

Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Universität zu Lübeck
Förderkennzeichen:	01VSF18002
Akronym:	Pertimo
Projekttitel:	Perspektiven einer multimodalen Evaluation der Hautkrebsfrüherkennung
Autoren:	Hannah Baltus, Nora Eisemann, Joachim Hübner, Alexander Katalinic, Jobst Augustin, Matthias Augustin, Claudia Garbe, Kristina Hagenström, Sandra Wolf
Förderzeitraum:	1. Juni 2019 – 31. August 2021

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	2
II.	Abbildungsverzeichnis.....	3
III.	Tabellenverzeichnis	4
1.	Zusammenfassung.....	5
2.	Beteiligte Projektpartner.....	6
3.	Projektziele	7
4.	Projektdurchführung	9
5.	Methodik	10
6.	Projektergebnisse.....	21
7.	Diskussion der Projektergebnisse	48
8.	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung	54
9.	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen	55
10.	Literaturverzeichnis.....	56
11.	Anhang.....	59
12.	Anlagen.....	59

I. Abkürzungsverzeichnis

AP	Arbeitspaket
ASR	Altersstandardisierte Rate
AU	Arbeitsunfähigkeit
BCC	Basalzellkarzinom
DCO	Death Certificate Only
DDD	Defined daily dose
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührensordnungsposition
HK	Hautkrebs
HKS	Hautkrebsscreening
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision
ICD-O-3	Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, 3. Ausgabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KFE-RL	Früherkennungsrichtlinie
MAR	Missing At Random
MM	Malignes Melanom
MW	Mittelwert
NMSC	Nicht-melanozytärer Hautkrebs
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SCC	Plattenepithelkarzinom
Sd; SD	Standardabweichung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Projektstruktur	6
Abbildung 2 Interventionsmodell.....	20
Abbildung 3 Vollzähligkeit der einzelnen Landeskrebsregister in den Jahren 1999-2015 für C43	23
Abbildung 4 Relative Häufigkeiten der T-Stadien nach Ausschluss von fehlenden Angaben (proportionale Verteilung) bzw. nach multipler Imputation; Mittelwerte zwischen 2011 und 2016	24
Abbildung 5 Pool 1, ASR je 100.000 von invasivem und In-situ-MM.....	25
Abbildung 6 ASR Inzidenz (In-situ-)Melanom in Pool 1; Männer und Frauen.....	26
Abbildung 7 Inzidenz (In-situ-)Melanome, altersgruppenspezifisch, Männer vs. Frauen; Pool 1	27
Abbildung 8 Altersstandardisierte Mortalitätsrate (pro 100.000) für das maligne Melanom (C43) und nicht-melanozytären Hautkrebs) (Frauen und Männer, ganz Deutschland).....	28
Abbildung 9 ASR Inzidenz je 100.000 nach T-Stadien; Pool 1.....	29
Abbildung 10 ASR Inzidenz Pool 1 C43, C44, SCC & BCC	29
Abbildung 11 Altersstandardisierte lokalisationspezifische Inzidenzrate	30
Abbildung 12 Mortalität und Inzidenz (altersstandardisierte Raten je 100.000) – Validierung; Getrennt nach Geschlecht und Entität	42
Abbildung 13 Szenarienabhängige simulierte ASR (je 100.000) der Melanom mortalität, Frauen im zeitlichen Verlauf von 2007-2038.....	43
Abbildung 14 Szenarienabhängige simulierte ASR (je 100.000) der Melanominzidenz bei Frauen im zeitlichen Verlauf von 2007-2038.....	45
Abbildung 15 Altersstandardisierte Kosten in Euro je Frau abhängig vom Screeningszenario im zeitlichen Verlauf von 2007-2038.....	46
Abbildung 16 Simulierte populationsbasierte Sensitivität bei Frauen, abhängig von Screeningszenario und Tumorentität im zeitlichen Verlauf von 2008-2038	47
Abbildung 17 Simulierter positiver und negativer prädiktiver Wert abhängig vom Screeningszenario bei Frauen im zeitlichen Verlauf von 2008-2038.....	48
Abbildung 18 Altersstandardisierte Inzidenzrate C43; Vergleich zwischen den drei Pools	69
Abbildung 19 Altersstandardisierte Inzidenzrate (Fälle/100.000) für das maligne Melanom (C43) in Bundesländern aus Pool 1	69
Abbildung 20 Anteil fehlende T-Stadien je Bundesland und Jahr.....	70
Abbildung 21 Konvergenzketten des Mittelwerts (mean) und der Standardabweichung (sd) des T-Stadiums aus der multiplen Imputation des Melanom-Datensatzes, AP 1.1	70
Abbildung 22 Konvergenzketten des Mittelwerts (mean) und der Standardabweichung (sd) der Lokalisation aus der multiplen Imputation des Melanom-Datensatzes, AP 1.1	71
Abbildung 23 Anteil fehlende M-Stadien je Bundesland und Jahr	71
Abbildung 24 ASR (je 100.000) Mortalität, C43 und C44, Männer und Frauen	72

Abbildung 25 Relative Anteile (Änderungen); C43 T-Stadien; Vor und nach Einführung des HKS; Pool 1.....72

Abbildung 26 Pool 1, ASR (je 100.000) Inzidenz, nicht-melanozytärer Hautkrebs, Männer vs. Frauen.....73

Abbildung 27 Altersstandardisierte Inzidenzrate (pro 100.000) für das maligne Melanom (C43) und das In-situ-Melanom (D03) (Frauen, Pool 1).....73

Abbildung 28 Altersstandardisierte Inzidenzrate C43: Vergleich der 3 Pools bei C44.....74

Abbildung 29 Simulierte populationsbasierte Sensitivität bei Frauen, abhängig von Risikoszenario und Tumorentität im zeitlichen Verlauf von 2008-203881

