer Surv, 1990. **9**(4): p. 645-71.

112. Psaty, E.L., et al., *Defining the patient at high risk for melanoma*. International Journal of Dermatology, 2010(of Publication: April 2010): p. 49(4)(pp 362-376), 2010.
113. Markovic, S.N., et al., *Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis*. Mayo Clin Proc, 2007. **82**(3): p. 364-80.
114. Hansson, J., *Familial cutaneous melanoma*. Advances in experimental medicine and biology, 2010. **685**(Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Solna S-171 76, Stockholm, Sweden. johan.hansson@ki.se).
115. Hussussian, C.J., et al., *Germline p16 mutations in familial melanoma*. Nat Genet, 1994. **8**(1): p. 15-21.
116. Kamb, A., et al., *Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus*. Nat Genet, 1994. **8**(1): p. 23-6.
117. Udayakumar, D., et al., *Genetic determinants of cutaneous melanoma predisposition*. Semin Cutan Med Surg, 2010. **29**(3): p. 190-5.
118. Chin, L., *The genetics of malignant melanoma: lessons from mouse and man*. Nat Rev Cancer, 2003. **3**(8): p. 559-70.
119. Sherr, C.J., *The INK4a/ARF network in tumour suppression*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2001. **2**(10): p. 731-7.
120. Piccinin, S., et al., *p16/CDKN2 and CDK4 gene mutations in sporadic melanoma development and progression*. Int J Cancer, 1997. **74**(1): p. 26-30.
121. Ha, L., et al., *ARF functions as a melanoma tumor suppressor by inducing p53-independent senescence*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(26): p. 10968-73.
122. Garcia-Casado, Z., et al., *A germline mutation of p14/ARF in a melanoma kindred*. Melanoma Res, 2009. **19**(5): p. 335-7.
123. Randerson-Moor, J.A., et al., *A germline deletion of p14(ARF) but not CDKN2A in a melanoma-neural system tumour syndrome family*. Hum Mol Genet, 2001. **10**(1): p. 55-62.
124. Daniotti, M., et al., *BRAF alterations are associated with complex mutational profiles in malignant melanoma*. Oncogene, 2004. **23**(35): p. 5968-77.
125. Daniotti, M., et al., *Detection of mutated BRAFV600E variant in circulating DNA of stage III-IV melanoma patients*. Int J Cancer, 2007. **120**(11): p. 2439-44.
126. Sasaki, Y., et al., *BRAF point mutations in primary melanoma show different prevalences by subtype*. J Invest Dermatol, 2004. **123**(1): p. 177-83.
127. Mann, G.J., et al., *BRAF Mutation, NRAS Mutation, and the Absence of an Immune-Related Expressed Gene Profile Predict Poor Outcome in Patients with Stage III Melanoma*. J Invest Dermatol, 2012.
128. Sosman, J.A., et al., *Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib*. N Engl J Med, 2012. **366**(8): p. 707-14.
129. Hodis, E., et al., *A landscape of driver mutations in melanoma*. Cell, 2012. **150**(2): p. 251-63.
130. Kvaskoff, M., et al., *Polymorphisms in nevus-associated genes MTAP, PLA2G6, and IRF4 and the risk of invasive cutaneous melanoma*. Twin Res Hum Genet, 2011. **14**(5): p. 422-32.
131. Whiteman, D.C., et al., *Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(11): p. 806-12.
132. Hayward, N., *New developments in melanoma genetics*. Curr Oncol Rep, 2000. **2**(4): p. 300-6.
133. Gray-Schopfer, V.C., et al., *Cellular senescence in naevi and immortalisation in melanoma: a role for p16?* Br J Cancer, 2006. **95**(4): p. 496-505.
134. Bennett, D.C., *Human melanocyte senescence and melanoma susceptibility genes*. Oncogene, 2003. **22**(20): p. 3063-9.
135. Haferkamp, S., et al., *p16INK4a-induced senescence is disabled by melanoma-associated mutations*. Aging Cell, 2008. **7**(5): p. 733-45.
136. Demunter, A., et al., *Analysis of N- and K-ras mutations in the distinctive tumor progression phases of melanoma*. J Invest Dermatol, 2001. **117**(6): p. 1483-9.
137. Demunter, A., et al., *A novel N-ras mutation in malignant melanoma is associated with excellent prognosis*. Cancer Res, 2001. **61**(12): p. 4916-22.
138. Omholt, K., et al., *Screening of N-ras codon 61 mutations in paired primary and metastatic cutaneous melanomas: mutations occur early and persist throughout tumor progression*. Clin Cancer Res, 2002. **8**(11): p. 3468-74.
139. Eskandarpour, M., et al., *Oncogenic NRAS has multiple effects on the malignant phenotype of human melanoma cells cultured in vitro*. Int J Cancer, 2009. **124**(1): p. 16-26.
140. Davies, H., et al., *Mutations of the BRAF gene in human cancer*. Nature, 2002. **417**(6892): p. 949-54.
141. Brose, M.S., et al., *BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma*. Cancer Res, 2002. **62**(23): p. 6997-7000.
142. Kumar, R., et al., *BRAF mutations are common somatic events in melanocytic nevi*. J Invest Dermatol, 2004. **122**(2): p. 342-8.

143. Bloethner, S., et al., *Differential gene expression in melanocytic nevi with the V600E BRAF mutation*. Genes Chromosomes Cancer, 2007. **46**(11): p. 1019-27.
144. Pollock, P.M., et al., *High frequency of BRAF mutations in nevi*. Nat Genet, 2003. **33**(1): p. 19-20.
145. Clark, W.H., Jr., et al., *Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression*. J Natl Cancer Inst, 1989. **81**(24): p. 1893-904.
146. Schmid-Wendtner, M.H., et al., *Disease progression in patients with thin cutaneous melanomas (tumour thickness < or = 0.75 mm): clinical and epidemiological data from the Tumour Center Munich 1977-98*. Br J Dermatol, 2003. **149**(4): p. 788-93.
147. Rivers, J.K., *Is there more than one road to melanoma?* Lancet, 2004. **363**(9410): p. 728-30.
148. Maldonado, J.L., et al., *Determinants of BRAF mutations in primary melanomas*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(24): p. 1878-90.
149. Sondak, V.K. and K. Smalley, *Targeting mutant BRAF and KIT in metastatic melanoma: ASCO 2009 meeting report*. Pigment Cell Melanoma Res, 2009. **22**(4): p. 386-7.
150. Esteve-Puig, R., et al., *Uncoupling of the LKB1-AMPKalpha energy sensor pathway by growth factors and oncogenic BRAF*. PLoS One, 2009. **4**(3): p. e4771.
151. Lopez-Bergami, P., *The long arm of BRAF V600E gets to mTORC1*. Pigment Cell Melanoma Res, 2009. **22**(3): p. 244-5.
152. Zheng, B., et al., *Oncogenic B-Raf negatively regulates the tumor suppressor LKB1 to promote melanoma cell proliferation*. Mol Cell, 2009. **33**(2): p. 237-47.
153. Zerp, S.F., et al., *p53 mutations in human cutaneous melanoma correlate with sun exposure but are not always involved in melanomagenesis*. Br J Cancer, 1999. **79**(5-6): p. 921-6.
154. Whiteman, D.C., P.G. Parsons, and A.C. Green, *p53 expression and risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study*. Int J Cancer, 1998. **77**(6): p. 843-8.
155. Hoglund, M., et al., *Dissecting karyotypic patterns in malignant melanomas: temporal clustering of losses and gains in melanoma karyotypic evolution*. Int J Cancer, 2004. **108**(1): p. 57-65.
156. Greinert, R., Breitbart, E.W., Volkmer, B., *UV-radiation biology as part of cancer research*. Life Science and radiation, 2004.
157. Li, G., et al., *Downregulation of E-cadherin and Desmoglein 1 by autocrine hepatocyte growth factor during melanoma development*. Oncogene, 2001. **20**(56): p. 8125-35.
158. Healy, E., et al., *Loss of heterozygosity in sporadic primary cutaneous melanoma*. Genes, Chromosomes and Cancer, 1995. **12**(2): p. 152-156.
159. Celebi, J.T., et al., *Identification of PTEN mutations in metastatic melanoma specimens*. J Med Genet, 2000. **37**(9): p. 653-7.
160. Pollock, P.M., et al., *PTEN inactivation is rare in melanoma tumours but occurs frequently in melanoma cell lines*. Melanoma Res, 2002. **12**(6): p. 565-75.
161. Stambolic, V., et al., *Negative regulation of PKB/Akt-dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN*. Cell, 1998. **95**(1): p. 29-39.
162. Blum, A., *Epidemiologie und Risikofaktoren des malignen Melanoms*. Onkologe, 2004. **10**.
163. Robinson, J.K. and M. Dahiya, *Basal cell carcinoma with pulmonary and lymph node metastasis causing death*. Arch Dermatol, 2003. **139**(5): p. 643-8.
164. LeBoit, P.E., et al., eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours*. 2006, IARC Press: Lyon.
165. Scrivener, Y., E. Grosshans, and B. Cribier, *Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype*. Br J Dermatol, 2002. **147**(1): p. 41-7.
166. Gartenbau, B. *Sonnenschutz im Gartenbau*. 2011. **2. Auflage**.
167. Balch, C.M., et al., *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification*. J Clin Oncol, 2009. **27**(36): p. 6199-206.
168. Karagas, M.R., et al., *Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA*. New Hampshire Skin Cancer Study Group. Int J Cancer, 1999. **81**(4): p. 555-9.
169. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., *GEKID-Atlas „Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen in den Bundesländern; interaktiver Atlas der Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland 2012*.
170. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. and Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut, *Krebs in Deutschland 2007/2008*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, ed. R. Koch-Institut. Vol. 8. 2012, Berlin: Robert Koch-Institut.
171. Eisemann, N., et al., *Up-to-date results on survival of patients with melanoma in Germany*. Br J Dermatol, 2012. **167**(3): p. 606-612.

172. Statistisches Bundesamt. *Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Elektronische Ressource.* 2012 [cited 2012 3.9.2012]; Available from: <http://www.gbe-bund.de>.
173. Allgemeine, U. *Studie zur UV-Belastung beim Arbeiten im Freien.* 2007. **Report Nr.49.**
174. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut, *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010.* Gesundheitsberichterstattung des Bundes, ed. R. Koch-Institut. 2010, Berlin: Robert Koch-Institut.
175. International Agency for Research on Cancer, *GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008.* 2010.
176. Lutz, J.M., et al., *Cancer prevalence in Central Europe: the EUROPREVAL Study.* Ann Oncol, 2003. **14**(2): p. 313-22.
177. Erdmann, F., et al., *International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008-are recent generations at higher or lower risk?* Int J Cancer, 2012.
178. Australian Institute of Health and Welfare & Australasian Association of Cancer Registries, *Cancer in Australia: an overview, 2010.* . Cancer series no. 60. Cat. no. CAN 56 2010, Canberra: AIHW.
179. Baade, P. and M. Coory, *Trends in melanoma mortality in Australia: 1950-2002 and their implications for melanoma control.* Aust N Z J Public Health, 2005. **29**(4): p. 383-6.
180. Epidemiologisches Krebsregister Saarland, *Interaktive Datenbank.* 2012.
181. International Agency for Research on Cancer, *GLOBOCAN 2008. Estimated age-standardised incidence rate per 100,000 - Melanoma of skin: both sexes, all ages.* 2010.
182. International Agency for Research on Cancer, *GLOBOCAN 2008. Estimated age-standardised mortality rate per 100,000 - Melanoma of skin: both sexes, all ages.* 2010.
183. Katalinic, A., U. Kunze, and T. Schäfer, *Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer).* The British Journal of Dermatology, 2003. **149**: p. 1200-1206.
184. Christenson, L.J., et al., *Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years.* Journal of the American Medical Association, 2005(of Publication: 10 Aug 2005): p. 294(6)(pp 681-690), 2005.
185. Demers, A.A., et al., *Trends of nonmelanoma skin cancer from 1960 through 2000 in a Canadian population.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2005(of Publication: Aug 2005): p. 53(2)(pp 320-328), 2005.
186. Brewster, D.H., et al., *Recent trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992-2003.* British Journal of Dermatology, 2007(of Publication: Jun 2007): p. 156(6)(pp 1295-1300), 2007.
187. Bath-Hextall, F., et al., *Trends in incidence of skin basal cell carcinoma. Additional evidence from a UK primary care database study.* International Journal of Cancer, 2007(of Publication: 01 Nov 2007): p. 121(9)(pp 2105-2108), 2007.
188. Breitbart, E.W., et al., *Systematic skin cancer screening in Northern Germany.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2012. **66**(2): p. 201-11.
189. Waldmann, A., et al., *Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany--an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening.* Br J Cancer, 2012. **106**(5): p. 970-4.
190. *SGB V - Recht des öffentlichen Gesundheitswesens. 17. Auflage.* Vol. 17. Auflage. 2012, München: Deutscher Taschenbuch Verlag.
191. Stock, S., M. Redaelli, and K.W. Lauterbach, *Wörterbuch der Gesundheitsökonomie.* 2008, Stuttgart: Kohlhammer Verlag.
192. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Abschlussbericht der Phase III des Projektes: Weiterentwicklung der Hautkrebsfrüherkennung im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU) als Vorbereitung für die flächendeckende Einführung.* 2004.
193. Stang, A., et al., *Nationwide costs of skin melanoma and non-melanoma skin cancer in Germany.* JEADV, 2008. **22**: p. 65-72.
194. *Malignes Melanom der Haut - Ergebnisse zur Prävalenz.* 2010 [cited 2012 11.10.]; Available from: <http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Praevalenzbroschuere/Lokalisationen/C43.pdf>.
195. *Volkswirtschaftliche Gesamtrechnung- Inlandsproduktberechnung.* 2012 [cited 2012 04.10.]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesamtwirtschaftUmwelt/VGR/Inlandsprodukt/Tabellen/ArbeitnehmerentgeltBruttolohn.html>.

196. *Arbeitsmarkt 2011*. 2011 [cited 2012 04.11.]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/Konjunkturindikatoren/Arbeitsmarkt/karb811.html?nn=55254>.
197. Schmidt-kunz, B., et al., *OVIS – Onkologische Versorgung von Tumorpatienten in Schleswig-Holstein*. 2003, Institut für Krebsepidemiologie e.V., Universität Lübeck: Lübeck.
198. *GEKID-Atlas: Inzidenz*. 2011 [cited 2012 24.09.]; Available from: <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Inzidenz/atlas.html>.
199. Destatis-Gesundheitsberichterstattung, *Hautkrebs*, in *Gesundheitsberichterstattung*, S.B. (Destatis), Editor. 2004, Statistisches Bundesamt.
200. *GEKID-Atlas: Mortalität*. 2011 [cited 2012 24.09.]; Available from: <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Mortalitaet/atlas.html>.
201. Beutel, M.E., et al., *Psychoonkologische Aspekte des Malignen Melanoms*. *Hautarzt*, 2009. **60**(9): p. 727-734.
202. Cornish, D., et al., *A systematic review in health-related quality of life in cutaneous melanoma*. *Ann Oncol*, 2009. **20**(Suppl 6): p. vi51-vi58.
203. Cashin, R.P., et al., *Advanced cutaneous malignant melanoma: a systematic review of economic and quality-of-life studies*. *Value Health*, 2008. **11**(2): p. 259-271.
204. Sigurdardottir, V., et al., *The impact of generalized malignant melanoma on quality of life evaluated by the EORTC questionnaire technique*. *Qual Life Res*, 1993. **2**(3): p. 193-203.
205. Burdon-Jones, D., P. Thomas, and R. Baker, *Quality of life issues in nonmetastatic skin cancer*. *Br J Dermatol*, 2010. **162**(1): p. 147-51.
206. Burdon-Jones, D. and K. Gibbons, *The Skin Cancer Quality of Life Impact Tool (SCQOLIT): a validated health-related quality of life questionnaire for non-metastatic skin cancers*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012. [Epub ahead of print].
207. Schlesinger-Raab, A., et al., *Quality of life in localised malignant melanoma*. *Ann Oncol*, 2010. **21**(12): p. 2428-35.
208. Waldmann, A., et al., *Different Aspects of Self-Reported Quality of Life in 450 German Melanoma Survivors*. *Cancers*, 2011. **3**: p. 2316-2332.
209. Vurnek, M., M. Buljan, and M. Situm, *Psychological status and coping with illness in patients with malignant melanoma*. *Coll Antropol*, 2007. **31 Suppl 1**: p. 53-6.
210. Vurnek Zivkovic, M., et al., *Psychological status and illness perceptions in patients with melanoma*. *Coll Antropol*, 2008. **32 Suppl 2**: p. 75-8.
211. Kraywinkel, K., U. Wolf, and A. Katalinic, *Malignant neoplasms of the skin – epidemiology and screening programme*. 2012, UMWELT und MENSCH – INFORMATIONSDIENST.
212. Blackford, S., et al., *Basal cell carcinomas cause little handicap*. *Qual Life Res*, 1996. **5**(2): p. 191-4.
213. Rhee, J.S., et al., *Skin cancer and quality of life: assessment with the Dermatology Life Quality Index*. *Dermatol Surg*, 2004. **30**(4 Pt 1): p. 525-9.
214. Shah, M., et al., *Quality of life and depression assessment in nevoid basal cell carcinoma syndrome*. *Int J Dermatol*, 2011. **50**(3): p. 268-76.
215. Gallagher, R.P., et al., *Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma*. *Arch Dermatol*, 1995. **131**(2): p. 164-9.
216. Gandini, S., et al., *Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors*. *Eur J Cancer*, 2005. **41**(14): p. 2040-59.
217. Kinsler, V.A., J. Birley, and D.J. Atherton, *Great Ormond Street Hospital for Children Registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988-2007. Part 1-epidemiology, phenotype and outcomes*. *Br J Dermatol*, 2009. **160**(1): p. 143-50.
218. Krengel, S., A. Hauschild, and T. Schafer, *Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review*. *Br J Dermatol*, 2006. **155**(1): p. 1-8.
219. Price, H.N. and J.V. Schaffer, *Congenital melanocytic nevi-when to worry and how to treat: Facts and controversies*. *Clin Dermatol*, 2010. **28**(3): p. 293-302.
220. Castilla, E.E., M. da Graca Dutra, and I.M. Orioli-Parreiras, *Epidemiology of congenital pigmented naevi: II. Risk factors*. *Br J Dermatol*, 1981. **104**(4): p. 421-7.
221. Krengel, S., et al., *New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi*. *J Am Acad Dermatol*, 2013. **68**(3): p. 441-51.
222. Illig, L., et al., *Congenital nevi less than or equal to 10 cm as precursors to melanoma. 52 cases, a review, and a new conception*. *Arch Dermatol*, 1985. **121**(10): p. 1274-81.
223. Kinsler, V.A., et al., *Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS*. *J Invest Dermatol*, 2013. **133**(9): p. 2229-36.
224. Bastian, B.C., et al., *Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi: differences between nodular proliferations and melanomas*. *Am J Pathol*, 2002. **161**(4): p. 1163-9.