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Beteiligte Projektpartner..... 6

Tabelle 2 Zielgrößen der vollständigen Mikrosimulation18

Tabelle 3 Allgemeines Setting19

Tabelle 4: Ergebnisse der deskriptiven Auswertung der abgerechneten Hautkrebsdiagnosen und Screeninginanspruchnahmen sowie Hautkrebsmortalitätsfälle31

Tabelle 5: Häufigkeit von Facharztkontakten in Quartalen von Versicherten ab 35 Jahren nach HKS-Teilnahme in 201535

Tabelle 6: Anzahl weiterer Hautkrankheiten von Versicherten ab 35 Jahren im Jahr 2015 ...36

Tabelle 7: Anzahl von Versicherten ab 35 Jahren mit einem HKS vor einer inzidenten HK-Diagnose mit Exzision stratifiziert nach Geschlecht und Diagnoseart (Tumordetektionsrate II)37

Tabelle 8: Anzahl von Versicherten ab 35 Jahren mit einer inzidenten HK-Diagnose mit Exzision und mindestens einer in Anspruch genommenen hautkrebsspezifischen Leistung innerhalb von vier Quartalen nach der Diagnose nach HKS-Teilnahme39

Tabelle 9 Imputationsvariablen für fehlende Angaben beim Melanom, AP 1.160

Tabelle 10: GOP-Ziffern hautkrebsbezogener Leistungen, AP261

Tabelle 11: ATC-Kodierung der Hautkrebsmedikation, AP264

Tabelle 12 Imputationsvariablen C43 und SCC in AP 3.....68

Tabelle 13 Alter und Tumorstadium bei Diagnose75

Tabelle 14 Tumorgroße75

Tabelle 15 Überlebenszeiten76

Tabelle 16 Wahrscheinlichkeitsverteilung des Tumorwachstums76

Tabelle 17 Kosten und Nachsorge.....76

Tabelle 18 Wahrscheinlichkeit für Hautkrebs im Lebenslauf (inkl. nicht diagnostiziertem Hautkrebs).....79

Tabelle 19 Ergänzte Modellparameter - Prävalenzen79

Tabelle 20 Ergänzte Modellparameter - Relative Risiken80

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Die Evidenz für einen bevölkerungsbezogenen gesundheitlichen und ökonomischen Nutzen des Hautkrebscreenings ist national und international gering. Die routinemäßige Auswertung des deutschen Hautkrebsfrüherkennungsprogramms zur Prozessqualität hat aufgrund der Datenstruktur nur sehr eingeschränkte Aussagekraft. Ziel des Projekts ist die Entwicklung und Erprobung verschiedener Ansätze sekundärdatengestützter Evaluation der Hautkrebsfrüherkennung in Deutschland.

Methodik

Im ersten Arbeitspaket wurden Daten der Krebsregister und der Todesursachenstatistik genutzt, um mögliche Effekte des 2008 eingeführten Hautkrebscreenings auf die krankheitsspezifische Inzidenz und Mortalität zu untersuchen.

In einem weiteren Arbeitspaket wurden Mortalitätsdaten und Abrechnungsdaten des Screenings und der Hautkrebsprävalenz auf Kreisebene untersucht. In raum-zeitlichen Analysen wurden Clusteranalysen durchgeführt und Regressionen berechnet, um den Zusammenhang von Screening und Mortalität bzw. Hautkrebsprävalenz zu bestimmen.

Weiterhin wurden Daten der DAK-Gesundheit genutzt, um Screeninginanspruchnahme, Hautkrebsdiagnosen und Behandlungskosten auf Individualdatenebene zu untersuchen.

Zuletzt wurde eine Mikrosimulation entwickelt, um verschiedene (alternative) Szenarien eines Hautkrebscreenings mit theoretischen Daten simulieren zu können.

Ergebnisse

Zeitlich und regional variierende Vollzähligkeit und Vollständigkeit der Krebsregisterdaten stellen besondere Anforderungen an die Auswahl und Aufbereitung der Datengrundlage. Unbekannte Hintergrundtrends und konkurrierende Änderungen bei der Versorgung erschweren die Interpretation der beobachteten Trendänderungen.

Die identifizierten raum-zeitlichen Cluster zeigen zum Teil markante räumliche Muster. In weitgehend adjustierten Regressionsanalysen zeigte sich ein Einfluss des HKS auf die Hautkrebsprävalenz, nicht jedoch auf die Hautkrebssterblichkeit.

In der Untersuchung der Krankenkassendaten zeigt sich, dass ca. ein Drittel der Berechtigten ein Hautkrebscreening im Berechtigungszeitraum von zwei Jahren – vorwiegend bei Hausärzt:innen – wahrnimmt. Die Kosten der in Anspruch genommenen hautkrebsbezogenen Leistungen waren bei Screening-Teilnehmer:innen niedriger als bei Nicht-Screening-Teilnehmer:innen.

Die Mikrosimulation konnte anhand von Realdaten für Melanom erfolgreich validiert werden, für das Plattenepithelkarzinom ergeben sich große Abweichungen. Bei einer Szenariensimulation kann gezeigt werden, dass unter ähnlichen Screeningbedingungen wie aktuell gegeben eine Mortalitätssenkung von 27,3 % gegenüber der Ausgangsmortalität erreicht werden kann.

Diskussion

Das Projekt zeigt, dass es vielversprechende Methoden gibt, um die Effekte des Hautkrebscreenings über die aktuelle Routineevaluation hinaus zu untersuchen. Während die Mikrosimulation einen möglichen Effekt, insbesondere mit Mortalitätssenkung, aufzeigen kann, wird dies von den Realdaten der Krebsregister, Sterbeziffern und Abrechnungsdaten der Screenings nicht eindeutig unterstützt.