225. Gesetz zum Schutz vor nichtionisierender Strahlung bei der Anwendung am Menschen vom 29. Juli 2009 (BGBl. I S. 2433), das durch Artikel 5 des Gesetzes vom 8. April 2013 (BGBl. I S. 734) geändert worden ist. 2009.
226. Marcil, I. and R.S. Stern, *Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis*. Arch Dermatol, 2000. **136**(12): p. 1524-30.
227. Frankel, D.H., B.H. Hanusa, and J.A. Zitelli, *New primary nonmelanoma skin cancer in patients with a history of squamous cell carcinoma of the skin. Implications and recommendations for follow-up*. J Am Acad Dermatol, 1992. **26**(5 Pt 1): p. 720-6.
228. DiGiovanna, J.J., *Posttransplantation skin cancer: scope of the problem, management, and role for systemic retinoid chemoprevention*. Transplant Proc, 1998. **30**(6): p. 2771-5; discussion 2776-8.
229. Berg, D. and C.C. Otley, *Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management*. J Am Acad Dermatol, 2002. **47**(1): p. 1-17; quiz 18-20.
230. Dantal, J., et al., *Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens*. Lancet, 1998. **351**(9103): p. 623-8.
231. Espana, A., et al., *Skin cancer in heart transplant recipients*. J Am Acad Dermatol, 1995. **32**(3): p. 458-65.
232. Jensen, P., et al., *Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(2 Pt 1): p. 177-86.
233. Otley, C.C., *Immunosuppression and skin cancer: pathogenetic insights, therapeutic challenges, and opportunities for innovation*. Arch Dermatol, 2002. **138**(6): p. 827-8.
234. Preciado, D.A., A. Matas, and G.L. Adams, *Squamous cell carcinoma of the head and neck in solid organ transplant recipients*. Head Neck, 2002. **24**(4): p. 319-25.
235. Marshall, V., *Premalignant and malignant skin tumours in immunosuppressed patients*. Transplantation, 1974. **17**(3): p. 272-5.
236. Euvrard, S., et al., *Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation*. J Am Acad Dermatol, 1995. **33**(2 Pt 1): p. 222-9.
237. Fortina, A.B., et al., *Skin cancer in heart transplant recipients: frequency and risk factor analysis*. J Heart Lung Transplant, 2000. **19**(3): p. 249-55.
238. Gjersvik, P., et al., *Are heart transplant recipients more likely to develop skin cancer than kidney transplant recipients?* Transpl Int, 2000. **13 Suppl 1**: p. S380-1.
239. Naldi, L., et al., *Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study*. Transplantation, 2000. **70**(10): p. 1479-84.
240. Tessari, G., et al., *Incidence and clinical predictors of a subsequent nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients with a first nonmelanoma skin cancer: a multicenter cohort study*. Arch Dermatol, 2010. **146**(3): p. 294-9.
241. Ong, C.S., et al., *Skin cancer in Australian heart transplant recipients*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(1): p. 27-34.
242. Nguyen, P., et al., *Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus*. Arch Dermatol, 2002. **138**(6): p. 758-63.
243. Lobo, D.V., et al., *Nonmelanoma skin cancers and infection with the human immunodeficiency virus*. Arch Dermatol, 1992. **128**(5): p. 623-7.
244. Maurer, T.A., et al., *Cutaneous squamous cell carcinoma in human immunodeficiency virus-infected patients. A study of epidemiologic risk factors, human papillomavirus, and p53 expression*. Arch Dermatol, 1997. **133**(5): p. 577-83.
245. Wilkins, K., et al., *Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease*. J Am Acad Dermatol, 2006. **54**(2): p. 189-206; quiz 207-10.
246. Travis, L.B. and K.A. Arndt, *Occupational skin cancer. Four major carcinogens that put workers at risk*. Postgrad Med, 1986. **79**(6): p. 211-4, 217.
247. Karagas, M.R., et al., *Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group*. J Natl Cancer Inst, 1996. **88**(24): p. 1848-53.
248. Lichter, M.D., et al., *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): p. 1007-11.
249. Gandini, S., et al., *Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi*. Eur J Cancer, 2005. **41**(1): p. 28-44.
250. Gandini, S., et al., *Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure*. Eur J Cancer, 2005. **41**(1): p. 45-60.

251. Tucker, M.A., J.D. Boice, Jr., and D.A. Hoffman, *Second cancer following cutaneous melanoma and cancers of the brain, thyroid, connective tissue, bone, and eye in Connecticut, 1935-82*. Natl Cancer Inst Monogr, 1985. **68**: p. 161-89.
252. Ford, D., et al., *Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE)*. Int J Cancer, 1995. **62**(4): p. 377-81.
253. Hemminki, K., I. Lonnstedt, and P. Vaittinen, *A population-based study of familial cutaneous melanoma*. Melanoma Res, 2001. **11**(2): p. 133-40.
254. Brobeil, A., et al., *Multiple primary melanomas: implications for screening and follow-up programs for melanoma*. Ann Surg Oncol, 1997. **4**(1): p. 19-23.
255. Schmid-Wendtner, M.H., et al., *Risk of second primary malignancies in patients with cutaneous melanoma*. Br J Dermatol, 2001. **145**(6): p. 981-5.
256. Bhatia, S., et al., *Second primary tumors in patients with cutaneous malignant melanoma*. Cancer, 1999. **86**(10): p. 2014-20.
257. Wassberg, C., et al., *Second primary cancers in patients with cutaneous malignant melanoma: a population-based study in Sweden*. Br J Cancer, 1996. **73**(2): p. 255-9.
258. Goldstein, A.M. and M.A. Tucker, *Genetic epidemiology of familial melanoma*. Dermatol Clin, 1995. **13**(3): p. 605-12.
259. Bauer, J. and C. Garbe, *Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data*. Pigment Cell Res, 2003. **16**(3): p. 297-306.
260. Bataille, V., et al., *Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study*. Br J Cancer, 1996. **73**(12): p. 1605-11.
261. Chang, Y.M., et al., *A pooled analysis of melanocytic nevus phenotype and the risk of cutaneous melanoma at different latitudes*. Int J Cancer, 2009. **124**(2): p. 420-8.
262. Olsen, C.M., et al., *Biologic markers of sun exposure and melanoma risk in women: pooled case-control analysis*. Int J Cancer, 2011. **129**(3): p. 713-23.
263. Olsen, C.M., et al., *Nevus density and melanoma risk in women: a pooled analysis to test the divergent pathway hypothesis*. Int J Cancer, 2009. **124**(4): p. 937-44.
264. Breitbart, M., et al., *Ultraviolet light exposure, pigmentary traits and the development of melanocytic naevi and cutaneous melanoma. A case-control study of the German Central Malignant Melanoma Registry*. Acta Derm Venereol, 1997. **77**(5): p. 374-8.
265. Garbe, C., et al., *Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentigines: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society*. J Invest Dermatol, 1994. **102**(5): p. 700-5.
266. Garbe, C., et al., *Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society*. J Invest Dermatol, 1994. **102**(5): p. 695-9.
267. Grulich, A.E., et al., *Naevi and pigmentary characteristics as risk factors for melanoma in a high-risk population: a case-control study in New South Wales, Australia*. Int J Cancer, 1996. **67**(4): p. 485-91.
268. Naldi, L., et al., *Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population: results of a collaborative case-control study*. Cancer, 2000. **88**(12): p. 2703-10.
269. Rodenas, J.M., et al., *Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population*. Cancer Causes Control, 1996. **7**(2): p. 275-83.
270. White, E., C.S. Kirkpatrick, and J.A. Lee, *Case-control study of malignant melanoma in Washington State. I. Constitutional factors and sun exposure*. Am J Epidemiol, 1994. **139**(9): p. 857-68.
271. Bataille, V., et al., *Genetics of risk factors for melanoma: an adult twin study of nevi and freckles*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(6): p. 457-63.
272. Easton, D.F., et al., *Genetic susceptibility to naevi—a twin study*. Br J Cancer, 1991. **64**(6): p. 1164-7.
273. Green, A., et al., *Melanocytic nevi in schoolchildren in Queensland*. J Am Acad Dermatol, 1989. **20**(6): p. 1054-60.
274. Green, A.C., S.C. Wallingford, and P. McBride, *Childhood exposure to ultraviolet radiation and harmful skin effects: epidemiological evidence*. Prog Biophys Mol Biol, 2011. **107**(3): p. 349-55.
275. Gallagher, R.P., et al., *Suntan, sunburn, and pigmentation factors and the frequency of acquired melanocytic nevi in children. Similarities to melanoma: the Vancouver Mole Study*. Arch Dermatol, 1990. **126**(6): p. 770-6.
276. Harrison, S.L., R. MacLennan, and P.G. Buettner, *Sun exposure and the incidence of melanocytic nevi in young Australian children*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008. **17**(9): p. 2318-24.

277. Kelly, J.W., et al., *Sunlight: a major factor associated with the development of melanocytic nevi in Australian schoolchildren*. J Am Acad Dermatol, 1994. **30**(1): p. 40-8.
278. Richard, M.A., et al., *Role of sun exposure on nevus. First study in age-sex phenotype-controlled populations*. Arch Dermatol, 1993. **129**(10): p. 1280-5.
279. Wiecker, T.S., et al., *Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1,812 kindergarten children*. Cancer, 2003. **97**(3): p. 628-38.
280. Grob, J.J., et al., *Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma*. Cancer, 1990. **66**(2): p. 387-95.
281. Holly, E.A., et al., *Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma*. J Am Acad Dermatol, 1987. **17**(3): p. 459-68.
282. Halpern, A.C., et al., *Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma. A case-control study*. Arch Dermatol, 1991. **127**(7): p. 995-9.
283. de Gruijl, F.R., H.J. van Kranen, and L.H. Mullenders, *UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer*. J Photochem Photobiol B, 2001. **63**(1-3): p. 19-27.
284. National Institutes of Health summary of the Consensus Development Conference on Sunlight, U.R., and the Skin, Bethesda, Maryland, May 8-10, 1989. Consensus Development Panel,, J Am Acad Dermatol, 1991. **24**(4): p. 608-12.
285. Dubin, N., M. Moseson, and B.S. Pasternack, *Sun exposure and malignant melanoma among susceptible individuals*. Environ Health Perspect, 1989. **81**: p. 139-51.
286. Whiteman, D. and A. Green, *Melanoma and sunburn*. Cancer Causes Control, 1994. **5**(6): p. 564-72.
287. Greenland, S., *Quantitative methods in the review of epidemiologic literature*. Epidemiol Rev, 1987. **9**: p. 1-30.
288. Elwood, J.M. and J. Jopson, *Melanoma and sun exposure: an overview of published studies*. Int J Cancer, 1997. **73**(2): p. 198-203.
289. Nelemans, P.J., et al., *An addition to the controversy on sunlight exposure and melanoma risk: a meta-analytical approach*. J Clin Epidemiol, 1995. **48**(11): p. 1331-42.
290. Stang, A., et al., *Time trend analysis of the skin melanoma incidence of Finland from 1953 through 2003 including 16,414 cases*. Int J Cancer, 2006. **119**(2): p. 380-4.
291. Stang, A., et al., *Time trends of incidence, mortality, and relative survival of invasive skin melanoma in Lithuania*. Eur J Cancer, 2006. **42**(5): p. 660-7.
292. The International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer, *The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review*. Int J Cancer, 2007. **120**(5): p. 1116-22.
293. Partanen, T. and P. Boffetta, *Cancer risk in asphalt workers and roofers: review and meta-analysis of epidemiologic studies*. Am J Ind Med, 1994. **26**(6): p. 721-40.
294. Tsai, P.J., et al., *Health-risk assessment for workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in a carbon black manufacturing industry*. Sci Total Environ, 2001. **278**(1-3): p. 137-50.
295. Roelofzen, J.H., et al., *No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema*. J Invest Dermatol, 2010. **130**(4): p. 953-61.
296. Forslund, O., et al., *Cutaneous human papillomaviruses found in sun-exposed skin: Beta-papillomavirus species 2 predominates in squamous cell carcinoma*. J Infect Dis, 2007. **196**(6): p. 876-83.
297. Kelly, D.A., et al., *Sensitivity to sunburn is associated with susceptibility to ultraviolet radiation-induced suppression of cutaneous cell-mediated immunity*. J Exp Med, 2000. **191**(3): p. 561-6.
298. Neale, R.E., et al., *Basal cell carcinoma on the trunk is associated with excessive sun exposure*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2007. **56**(3): p. 380-6.
299. Kommission Vulva, V., *Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen*. 2009, München Wien New York: Zuckschwerdt.
300. Autier, P., M. Boniol, and J.F. Dore, *Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure: still a burning issue*. Int J Cancer, 2007. **121**(1): p. 1-5.
301. Autier, P., et al., *Sunscreen use and intentional exposure to ultraviolet A and B radiation: A double blind randomized trial using personal dosimeters*. British Journal of Cancer, 2000(of Publication: 2000): p. 83(9)(pp 1243-1248), 2000.
302. Autier, P., et al., *Melanoma and use of sunscreens: an Eortc case-control study in Germany, Belgium and France. The EORTC Melanoma Cooperative Group*. Int J Cancer, 1995. **61**(6): p. 749-55.
303. Gorham, E.D., et al., *Do sunscreens increase risk of melanoma in populations residing at higher latitudes?* Annals of epidemiology, 2007. **17**(12): p. 956-63.

304. Green, A.C., et al., *Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up*. J Clin Oncol, 2011. **29**(3): p. 257-63.
305. Lin, J.S., M. Eder, and S. Weinmann, *Behavioral counseling to prevent skin cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2011. **154**(3): p. 190-201.
306. Darlington, S., et al., *A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses*. Archives of Dermatology, 2003(of Publication: 01 Apr 2003): p. 139(4)(pp 451-455), 2003.
307. Dennis, L.K., L.E. Beane Freeman, and M.J. VanBeek, *Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review*. Ann Intern Med, 2003. **139**(12): p. 966-78.
308. Huncharek, M. and B. Kupelnick, *Use of topical sunscreens and the risk of malignant melanoma: a meta-analysis of 9067 patients from 11 case-control studies*. Am J Public Health, 2002. **92**(7): p. 1173-7.
309. Green, A., et al., *Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial*. Lancet, 1999. **354**(9180): p. 723-9.
310. Myung, S.K., et al., *Effects of antioxidant supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 2010. **21**(1): p. 166-79.
311. Buller, D.B., et al., *Randomized trial testing a worksite sun protection program in an outdoor recreation industry*. Health education & behavior : the official publication of the Society for Public Health Education, 2005. **32**(4): p. 514-35.
312. Loescher, L.J., et al., *Educating preschoolers about sun safety*. Am J Public Health, 1995. **85**(7): p. 939-43.
313. Mermelstein, R., et al., *When tailored feedback backfires: A skin cancer prevention intervention for adolescents*. Cancer Research Therapy and Control, 1999(of Publication: 1999): p. 8(1-2)(pp 69-79), 1999.
314. Norman, G.J., et al., *A randomized trial of a multicomponent intervention for adolescent sun protection behaviors*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007. **161**(2): p. 146-52.
315. Gallagher, R.P., et al., *Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: A randomized controlled trial*. JAMA, 2000. **283**(22): p. 2955-60.
316. Ulrich, C., 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*. The British journal of dermatology, 2009. **161** Suppl 3: p. 78-84.
317. Türk, T.R., O. Witzke, and M. Zeier, *KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern*. Der Nephrologe, 2010. **5**(2): p. 94-107.
318. Schwalfenberg, G., *Not enough vitamin D: Health consequences for Canadians*. Canadian Family Physician, 2007(of Publication: May 2007): p. 53(5)(pp 841-854), 2007.
319. Srikanth, V., et al., *The association between non-melanoma skin cancer and osteoporotic fractures--a population-based record linkage study*. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2007. **18**(5): p. 687-92.
320. Krause, R., et al., *UV radiation and cancer prevention: what is the evidence?* Anticancer Res, 2006. **26**(4A): p. 2723-7.
321. Tuohimaa, P., et al., *Does solar exposure, as indicated by the non-melanoma skin cancers, protect from solid cancers: vitamin D as a possible explanation*. European Journal of Cancer, 2007. **43**(11): p. 1701-12.
322. van der Rhee, H.J., E. de Vries, and J.W. Coebergh, *Does sunlight prevent cancer? A systematic review*. European Journal of Cancer, 2006. **42**(14): p. 2222-32.
323. Bränström, R., H. Ullén, and Y. Brandberg, *A randomised population-based intervention to examine the effects of the ultraviolet index on tanning behaviour*. European Journal of Cancer, 2003. **39**(7): p. 968-74.
324. Buller, M.K., et al., *Randomized trial evaluating computer-based sun safety education for children in elementary school*. Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education, 2008. **23**(2): p. 74-9.
325. Gritz, E.R., et al., *Effects of a preschool staff intervention on children's sun protection: outcomes of sun protection is fun!* Health education & behavior : the official publication of the Society for Public Health Education, 2007. **34**(4): p. 562-77.
326. Reding, D.J., et al., *Teens teach skin cancer prevention*. J Rural Health, 1996. **12**(4 Suppl): p. 265-72.
327. Bastuji-Garin, S., et al., *Melanoma prevention: evaluation of a health education campaign for primary schools*. Arch Dermatol, 1999. **135**(8): p. 936-40.
328. Buller, D.B. and R. Borland, *Skin Cancer Prevention for Children: A Critical Review*. Health Education & Behavior, 1999. **26**(3): p. 317-343.