Um Gründe für diese Differenz zwischen Theorie und Praxis zu bestimmen werden weitere Studien benötigt.

2. Beteiligte Projektpartner

Tabelle 1 Beteiligte Projektpartner

Rolle	Einrichtung	Institut	Projektleitung	Besonderheiten
Konsortialführung	Universität zu Lübeck	Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie	Prof. Dr. med. Alexander Katalinic	
Konsortialpartner	Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf	Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen	Prof. Dr. med. Matthias Augustin	
Konsortialpartner	DAK-Gesundheit	Versorgungsforschung und Innovation	Dr. Melanie Klein	Daten-Bereitstellung; Interpretationsunterstützung

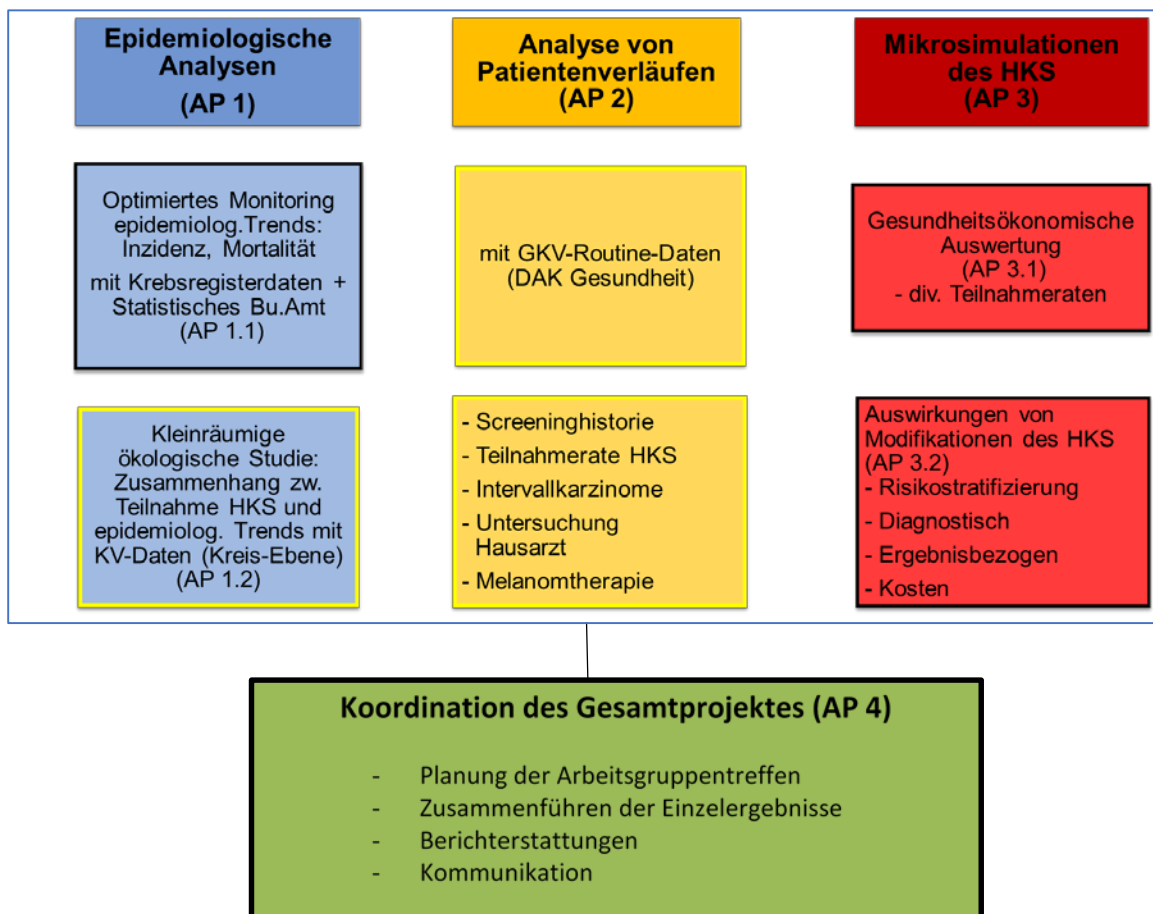


Abbildung 1 Projektstruktur

Schwarz umrandete Projektteile liegen bei der Konsortialführung an der Universität zu Lübeck, gelb umrandete Projektteile bei den Konsortialpartnern am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Fachliche Rückfragen bitte an die Konsortialführung.

3. Projektziele

Hintergrund

Krebsfrüherkennung (im Folgenden auch: Screening) ist ein etablierter Bestandteil der Gesundheitsversorgung in Deutschland. Sie beruht auf der Annahme, dass die Vorverlegung einer Krebsdiagnose und die Entdeckung von Krebsvorstufen (Präkanzerosen) die therapeutischen Möglichkeiten verbessern und damit Prognose der Betroffenen günstig beeinflussen. Aktuell sieht die Früherkennungsrichtlinie (KFE-RL) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gezielte Untersuchungen zur Erkennung von Krebserkrankungen des Genitales (insbes. Gebärmutterhals- und Prostatakrebs), Brustkrebs, Darmkrebs und Hautkrebs vor. Die darauf bezogenen Maßnahmen unterscheiden sich im Hinblick auf Anspruchs- und Durchführungsberechtigung, Untersuchungsmethoden, Organisationsgrad und Qualitätssicherung erheblich voneinander. Die Früherkennung auf Hautkrebs (im Folgenden auch: Hautkrebscreening (HKS)) stellt mit Blick sowohl auf die Zahl der anspruchsberechtigten Versicherten als auch auf die Zahl der durchführungsberechtigten Ärzt:innen die Früherkennung mit der größten Breitenwirkung dar. Teilnahmeberechtigt sind ca. 46 Mio. Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versicherte) ab einem Alter von 35 Jahren und mehr als 30.000 Ärzt:innen [1]. Wegen der Häufigkeit des Hautkrebses (290.000 Neuerkrankungen pro Jahr (Melanom (MM) ca. 36.000, Basalzellkarzinom (BCC) ca. 158.000, Plattenepithelkarzinom (SCC) ca. 93.000 Fälle [2]) ergibt sich rein rechnerisch im Vergleich zu anderen Früherkennungsuntersuchungen das weitaus größte Potenzial für die Reduktion der spezifischen Krankheitslast.