329. Garside, R., M. Pearson, and T. Moxham, *What influences the uptake of information to prevent skin cancer? A systematic review and synthesis of qualitative research*. Health education research, 2010. **25**(1): p. 162-82.
330. Milne, E., et al., *Improved sun protection behaviour in children after two years of the Kidskin intervention*. Australian and New Zealand Journal of Public Health, 2000(of Publication: 2000): p. 24(5)(pp 481-487), 2000.
331. Milne, E., et al., *Effect of a school-based sun-protection intervention on the development of melanocytic nevi in children*. Am J Epidemiol, 2002. **155**(8): p. 739-45.
332. English, D.R., et al., *The effect of a school-based sun protection intervention on the development of melanocytic nevi in children: 6-year follow-up*. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 2005. **14**(4): p. 977-80.
333. Naldi, L., et al., *Improving sun-protection behavior among children: results of a cluster-randomized trial in Italian elementary schools. The "SoleSi SoleNo-GISED" Project*. The Journal of investigative dermatology, 2007. **127**(8): p. 1871-7.
334. Dietrich, A.J., et al., *Persistent increase in children's sun protection in a randomized controlled community trial*. Preventive medicine, 2000. **31**(5): p. 569-74.
335. Hart, K.M. and R.F. Demarco, *Primary prevention of skin cancer in children and adolescents: a review of the literature*. Journal of pediatric oncology nursing : official journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses, 2008. **25**(2): p. 67-78.
336. Weinstock, M.A., et al., *Randomized controlled community trial of the efficacy of a multicomponent stage-matched intervention to increase sun protection among beachgoers*. Prev Med, 2002. **35**(6): p. 584-92.
337. Milne, E., et al., *Evaluation of an intervention to reduce sun exposure in children: design and baseline results*. Am J Epidemiol, 1999. **150**(2): p. 164-73.
338. Bauer, J., et al., *Interventional study in 1,232 young German children to prevent the development of melanocytic nevi failed to change sun exposure and sun protective behavior*. International journal of cancer. Journal international du cancer, 2005. **116**(5): p. 755-61.
339. Mayer, J.A., et al., *Reducing ultraviolet radiation exposure in children*. Prev Med, 1997. **26**(4): p. 516-22.
340. Hillhouse, J., et al., *A randomized controlled trial of an appearance-focused intervention to prevent skin cancer*. Cancer, 2008. **113**(11): p. 3257-66.
341. Hillhouse, J., et al., *Effect of seasonal affective disorder and pathological tanning motives on efficacy of an appearance-focused intervention to prevent skin cancer*. Arch Dermatol, 2010. **146**(5): p. 485-91.
342. Falk, M. and H. Magnusson, *Sun protection advice mediated by the general practitioner: an effective way to achieve long-term change of behaviour and attitudes related to sun exposure?* Scand J Prim Health Care, 2011. **29**(3): p. 135-43.
343. World Health Organization *Global Solar UV Index: A Practical Guide*. 2002.
344. Alberink, A.M., et al., *Do forecasts of UV indexes influence people's outdoor behaviour?* Aust N Z J Public Health, 2000. **24**(5): p. 488-91.
345. Dixon, H.G., et al., *Solar UV forecasts: a randomized trial assessing their impact on adults' sun-protection behavior*. Health education & behavior : the official publication of the Society for Public Health Education, 2007. **34**(3): p. 486-502.
346. Hollands, G.J., M. Hankins, and T.M. Marteau *Visual feedback of individuals' medical imaging results for changing health behaviour*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD007434.pub2.
347. Mahler, H.I., et al., *Effects of UV photographs, photoaging information, and use of sunless tanning lotion on sun protection behaviors*. Arch Dermatol, 2005. **141**(3): p. 373-80.
348. Stock, M.L., et al., *Sun protection intervention for highway workers: long-term efficacy of UV photography and skin cancer information on men's protective cognitions and behavior*. Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine, 2009. **38**(3): p. 225-36.
349. Robinson, J.K., R. Turrisi, and J. Stapleton, *Efficacy of a partner assistance intervention designed to increase skin self-examination performance*. Arch Dermatol, 2007. **143**(1): p. 37-41.
350. Crane, L.A., et al., *A randomized intervention study of sun protection promotion in well-child care*. Preventive medicine, 2006. **42**(3): p. 162-70.
351. Milne, E., et al., *Reduced sun exposure and tanning in children after 2 years of a school-based intervention (Australia)*. Cancer Causes Control, 2001. **12**(5): p. 387-93.
352. Milne, E., J.A. Simpson, and D.R. English, *Appearance of melanocytic nevi on the backs of young Australian children: a 7-year longitudinal study*. Melanoma Res, 2008. **18**(1): p. 22-8.