Bislang ist aber nicht klar, ob das aktuelle HKS in Deutschland auch unter Berücksichtigung möglicher Schäden einen Netto-Nutzen hat. Die Unsicherheit bezieht sich auf mehrere Punkte. Zunächst ist nicht abschließend geklärt, ob die Früherkennung auf Hautkrebs in Form einer periodisch durchzuführenden Ganzkörperinspektion überhaupt das Potenzial hat, Morbidität und Mortalität günstig zu beeinflussen. Randomisiert kontrollierte Studien (RCTs), die den Goldstandard für den Nachweis des Nutzens einer Intervention darstellen, fehlen, sind in Deutschland nicht mehr möglich und andersorts nicht in Aussicht. Die bestehende Evidenz zur Effektivität des HKS leitet sich hauptsächlich aus dem SCREEN-Projekt ab, das 2003/2004 in Schleswig-Holstein durchgeführt wurde [3]. In der Folge kam es in Schleswig-Holstein zu einem Rückgang der Melanom-Mortalität, der in benachbarten Regionen nicht zu festzustellen war [4]. Eine gezielte Auswertung der Risikofaktoren im SCREEN-Projekt hat gezeigt, dass sich durch eine Risikostratifizierung des HKS eine weitere Effizienzsteigerung und Ressourceneinsparung realisieren lässt [5]. Aus methodischen Gründen haben die vielversprechenden Ergebnisse dieser Analysen jedoch eine eingeschränkte Aussagekraft. Auf der Grundlage der Studienlage kam die US Preventive Services Task Force (USPSTF) im Jahr 2016 zu dem Schluss, dass keine ausreichende Evidenz gegeben ist, um ein allgemeines Hautkrebscreening empfehlen zu können [6]. Ein neuerer systematischer Review kommt zu der Einschätzung, dass die Evidenz für ein Hautkrebscreening zwar vorhanden, aber niedrig ist [7]. Insofern ist weitere, grundlegende Evidenz zur Effektivität des HKS wünschenswert.

Eine andere Unsicherheit bezieht sich auf die Frage, ob die Art und Weise, wie das HKS in Deutschland derzeit praktiziert wird, effektiv ist. Im Vergleich zum Modellprojekt SCREEN scheint das aktuelle Hautkrebs-Screening deutlich weniger intensiv zu sein. Beispielsweise fehlt im Vergleich zu SCREEN die Überweisung von Patient:innen mit definiertem Risiko an Dermatolog:innen und die Art der screenenden Fachgruppen ist eingeschränkt [8]. Möglicherweise war deshalb vor Projektbeginn (Daten bis 2015 verfügbar) noch kein Rückgang der Hautkrebsmortalität zu beobachten. Bei der Inzidenz der drei wichtigsten Hautkrebstypen (Malignes Melanom (MM), Basalzellkarzinom (BCC) und Spinalzellkarzinom (SCC)) ist zwar eine sprunghafte Zunahme mit der Einführung zu beobachten [9], wie dies bei einem wirksamen Screening zu erwarten ist. Ein Inzidenzrückgang, wie er in Folge der Einführung eines Screenings zu beobachten sein sollte, war bislang weder bei MM noch bei BCC oder SCC

eindeutig auszumachen. Möglicherweise ist dies auf eine verbesserte Erfassung von Hautkrebs in den Krebsregistern zurückzuführen. Es ist aber ebenfalls möglich, dass das HKS in der aktuell praktizierten Form anders als das SCREEN-Projekt keine epidemiologisch nachweisbaren positiven Effekte hat.

Im Ergebnis ist festzuhalten, dass eine belastbare, sowohl die Qualität als auch die Effektivität betreffende Evaluation des laufenden HKS zur Bewertung und Weiterentwicklung des Programms von großer Dringlichkeit ist. Insofern ist die Verankerung der regelmäßigen Evaluation in § 35 KFE-RL vorausschauend und konsequent. Gegenstand der gesetzlich vorgeschriebenen Evaluation ist allerdings nicht unmittelbar die Effektivität des HKS im Hinblick auf die Senkung von Morbidität und Mortalität, sondern die Prozessqualität:

- a) Teilnahmeraten differenziert nach Arztgruppen, Alter, Geschlecht
- b) gleichzeitige Inanspruchnahme der Gesundheitsuntersuchung bei Hausärzt:innen
- c) Anzahl der Verdachtsdiagnosen differenziert nach Arztgruppen
- d) Anzahl der bestätigten Diagnosen bei Dermatolog:innen
- e) Anzahl der falsch-positiven Befunde
- f) Entdeckungsrate (Anzahl der entdeckten Hautkrebse und der histopathologischen Befunde / Teilnehmer:innen)
- g) Auswertung differenziert nach Bereichen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV)

Die ersten Auswertungen zeigten, dass diese Zielparameter nur teilweise bestimmt werden konnten, da mit den Dokumentationsdaten das Screeninggeschehen nur unzureichend abgebildet wird. Insbesondere ließen sich keine zuverlässigen Teilnahmeraten ermitteln, da die Dokumentation keine eindeutige Patientenidentifikation ermöglicht. HKS-Teilnehmer:innen, die zunächst die/den Hausärzt:in aufsuchten und von dort zu einer/einem Dermatolog:in überweisen wurden, konnten nicht zuverlässig identifiziert werden, ebenso wenig wie mehrfache Teilnahmen am HKS. Besondere Interpretationsschwierigkeiten bestehen auch hinsichtlich der Biopsien, die fachärztlich im Rahmen des HKS dokumentiert wurden. Auch die Vollständigkeit der Dokumentation blieb ungewiss.