353. Dobbinson, S.J., et al., *Adolescents' use of purpose built shade in secondary schools: cluster randomised controlled trial*. *Bmj*, 2009. **338**(feb17 1): p. b95-b95.
354. Escoffery, C., et al., *A multi-method process evaluation for a skin cancer prevention diffusion trial*. *Evaluation & the health professions*, 2009. **32**(2): p. 184-203.
355. Livingston, P.M., et al., *Australian adolescents' sun protection behavior: who are we kidding?* *Preventive medicine*, 2007. **44**(6): p. 508-12.
356. Shibuya, K., et al., *WHO Framework Convention on Tobacco Control: development of an evidence based global public health treaty*. *Bmj*, 2003. **327**(7407): p. 154-157.
357. Buller, M.K., G. Goldberg, and D.B. Buller, *Sun Smart Day: a pilot program for photoprotection education*. *Pediatr Dermatol*, 1997. **14**(4): p. 257-63.
358. Quereux, G., et al., *Prospective trial on a school-based skin cancer prevention project*. *Eur J Cancer Prev*, 2009. **18**(2): p. 133-44.
359. Allinson, S., et al., *Validity and Use of the UV Index: Report from the UVI Working Group, Schloss Hohenkammer, Germany, 5-7 December 2011*. *Health Physics*, 2012. **103**(3): p. 301-306 10.1097/HP0b013e31825b581e.
360. Allgemeine Unfallversicherungsanstalt *Studie zur UV-Belastung beim Arbeiten im Freien*. 2007. **Report Nr.49**.
361. Allgemeine Unfallversicherungsanstalt *Solare UV-Strahlungsbelastung von Arbeitern im Straßenbau*. **Report Nr.34**.
362. Glanz, K., D.B. Buller, and M. Saraiya, *Reducing ultraviolet radiation exposure among outdoor workers: state of the evidence and recommendations*. *Environmental health : a global access science source*, 2007. **6**: p. 22.
363. Gartenbau-Berufsgenossenschaft *Sonnenschutz im Gartenbau*. 2011. **2. Auflage**.
364. Glanz, K., et al., *A randomized trial of the Hawaii SunSmart program's impact on outdoor recreation staff*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2001. **44**(6): p. 973-8.
365. Mayer, J.A., et al., *Promoting sun safety among US Postal Service letter carriers: impact of a 2-year intervention*. *American journal of public health*, 2007. **97**(3): p. 559-65.
366. Azizi, E., et al., *A graded work site intervention program to improve sun protection and skin cancer awareness in outdoor workers in Israel*. *Cancer Causes Control*, 2000. **11**(6): p. 513-21.
367. Morrison, A.S., *Screening in chronic disease*. 1992, Oxford: University Press.
368. Wilson, J.M.G. and G. Jungner, *Principles and Practice of Screening for Disease*. 1968, Geneva: World Health Organization.
369. Spix, C. and M. Blettner, *Screening-part 19 of a series on evaluation of scientific publications*. *Dtsch Arztl Int*, 2012. **109**(21): p. 385-90.
370. Gordis, L., *Epidemiology*. 4th edition ed. 2009, Philadelphia: Elsevier / Saunders.
371. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL)*. *Bundesanzeiger*, 2009. **Nr. 148a**.
372. Hense, H., et al. *Verfahren zur Bewertung der Wirksamkeit des Deutschen Mammographie-Screening-Programms auf die Senkung der Sterblichkeit durch Brustkrebs*. 2011.
373. U.S. Preventive Services Task Force, *Screening for Skin Cancer- Recommendations and Rationale*. *Am J Prev Med* 2001. **20**.
374. Wolff, T., E. Tai, and T. Miller, *Screening for skin cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. *Ann Intern Med*, 2009. **150**(3): p. 194-8.
375. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party *Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand*. 2008.
376. Scottish Intercollegiate Guidelines Network *SIGN 72: Cutaneous Melanoma - A national clinical guideline*. 2003.
377. Austoker, J., et al., *Interventions to promote cancer awareness and early presentation: systematic review*. *British Journal of Cancer*, 2009. **101 Suppl 2**: p. S31-9.
378. Aitken, J.F., et al., *Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas*. *Int J Cancer*, 2010. **126**(2): p. 450-8.
379. Melia, J., et al., *The relation between mortality from malignant melanoma and early detection in the Cancer Research Campaign Mole Watcher Study*. *Br J Cancer*, 2001. **85**(6): p. 803-7.
380. Helfand, M., et al., *Screening for skin cancer*. *Am J Prev Med*, 2001. **20**(3 Suppl): p. 47-58.
381. Hamidi, R., D. Peng, and M. Cockburn, *Efficacy of skin self-examination for the early detection of melanoma*. *International Journal of Dermatology*, 2010(of Publication: February 2010): p. 49(2)(pp 126-134), 2010.
382. Chiu, V., et al., *The use of mole-mapping diagrams to increase skin self-examination accuracy*. *J Am Acad Dermatol*, 2006. **55**(2): p. 245-50.
383. Hanrahan, P.F., et al., *A randomised trial of skin photography as an aid to screening skin lesions in older males*. *J Med Screen*, 2002. **9**(3): p. 128-32.

384. Oliveria, S.A., et al., *Diagnostic accuracy of patients in performing skin self-examination and the impact of photography*. Arch Dermatol, 2004. **140**(1): p. 57-62.
385. Muhn, C.Y., L. From, and M. Glied, *Detection of artificial changes in mole size by skin self-examination*. J Am Acad Dermatol, 2000. **42**(5): p. 754-759.
386. Pacifico, M.D., R.A. Pearl, and R. Grover, *The UK Government two-week rule and its impact on melanoma prognosis: an evidence-based study*. Annals of the Royal College of Surgeons of England, 2007. **89**(6): p. 609-15.
387. Aitken, J.F., et al., *Increase in skin cancer screening during a community-based randomized intervention trial*. Int J Cancer, 2006. **118**(4): p. 1010-6.
388. Aitken, J.F., et al., *A randomised trial of population screening for melanoma*. J Med Screen, 2002. **9**(1): p. 33-7.
389. Janda, M., et al., *Do centralised skin screening clinics increase participation in melanoma screening (Australia)?* Cancer Causes Control, 2006. **17**(2): p. 161-8.
390. Katris, P., R.J. Donovan, and B.N. Gray, *Nurses screening for skin cancer: an observation study*. Aust N Z J Public Health, 1998. **22**(3 Suppl): p. 381-3.
391. Chen, S.C., et al., *A comparison of dermatologists' and primary care physicians' accuracy in diagnosing melanoma: a systematic review*. Arch Dermatol, 2001. **137**(12): p. 1627-34.
392. de Gannes, G.C., et al., *Early detection of skin cancer by family physicians: a pilot project*. J Cutan Med Surg, 2004. **8**(2): p. 103-9.
393. Engelberg, D., R.P. Gallagher, and J.K. Rivers, *Follow-up and evaluation of skin cancer screening in British Columbia*. J Am Acad Dermatol, 1999. **41**(1): p. 37-42.
394. Oliveria, S.A., et al., *Patient adherence to skin self-examination*. American Journal of Preventive Medicine, 2004. **26**(2): p. 152-155.
395. Guther, S., et al., *Development of a targeted risk-group model for skin cancer screening based on more than 100,000 total skin examinations*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV, 2012. **26**(Department of Dermatology, Allergy and Environmental Medicine, Hospital Munich-Schwabing, Germany. steff@guther.net).
396. Schmitt, J., et al., *Effectiveness of skin cancer screening for individuals age 14 to 34 years*. J Dtsch Dermatol Ges, 2011. **9**(8): p. 608-16.
397. Osborne, J.E., T.A. Chave, and P.E. Hutchinson, *Comparison of diagnostic accuracy for cutaneous malignant melanoma between general dermatology, plastic surgery and pigmented lesion clinics*. Br J Dermatol, 2003. **148**(2): p. 252-8.
398. Mogensen, M. and G.B. Jemec, *Diagnosis of nonmelanoma skin cancer/keratinocyte carcinoma: a review of diagnostic accuracy of nonmelanoma skin cancer diagnostic tests and technologies*. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.], 2007. **33**(10): p. 1158-74.
399. Moffatt, C.R., A.C. Green, and D.C. Whiteman, *Diagnostic accuracy in skin cancer clinics: the Australian experience*. International journal of dermatology, 2006. **45**(6): p. 656-60.
400. Burton, R.C., et al., *General practitioner screening for melanoma: sensitivity, specificity, and effect of training*. J Med Screen, 1998. **5**(3): p. 156-61.
401. Bono, A., et al., *Melanoma detection - A prospective study comparing diagnosis with the naked eye, dermoscopy and telespectrophotometry*. Dermatology, 2002. **205**(4): p. 362-366.
402. Fortes, C., *Commentary: Reproducibility of skin characteristic measurements and reported sun exposure history*. International Journal of Epidemiology, 2002. **31**(2): p. 446-8.
403. Carli, P., A. Chiarugi, and V. De Giorgi, *Examination of lesions (including dermoscopy) without contact with the patient is associated with improper management in about 30% of equivocal melanomas*. Dermatol Surg, 2005. **31**(2): p. 169-72.
404. Bafounta, M.L., et al., *Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests*. Arch Dermatol, 2001. **137**(10): p. 1343-50.
405. Kittler, H., et al., *Diagnostic accuracy of dermoscopy*. Lancet Oncol, 2002. **3**(3): p. 159-65.
406. Haenssle, H.A., et al., *Results of a surveillance programme for patients at high risk of malignant melanoma using digital and conventional dermoscopy*. Eur J Cancer Prev, 2004. **13**(2): p. 133-8.
407. Dolianitis, C., et al., *Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions*. Arch Dermatol, 2005. **141**(8): p. 1008-14.
408. Westerhoff, K., W.H. McCarthy, and S.W. Menzies, *Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy*. Br J Dermatol, 2000. **143**(5): p. 1016-20.
409. Carli, P., et al., *Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997-2001*. The British journal of dermatology, 2004. **150**(4): p. 687-92.

410. van der Rhee, J.I., W. Bergman, and N.A. Kukutsch, *The impact of dermoscopy on the management of pigmented lesions in everyday clinical practice of general dermatologists: a prospective study*. The British journal of dermatology, 2010. **162**(Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, RC Leiden, The Netherlands. j.i.van_der_rhee@lumc.nl).
411. Carli, P., et al., *Pre-operative diagnosis of pigmented skin lesions: in vivo dermoscopy performs better than dermoscopy on photographic images*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2002. **16**(4): p. 339-46.
412. Lorentzen, H.F., R.L. Eefsen, and K. Weismann, *Comparison of classical dermoscopy and acrylic globe magnifier dermatoscopy*. Acta dermato-venereologica, 2008. **88**(2): p. 139-42.
413. Zalaudek, I., et al., *How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors*. J Am Acad Dermatol, 2010. **63**(3): p. 361-74; quiz 375-6.
414. English, D.R., et al., *Evaluation of aid to diagnosis of pigmented skin lesions in general practice: controlled trial randomised by practice*. BMJ, 2003. **327**(7411): p. 375.
415. Del Mar, C.B. and A.C. Green, *Aid to diagnosis of melanoma in primary medical care*. BMJ, 1995. **310**(6978): p. 492-5.
416. Drugge, R.J., et al., *Melanoma screening with serial whole body photographic change detection using Melanoscan technology*. Dermatol Online J, 2009. **15**(6): p. 1.
417. Malvey, J. and S. Puig, *Follow-up of melanocytic skin lesions with digital total-body photography and digital dermoscopy: a two-step method*. Clin Dermatol, 2002. **20**(3): p. 297-304.
418. Manousaki, A.G., et al., *A simple digital image processing system to aid in melanoma diagnosis in an everyday melanocytic skin lesion unit: a preliminary report*. Int J Dermatol, 2006. **45**(4): p. 402-10.
419. Ferrandiz, L., et al., *Teledermatology-based presurgical management for nonmelanoma skin cancer: a pilot study*. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.], 2007. **33**(9): p. 1092-8.
420. Moreno-Ramirez, D., et al., *Store-and-forward teledermatology in skin cancer triage: experience and evaluation of 2009 teleconsultations*. Arch Dermatol, 2007. **143**(4): p. 479-84.
421. Jolliffe, V.M.L., D.W. Harris, and S.J. Whittaker, *Can we safely diagnose pigmented lesions from stored video images? A diagnostic comparison between clinical examination and stored video images of pigmented lesions removed for histology*. Clinical and Experimental Dermatology, 2001(of Publication: 2001): p. 26(1)(pp 84-87), 2001.
422. May, C., L. Giles, and G. Gupta, *Prospective observational comparative study assessing the role of store and forward teledermatology triage in skin cancer*. Clinical and experimental dermatology, 2008. **33**(6): p. 736-9.
423. Warshaw, E.M., et al., *Accuracy of teledermatology for pigmented neoplasms*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2009. **61**(5): p. 753-65.
424. Kittler, H., et al., *Diagnostic informativeness of compressed digital epiluminescence microscopy images of pigmented skin lesions compared with photographs*. Melanoma Res, 1998. **8**(3): p. 255-60.
425. Bono, A., et al., *The ABCD system of melanoma detection: A spectrophotometric analysis of the asymmetry, border, color, and dimension*. Cancer, 1999(of Publication: 01 Jan 1999): p. 85(1)(pp 72-77), 1999.
426. Haniiffa, M.A., J.J. Lloyd, and C.M. Lawrence, *The use of a spectrophotometric intracutaneous analysis device in the real-time diagnosis of melanoma in the setting of a melanoma screening clinic*. The British journal of dermatology, 2007. **156**(6): p. 1350-2.
427. McIntosh, L.M., et al., *Towards non-invasive screening of skin lesions by near-infrared spectroscopy*. J Invest Dermatol, 2001. **116**(1): p. 175-81.
428. Guitera, P., et al., *In vivo reflectance confocal microscopy enhances secondary evaluation of melanocytic lesions*. The Journal of investigative dermatology, 2009. **129**(1): p. 131-8.
429. Lorber, A., et al., *Correlation of image analysis features and visual morphology in melanocytic skin tumours using in vivo confocal laser scanning microscopy*. Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin, 2009. **15**(2): p. 237-41.
430. Lassau, N., et al., *Value of high-frequency US for preoperative assessment of skin tumors*. Radiographics, 1997. **17**(6): p. 1559-65.
431. Krahn, G., et al., *Dermoscopy and high frequency sonography: two useful non-invasive methods to increase preoperative diagnostic accuracy in pigmented skin lesions*. Pigment Cell Res, 1998. **11**(3): p. 151-4.
432. Wortsman, X. and J. Wortsman, *Clinical usefulness of variable-frequency ultrasound in localized lesions of the skin*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2010. **62**(2): p. 247-56.
433. Kassenärztliche Bundesvereinigung, *Bekanntmachungen Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur histopathologischen*

- Untersuchung im Rahmen des Hautkrebs-Screenings (Qualitätssicherungsvereinbarung Histopathologie Hautkrebs-Screening)*. Dtsch Arztebl, 2009. **106**(39): p. A-1924 / B-1652 / C-1620.
434. Manstein, M.E., C.H. Manstein, and R. Smith, *How accurate is frozen section for skin cancers?* Ann Plast Surg, 2003. **50**(6): p. 607-9.
 435. Tran, K.T., N.A. Wright, and C.J. Cockerell, *Biopsy of the pigmented lesion—When and how*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2008. **59**(5): p. 852-871.
 436. Martin, R.C., 2nd, et al., *Is incisional biopsy of melanoma harmful?* American journal of surgery, 2005. **190**(6): p. 913-7.
 437. Zager, J.S., et al., *Shave biopsy is a safe and accurate method for the initial evaluation of melanoma*. J Am Coll Surg, 2011. **212**(4): p. 454-60; discussion 460-2.
 438. Messina, M.C.D.L., N.Y.S. Valente, and L.G.M. Castroe, *Is incisional biopsy helpful in the histopathological classification of basal cell carcinoma?* Anais Brasileiros de Dermatologia, 2006(of Publication: Sep 2006): p. 81(5)(pp 443-448), 2006.
 439. Garbe, C., et al., *Histopathologische Befundung maligner Melanome in Übereinstimmung mit der AJCC-Klassifikation 2009: Literaturübersicht und Empfehlungen zum praktischen Vorgehen*. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology, 2011. **9**(690-700).
 440. Bundesministerium für Gesundheit „Inanspruchnahme Krebsfrüherkennung“, Handlungsfeld 1 „Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung“ des Nationalen Krebsplans. 2010.
 441. Loescher, L.J., et al., *Melanoma high-risk families' perceived health care provider risk communication*. J Cancer Educ, 2009. **24**(4): p. 301-7.
 442. Loescher, L.J., J.D. Crist, and L.A. Siaki, *Perceived intrafamily melanoma risk communication*. Cancer Nurs, 2009. **32**(3): p. 203-10.
 443. Graves, J., M.H. Fleischman, and G.D. Goldstein, *Derm Access: A new triage system to rapidly identify suspicious skin lesions*. Dermatologic Surgery, 2006(of Publication: Dec 2006): p. 32(12)(pp 1486-1490), 2006.
 444. Schweickhardt, A. and K. Fritzsche, *Kursbuch ärztliche Kommunikation: Grundlagen und Fallbeispiele aus Klinik und Praxis*. 2009, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
 445. Karri, V., et al., *Patient satisfaction with receiving skin cancer diagnosis by letter: comparison with face-to-face consultation*. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS, 2009. **62**(8): p. 1059-62.
 446. Bahmer, J. and F.A. Bahmer, *Confrontation with the diagnosis melanoma: Results of a questionnaire study on patients satisfaction with the doctor-patient dialogue*. [German]. Aktuelle Dermatologie, 2006(of Publication: Jun 2006): p. 32(6)(pp 243-248), 2006.
 447. Butow, P.N., et al., *When the diagnosis is cancer: patient communication experiences and preferences*. Cancer, 1996. **77**(12): p. 2630-7.
 448. Baile, W.F., et al., *SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer*. Oncologist, 2000. **5**(4): p. 302-11.
 449. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention. *Abschlussbericht zur Phase III („Pilotphase“) des Projektes Weiterentwicklung der Hautkrebsfrüherkennung im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU) als Vorbereitung für die flächendeckende Einführung*. 2005; Available from: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1748/2007-11-15_HKS-Abschlussbericht_2004.pdf.
 450. Kommission Hautkrebs-Screening Deutschland, *Fortbildungsprogramm Hautkrebs-Screening*. 2008, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
 451. Bedlow, A.J., et al., *Impact of skin cancer education on general practitioners' diagnostic skills*. Clin Exp Dermatol, 2000. **25**(2): p. 115-8.
 452. Benvenuto-Andrade, C., et al., *Level of confidence in diagnosis: clinical examination versus dermoscopy examination*. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.], 2006. **32**(5): p. 738-44.
 453. Cliff, S., et al., *Impact of skin cancer education on medical students' diagnostic skills*. Clinical and Experimental Dermatology, 2003(of Publication: Mar 2003): p. 28(2)(pp 214-217), 2003.
 454. Dolev, J.C., P. O'Sullivan, and T. Berger, *The eDerm online curriculum: A randomized study of effective skin cancer teaching to medical students*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2011. **65**: p. e165-71.
 455. Gerbert, B., et al., *The effectiveness of an Internet-based tutorial in improving primary care physicians' skin cancer triage skills*. Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education, 2002. **17**(1): p. 7-11.
 456. Girgis, A., et al., *A skin cancer training programme: evaluation of a postgraduate training for family doctors*. Med Educ, 1995. **29**(5): p. 364-71.
 457. Goulart, J.M., et al., *Skin cancer education for primary care physicians: a systematic review of published evaluated interventions*. Journal of general internal medicine, 2011. **26**(9): p. 1027-35.