Ziele und Fragestellung

In diesem Projekt sollten deshalb weitere Evaluationsmöglichkeiten untersucht werden, die auf bereits vorhandenen Sekundärdaten aufbauen. Darauf basierend sollten Vorschläge erarbeitet werden, um die KFE-Richtlinie zum HKS in Richtung einer aussagekräftigen Prozess- und Ergebnisevaluation zu verbessern.

Sollte sich zeigen, dass das aktuell praktizierte Screening nicht oder nur wenig effektiv ist, sollten zunächst Ursachen gesucht, Modifikationen erwogen und umgesetzt und die Folgen überprüft werden. Die Notwendigkeit eines kontinuierlichen Monitorings des HKS ergibt sich auch aus der Tatsache, dass sich das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten dramatisch erweitert. Beispiele sind neue zielgerichtete Therapien mit BRAF- und MEK-Hemmern und Immunologika. Im gleichen Maße, in dem diese Medikamente Patient:innen mit fortgeschrittenen Tumoren heilen können, verringert sich das mortalitätssenkende Potenzial der Früherkennung. Dieselbe Entwicklung könnte aber wegen der hohen Kosten der neuen Therapien zur Folge haben, dass eine Früherkennung, die sich gesundheitsökonomisch bislang "nur" aus Perspektive der Patient:innen „rechnete“ (mehr Lebenszeit), nun zu erheblichen Einsparungen in der GKV führt. In einer Situation, in der RCTs nicht durchführbar sind, bedarf es daher eines multimodalen Ansatzes, der verschiedene Aspekte der Nutzenbewertung mit jeweils geeigneten Instrumenten untersucht.

4. Projektdurchführung

Pertimo ist eine Studie, in der ausschließlich mit bereits vorliegenden **empirischen Sekundärdaten** gearbeitet wurde. In vier verschiedenen Arbeitspaketen wurden verschiedene Daten verwendet und untersucht, ob sie zur Evaluation des Hautkrebscreenings beitragen können.

In AP 1.1 wurden epidemiologische Trends untersucht. Dafür wurden Daten des Krebsregisters, des statistischen Bundesamtes und der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) gesammelt, aufbereitet und in einer Auswertungsdatenbank zusammengeführt.

Die Daten (Inzidenz, Mortalität) wurden deskriptiv untersucht und Trendanalysen durchgeführt, teils allgemein, teils nach verschiedenen Kriterien (beispielsweise Tumordicke) stratifiziert.

In AP 1.2 liegt der Schwerpunkt auf einer kleinräumigen ökologischen Korrelationsstudie zum Zusammenhang zwischen Teilnahme an der Hautkrebsfrüherkennung und Änderungen epidemiologischer Trends. Ziel war es, die vorliegenden Daten unter besonderer Berücksichtigung raum-zeitlicher Variation zu untersuchen und darüber hinaus Methoden vorzustellen und zu evaluieren, die für die raum-zeitliche Analyse des Zusammenhangs von Hautkrebsfrüherkennung, -mortalität und -prävalenz von Bedeutung sind.

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse bezüglich der Diagnosehäufigkeiten und der Screeninganspruchnahme anhand von rund 70 Mio. GKV-Versicherten durchgeführt.

Die Daten wurden zunächst kartographisch dargestellt und deskriptiv ausgewertet. Anschließend wurden raum-zeitliche Clusteranalysen durchgeführt, um die räumliche Verteilung der Screeninganspruchnahmen, Diagnosehäufigkeiten und Hautkrebsmortalität beurteilen zu können und Regionen mit signifikant mehr oder weniger Fällen zu identifizieren. Im nächsten Schritt sind raum-zeitliche Regressionsanalysen gerechnet worden, um den Einfluss der Screeninganspruchnahme auf die Hautkrebsmortalität und -prävalenz unter besonderer Berücksichtigung raum-zeitlicher Variation zu untersuchen.

In AP 2 wurde untersucht, inwieweit eine Evaluierung des HKS mittels Routinedaten einer gesetzlichen Krankenkasse (DAK-Gesundheit, kurz DAK) ergänzt werden kann. Hierfür wurde die HKS-Teilnahme zwischen 2010 und 2015 ermittelt und Subgruppenanalysen zwischen HKS-Teilnehmer:innen und Nicht-HKS-Teilnehmer:innen durchgeführt. Anschließend wurden mithilfe von Hautkrebsinzidenzen Tumordetektionsraten des HKS berechnet. Es erfolgte ein Vergleich zwischen screeningdurchführenden Facharztgruppen. Unter Berücksichtigung von Tumordetektionen und Intervallkarzinomen ließ sich die Programmsensitivität des HKS ermitteln. Durch den Vergleich zwischen Intervallkarzinomen und der Hautkrebsinzidenz einer Vergleichskohorte von Versicherten ohne HKS konnten HKS-Effekte aufgezeigt werden. Die abschließende Analyse von hautkrebsbezogenen Leistungen und deren Kosten innerhalb eines Jahres nach einer Hautkrebsdiagnose wurden im Vergleich zwischen HKS-Teilnehmer:innen und Nicht-HKS-Teilnehmer:innen durchgeführt.

In AP 3 wurde eine Mikrosimulation (weiter-)entwickelt. Dabei sollten die Möglichkeiten einer solchen Simulation untersucht werden. Eine Mikrosimulation hat dabei das Potential, Defizite und Verbesserungsmöglichkeiten einer Krebsfrüherkennungsuntersuchung aufzuzeigen.

Für die Entwicklung wurde zunächst theoretisch überlegt, welche Parameter das natürliche Hautkrebsgeschehen sowie ein Hautkrebscreening beeinflussen können. Dafür wurden anschließend Daten recherchiert und ein entsprechendes Modell programmiert. Dieses Modell wurde zuletzt validiert und einige Screening-Szenarien untersucht.

Abweichend von der ursprünglichen Projektplanung wurden zwei Punkte nicht wie geplant umgesetzt: In AP 3 wurde die Morbidität nicht als mögliches Outcome betrachtet, da bei den recherchierten Daten zur Einschränkung der Lebensqualität meist keine signifikante

Einschränkung sichtbar war [10, 11]. Die bevölkerungsbezogene Spezifität wurde zwar implementiert, jedoch aufgrund von Interpretationsschwierigkeiten und fehlenden Verwendungsmöglichkeiten letztendlich nicht weiterverfolgt.

5. Methodik

Um verschiedenen Aspekten der Nutzenbewertung gerecht zu werden, wurden in einem **Multi-Methoden-Projektdesign** mehrere Methoden mit unterschiedlichen Instrumenten in vier Arbeitspaketen entwickelt und erprobt. Die entwickelten Methoden sind ebenfalls anwendbar, wenn zukünftige Modifikationen des HKS zu beurteilen sind. Für alle Methoden wurden Sekundärdaten verwendet.

5.1. Optimierte Monitoring epidemiologischer Trends (AP 1.1)

In diesem Arbeitspaket wurde untersucht, wie bevölkerungsbezogene Krebsdaten (insbes. Inzidenz, Mortalität aus Registern) zum Hautkrebs für ein optimiertes Monitoring epidemiologischer Trends genutzt werden können. Dabei wurde in folgenden Schritten vorgegangen:

5.1.1. Formulierung erwarteter Effekte eines HKS

Mit der Einführung eines flächendeckender HKS werden im zeitlichen Verlauf bestimmte Effekte auf die Epidemiologie von Hautkrebs erwartet. Diese Effekte wurden auf Basis von Literatur und Erfahrungen von anderen Krebs screenings spezifiziert und dienen als normativer Hintergrund für den Vergleich mit den tatsächlich beobachteten Effekten.

5.1.2. Datenakquise und Aufbereitung

Es wurde ein Antrag zur Datenbereitstellung von anonymisierten Einzelfalldaten zu Hautkrebs beim ZfKD gestellt. Hautkrebs wurde definiert als ICD-10 Codes C43, D03 (malignes Melanom (MM)) und C44, D04 (nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC), durch Histologie unterscheidbar in BCC und SCC). Die Daten wurden für den Zeitraum 1998-2016 beantragt. Folgende Variablen pro Fall wurden verwendet:

Angaben zur Person

Geschlecht
Geburtsmonat und -jahr
Kreiskennziffer, Bundesland

Angaben zur Tumorerkrankung

Diagnose
Diagnosejahr
TNM-Stadium
Morphologie (Histologie)
Topographie

Für die Berechnung von Raten wurden Bevölkerungsdaten (mittlere Bevölkerung im Jahresdurchschnitt) aus der Gesundheitsberichterstattung (www.gbe-bund.de) extrahiert. Weiter wurden hier auch die Fallzahlen zu an Hautkrebs Gestorbenen (ICD-10: C43 und C44) nach Alter (5-Jahresgruppen), Geschlecht und Bundesland gewonnen.

5.1.3. Fall-Definition

Folgende Definitionen werden für die verschiedenen Hautkrebsformen bzw. -gruppen verwendet:

	MM	Sonstige bösartige Neubildungen der Haut	
		BCC	SCC
Invasiv	ICD-10 C43	ICD-10 C44 ICD-O-3 in: 8090–8110	ICD-10 C44 ICD-O-3 in: 8051–8084, 8120–8131
Nicht-invasiv, In-situ	ICD-10 D03		ICD-10 D04 ICD-O-3 in: 8051–8084, 8120–8131

Für die altersstandardisierte Inzidenzrate wurden die Fälle ausgeschlossen, die ausschließlich auf Basis einer Todesbescheinigung bekannt wurden (DCO-Fälle). Die Anzahl der DCO-Fälle war generell gering (<1 %).

Die Unterscheidung in SCC und BCC, welche mehr als 99 % der C44 Fälle ausmachen, ist nur für Erkrankungsfälle möglich, für die Mortalität wird C44 als gesamtes betrachtet.

5.1.4. Bildung von Daten-Pools

Bei Hautkrebs besteht ein großer zeitlicher regionaler Unterschied zwischen den Krebsregistern. Um das HKS bewerten zu können, wurden Regionen identifiziert, die lange genug vor HKS-Einführung und auch danach eine möglichst vollzählige Datenerfassung hatten. Insgesamt wurden drei Daten-Pools mit hoher (Pool 1), eingeschränkter (Pool 2) oder stark eingeschränkter (Pool 3) Validität gebildet.

5.1.5. Multiple Imputation von fehlenden Werten

In den Krebsregisterdaten gibt es eine relevante Anzahl von fehlenden Werten. Proportionale Hochrechnungen würden zu Verzerrungen führen, da beispielsweise bei Vorliegen von Fernmetastasen häufiger das (vermutlich fortgeschrittene) T-Stadium fehlt [12].

Unter der Annahme, dass sich sowohl das Fehlen der Werte als auch die unbekanntenen Werte selbst durch Variablen im Datensatz erklären lassen (die sogenannte MAR-Annahme; MAR = Missing At Random), kann die Ersetzung von fehlenden Werten mittels multipler Imputation Verzerrungen reduzieren. Für jeden fehlenden Wert werden mehrere Werte iterativ unter Verwendung der vorherigen Iteration geschätzt. Der Anteil fehlender Werte einer Variablen sollte unter 50 % liegen, um sinnvolle Imputation erzeugen zu können.