458. McCormick, L.K., et al., *Evaluation of a skin cancer prevention module for nurses: change in knowledge, self-efficacy, and attitudes*. Am J Health Promot, 1999. 13(5): p. 282-9.
459. Mikkilineni, R., et al., *The impact of the basic skin cancer triage curriculum on provider's skin cancer control practices*. J Gen Intern Med, 2001. 16(5): p. 302-7.
460. Mikkilineni, R., et al., *The impact of the basic skin cancer triage curriculum on providers' skills, confidence, and knowledge in skin cancer control*. Preventive medicine, 2002. 34(2): p. 144-52.
461. Gerbert, B., et al., *Improving primary care residents' proficiency in the diagnosis of skin cancer*. Journal of General Internal Medicine, 1998(of Publication: 1998): p. 13(2)(pp 91-97), 1998.
462. Mayer, J.A., et al., *Skin cancer prevention counseling by pharmacists: specific outcomes of an intervention trial*. Cancer Detect Prev, 1998. 22(4): p. 367-75.
463. Perry, N., et al., eds. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis (4th edition)*. Vol. Fourth Edition. 2006, Office for Official Publications of the European Communities: Luxembourg.
464. Arbyn, M., et al., eds. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening (2nd edition)*. Vol. Second Edition. 2008, Office for Official Publications of the European Communities: Luxembourg.
465. Segnan, N., J. Patnick, and L.v. Karsa, eds. *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis (1st edition)*. Vol. First Edition. 2010, Publications Office of the European Union: Luxembourg.
466. Bundesregierung, *Entwurf eines Gesetzes zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz – KFRG). (Stand: Kabinettsbeschluss vom 22.08.2012)*. 2012.
467. Kassenärztliche Bundesvereinigung IT in der Arztpraxis: Anforderungskatalog Hautkrebs-Screening (eHKS). 2012.
468. Hentschel, S. and A. Katalinic, eds. *Das Manual der epidemiologischen Krebsregistrierung*. Vol. 1. Auflage. 2011, Zuckschwerdt: München Wien New York.
469. Schmidtman, I., et al. *Evaluation des Krebsregisters NRW: Schwerpunkt Record Linkage (Abschlussbericht 11.06.2009)*. 2009.
470. Rimer, B.K., et al., *Informed decision making: what is its role in cancer screening?* Cancer, 2004. 101(5 Suppl): p. 1214-28.
471. Roski, R., *Akteure, Ziele und Stakeholder im Gesundheitswesen - Business Marketing, Social Marketing und Zielgruppensegmentierung*, in *Zielgruppengerechte Gesundheitskommunikation*, R. Roski, Editor. 2009, Springer VS: Wiesbaden. p. 3-31.
472. Baumann, E., *Auf der Suche nach der Zielgruppe - Das Informationsverhalten hinsichtlich Gesundheit und Krankheit als Grundlage erfolgreicher Gesundheitskommunikation*, in *Gesundheitsmonitor 2006. Gesundheitsversorgung und Gestaltungsoptionen aus der Perspektive von Bevölkerung und Ärzten*, J. Böcken, et al., Editors. 2006, Verlag Bertelsmann Stiftung: Gütersloh. p. 117-153.
473. Adams, M.A., et al., *Reconceptualizing decisional balance in an adolescent sun protection intervention: mediating effects and theoretical interpretations*. Health Psychol, 2009. 28(2): p. 217-25.
474. Hornung, R.L., et al., *Interactive computer technology for skin cancer prevention targeting children*. Am J Prev Med, 2000. 18(1): p. 69-76.
475. Idriss, N.Z., et al., *Online, video-based patient education improves melanoma awareness: a randomized controlled trial*. Telemed J E Health, 2009. 15(10): p. 992-7.
476. Real, K. and R.N. Rimal, *Friends talk to friends about drinking: exploring the role of peer communication in the theory of normative social behavior*. Health Commun, 2007. 22(2): p. 169-80.
477. Geulen, D., *Sozialisation*, in *Lehrbuch der Soziologie*, H. Joas, Editor. 2007, Campus Verlag: Frankfurt, New York. p. 137-159.
478. Robinson, J.K., J. Stapleton, and R. Turrisi, *Relationship and partner moderator variables increase self-efficacy of performing skin self-examination*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2008. 58(5): p. 755-62.
479. Mayer, J.A., et al., *Promoting skin cancer prevention counseling by pharmacists*. Am J Public Health, 1998. 88(7): p. 1096-9.
480. Glanz, K., E.R. Schoenfeld, and A. Steffen, *A randomized trial of tailored skin cancer prevention messages for adults: Project SCAPE*. American journal of public health, 2010. 100(4): p. 735-41.
481. Gritz, E.R., et al., *An intervention for parents to promote preschool children's sun protection: effects of Sun Protection is Fun!* Preventive medicine, 2005. 41(2): p. 357-66.
482. Hanrahan, P.F., et al., *The effect of an educational brochure on knowledge and early detection of melanoma*. Aust J Public Health, 1995. 19(3): p. 270-4.

483. Girardi, S., et al., *Superiority of a cognitive education with photographs over ABCD criteria in the education of the general population to the early detection of melanoma: a randomized study*. International journal of cancer. Journal international du cancer, 2006. **118**(9): p. 2276-80.
484. Kiekbusch, S., et al., *Impact of a cancer education multimedia device on public knowledge, attitudes, and behaviors: a controlled intervention study in Southern Sweden*. Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education, 2000. **15**(4): p. 232-6.
485. Boer, H., E. Ter Huurne, and E. Taal, *Effects of pictures and textual arguments in sun protection public service announcements*. Cancer detection and prevention, 2006. **30**(5): p. 432-8.
486. Youl, P.H., et al., *Who attends skin cancer clinics within a randomized melanoma screening program?* Cancer detection and prevention, 2006. **30**(1): p. 44-51.
487. Schofield, M.J., K. Edwards, and R. Pearce, *Effectiveness of two strategies for dissemination of sun-protection policy in New South Wales primary and secondary schools*. Aust N Z J Public Health, 1997. **21**(7): p. 743-50.
488. Walkosz, B., et al., *Randomized trial on sun safety education at ski and snowboard schools in western North America*. Pediatr Dermatol, 2007. **24**(3): p. 222-9.
489. Glazebrook, C., et al., *Impact of a multimedia intervention "Skinsafe" on patients' knowledge and protective behaviors*. Preventive medicine, 2006. **42**(6): p. 449-54.
490. Janda, M., et al., *The skin awareness study: promoting thorough skin self-examination for skin cancer among men 50 years or older*. Contemporary clinical trials, 2010. **31**(1): p. 119-30.
491. Bonfadelli, H. and T. Friemel, *Kommunikationskampagnen im Gesundheitsbereich. Grundlagen und Anwendung*. 2006, Konstanz: UVK Verlagsgesellschaft GmbH.
492. Schnabel, P. and M. Bödeker, *Gesundheitskommunikation*. 2012, Weinheim, Basel: Beltz Juventa.
493. Valente, T.W., *Evaluating Communication Campaigns*, in *Public Communication Campaigns*, R.E. Rice and C.K. Atkin, Editors. 2001, Sage Publications, Inc.: Thousand Oaks, London, New Delhi. p. 105-124.
494. Ajzen, I., *The Theory of Planned Behavior*. Organizational Behavior and Human Decision Processes, 1991. **50**(2): p. 179-211.
495. Janz, N.K. and M.H. Becker, *The Health Belief Model: A Decade Later*. Health Education and Behavior, 1984. **11**: p. 1-47.
496. Prochaska, J.O., et al., *Stage-based expert systems to guide a population of primary care patients to quit smoking, eat healthier, prevent skin cancer, and receive regular mammograms*. Preventive medicine, 2005. **41**(2): p. 406-16.
497. Janis, I.L. and L. Mann, *Decision making: A psychological analysis of conflict, choice and commitment*. 1977, London: Cassel & Collier Macmillian.
498. Mann, L., *Use of a balance-sheet procedure to improve the quality of personal decision making: A field experiment with college applicants*. Journal of Vocational Behavior, 1972. **2**(3): p. 291-300.
499. Del Mar, C.B., A.C. Green, and D. Battistutta, *Do public media campaigns designed to increase skin cancer awareness result in increased skin excision rates?* Aust N Z J Public Health, 1997. **21**(7): p. 751-4.
500. Oivanen, T., et al., *Early detection of skin cancer as public health policy: comparison of campaign and routine activity*. Preventive medicine, 2008. **46**(2): p. 160-5.
501. Mullen, P.D., et al., *Measures Used in Studies of Informed Decision Making About Cancer Screening: A Systematic Review*. Annals of Behavioral Medicine, 2006. **32**(3): p. 188-201.
502. Marteau, T.M., E. Dormandy, and S. Michie, *A measure of informed choice*. Health Expectations, 2001. **4**(2): p. 99-108.