Der Melanom-Datensatz wurde fünffach mit jeweils 10 Iterationen imputiert. Eine Übersicht über die imputierten Variablen und die jeweilige Imputationsmethode befindet sich in Tabelle 9 im Anhang.

5.1.6. Entwicklung einer Auswertungsdatenbank

Für die Aufbereitung des Datenmaterials und die Vorbereitung der Auswertungen wurde eine Auswertungsdatenbank (Access) mit aggregierten Daten zur Berechnung von Mortalitäts- und Inzidenzraten stratifiziert nach Geschlecht, Altersgruppen, T-Stadium und Tumorlokalisation Bundesland und Jahr entwickelt.

5.1.7. Berechnung von Inzidenz- und Mortalitäts-Raten

In diesem Arbeitspaket wurden die Inzidenz- und Mortalitätszahlen als Raten betrachtet, jeweils bezogen auf eine Bevölkerung von 100.000. Dies geschah zum einen altersspezifisch (Fälle in Altersgruppe / Bevölkerung dieser Altersgruppe) und zum anderen altersstandardisiert (ASR = altersstandardisierte Rate) mit dem alten Europa-Standard von 1976.

Die Raten wurden nach verschiedenen Aspekten stratifiziert:

- Für Geschlecht wurden die Raten getrennt, aber auch zusammengefasst ausgewiesen.
- Für die einzelnen Tumorentitäten nach obiger Falldefinition
- Für Zeit nach Jahren, 1998-2016 für die Inzidenz und 1998-2017 für die Mortalität
- Für die Tumorausdehnung nach T-Stadium des TNM für das MM (nach Imputation)
- Nach Lokalisation für das MM (ebenfalls nach Imputation)

5.1.8. Deskriptive Analysen

Die Krebsregisterdaten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Zur Anwendung kamen die üblichen Lage- und Streuungsmaße für stetige Variablen. Kategoriale Variable wurden mit Häufigkeitstabellen (relative und absolute Häufigkeiten) beschrieben. Einfache Zusammenhänge bzw. Unterschiede zwischen Gruppen wurden mit Kreuztabellen oder Mittelwertvergleichen beschrieben.

5.1.9. Zeitliche Trendanalysen

Zur Identifikation von zeitlichen Trends wurden die berechneten Inzidenz- und Mortalitätsraten nach Jahren für die verschiedenen Tumorentitäten dargestellt.

An einigen Stellen wurden Joinpoint-Analysen durchgeführt (SEER Joinpoint Software 4.7.0.0; Modellselektion mittels eines Permutationstests) oder Unterschiede zwischen beobachteten und bei Trendfortsetzung erwarteten Werten berechnet. Bei Joinpoint-Analysen können partielle Trends identifiziert und Trendwechsel beschrieben werden, indem Punkte identifiziert werden, an denen sich ein Trend signifikant ändert. Für die Teilbereiche werden zeitliche (in unserem Fall jährliche) prozentuale Änderungen (APC) ausgegeben.

5.2. Kleinräumige ökologische Korrelation (AP 1.2)

5.2.1. Daten

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die in AP 1.2 verwendeten Daten inkl. deren Quellen:

	Wird gemessen durch	Variablen	Einheit	Quelle
Hautkrebsscreening (HKS)	Ambulante Abrechnungsdaten	EBM01745 EBM01746 (Abrechnungsziffern aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab)	Anzahl Abrechnungen pro 100.000 Versicherte	Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)
Hautkrebs (HK)	Ambulante Abrechnungsdaten	C43 C44	Anzahl Abrechnungen pro 100.000 Versicherte	Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)
Hautkrebsmortalität	Todesursachenstatistiken	Hautkrebsmortalitätsfälle (Melanom und Nicht-melanozytärer Hautkrebs)	Anzahl Fälle pro 100.000 Einwohner	Statistische Landesämter
Soziodemographische Daten	Indikatoren und Karten zur	Durchschnittsalter in den Kreisen	Jahre	Bundesamt für Bauwesen und

	Raum- und Stadtentwicklung (INKAR)	Anteil Beschäftigte ohne Berufsabschluss	Prozent	Raumordnung (BBSR)
		Beschäftigtenquote	Prozent	
		Wahlbeteiligung	Prozent	
		Durchschnittliches Haushaltseinkommen je Einwohner	Euro	
	Ländlichkeit	1-Städtische Regionen 2-Regionen mit Verstärkungsansätzen 3-Ländliche Regionen		
	Entfernung zum nächst-gelegenen Dermatologen mit dem PKW	Bevölkerungsanteil, der innerhalb von 15 Minuten einen Dermatologen mit dem PKW erreichen kann	Prozent	Eigene Berechnung

Alle Daten liegen auf Ebene der 402 Kreise und kreisfreien Städte vor. Sowohl die Daten der Screeninginanspruchnahmen (nach Abrechnungsziffern EBM01745 – Screening beim Dermatologen – und EBM01746 – Screening im Rahmen des Gesundheits-Check-Up 35) als auch die der Diagnosehäufigkeiten von Hautkrebs (nach ICD-10-Code C43 und C44) liegen aus den Jahren 2009 bis 2018 vor. Die Todesursachenstatistiken der statistischen Landesämter (Mortalitätsdaten) sind von 2011 bis 2015 vollständig von allen statistischen Landesämtern übermittelt worden.

Die Auswahl der zur Adjustierung von Confoundern verwendeten sozioökonomischen und -demographischen Faktoren erfolgte anhand von in der Literatur bereits bekannten Einflussvariablen [13, 14]. Anstelle der Fahrzeit zu den Mittelzentren konnte die Fahrzeit zum nächstgelegenen Dermatologen betrachtet werden, was zu einer größeren Genauigkeit führt.

5.2.2. Deskriptive Auswertung

Für einen ersten Überblick wurden die Screeninginanspruchnahmen, Diagnosehäufigkeiten und die Hautkrebsmortalitätsdaten zunächst auf Raumebene aggregiert und tabellarisch pro Jahr als Summe, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Extremalquotient dargestellt.

Der Extremalquotient ist ein Maß zur Quantifizierung der regionalen Variation. Er berechnet sich aus dem Verhältnis des maximalen zum minimalen absoluten Wert [15]. Um Ausreißer auszuschließen, wurde das 97,5 %- und 2,5 %-Perzentil gewählt [16].

Die kartographischen Darstellung orientieren sich an den Richtlinien der „Guten kartographischen Praxis“ [17].

Des Weiteren wurden die Beobachtungen einem räumlich statistischen Glättungsverfahren nach Bayes [18] unterzogen. Hierbei wird sich zu Nutze gemacht, dass benachbarte Kreise ähnliche Werte haben. Dies wird in die Berechnung mit einbezogen, um stabilere Aussagen zu ermöglichen. Zufällige Variationen werden reduziert und räumliche Muster hervorgehoben [13]. Ein geglätteter Wert von 1,2 bedeutet zum Beispiel, dass die beobachtete 1,2-mal

so hoch wie die erwartete Diagnosehäufigkeit in diesem Kreis ist. Die Glättung diente der Visualisierung und wurde nicht für die Berechnungen berücksichtigt.

Zur Beurteilung, wie sehr sich benachbarte Werte ähneln, wurde Moran's I zur Messung der räumlichen Autokorrelation herangezogen. Räumliche Autokorrelation bedeutet, dass das Vorhandensein einer spezifischen Eigenschaft einer Raumeinheit die Wahrscheinlichkeit der Anwesenheit dieser Eigenschaft in benachbarten Regionen beeinflusst (Cliff and Ord 1973). Moran's I kann Werte zwischen +1 und -1 annehmen. Eine positive Autokorrelation bedeutet, dass benachbarte Kreise ähnliche Eigenschaften aufweisen, wohingegen eine negative Autokorrelation dafürspricht, dass benachbarte Kreise unterschiedliche Eigenschaften haben. Nimmt Moran's I den Wert 0 an, so ist keine Autokorrelation vorhanden. Zusätzlich ist Moran's I ein wichtiger Indikator, um zu untersuchen, ob eine räumliche Abhängigkeit der Daten vorliegt, sodass mit Hinblick auf Regressionsanalysen ein entsprechendes Regressionsmodell gewählt wird, dass die Abhängigkeit berücksichtigt.

Für die Berechnungen und Darstellungen wurde R 4.1.2 [19] verwendet.

5.2.3. Raum-zeitliche Clusteranalysen

Um sowohl über die Zeit als auch lokal Häufungen von besonders vielen oder wenigen Screeninganspruchen, Diagnosehäufigkeiten oder Mortalitätsfällen zu identifizieren, sind raum-zeitliche Clusteranalysen durchgeführt worden. Die hier verwendete Methodik beruht auf einer Scan-Statistik, bei der verschiedene große sogenannte Scan-Fenster in Raum und Zeit die beobachteten und erwarteten Werte innerhalb des Fensters mit denen außerhalb vergleicht. Dabei wird für jeden Ort und für jede Größe des Scan-Fensters ein Likelihood-Ratio-Test durchgeführt. Die Likelihood-Funktion wird über alle Fenster hinweg maximiert und diejenige mit der größten Likelihood gehört zum Cluster, das am wenigsten zufällig aufgetreten ist. Die p-Werte erhält man über Monte-Carlo-Simulationen. Es kann gleichzeitig nach Hoch- und Niedrigclustern gescannt werden. Hoch- (Niedrig-) Cluster entsprechen Cluster mit einer besonders hohen (niedrigen) Rate an Screeninganspruchen, Diagnosehäufigkeiten oder Mortalitätsfällen.

Als Ergebnis der Scan-Statistik erhält man eine Beschreibung der Cluster über Raum und Zeit sowie die durchschnittliche Population im Zeitfenster, die beobachteten und erwarteten Fälle, das Relative Risiko sowie den zugehörigen p-Wert.

Das relative Risiko berechnet sich aus dem Quotienten des geschätzten Risikos innerhalb und außerhalb des Clusters. Dies entspricht:

$$\frac{\text{Beobachtete Fälle/Erwartete Fälle}}{(\text{Population}-\text{Beobachtete Fälle})/(\text{Population}-\text{Erwartete Fälle})}$$

Die Analysen erfolgte mit SaTScan v.9.6 [20].

5.2.4. Raum-zeitliche Regressionsanalysen

Um die Assoziation zwischen Hautkrebsscreening, -mortalität sowie -prävalenz zu untersuchen, wurden raum-zeitliche Regressionsanalysen gerechnet, die die raum-zeitliche Autokorrelation berücksichtigen.

Verwendet wurden generalisierte gemischte Modelle mit einem raum-zeitlichen autoregressiven Prozess zur Berücksichtigung der raum-zeitlichen Abhängigkeit der Daten [21]. Inferenz basiert dabei auf einer Bayesianischen Statistik unter Verwendung von Markov-Chain-Monte-Carlo-Simulationen (MCMC). Es werden aus dem Modell der A-posteriori-Median der Regressionskoeffizienten mit zugehörigen 95%-Vertrauensintervallen berichtet.

Die abhängige Variable, die Rate der Mortalitätsfälle bzw. der Hautkrebsprävalenzen, folgt dabei einer Poisson-Verteilung. Für die Berücksichtigung der räumlichen Abhängigkeit wurde

eine binäre Nachbarschaftsmatrix gewählt, die nur die direkte Nachbarschaft zu einem anderen Kreis berücksichtigt.

Insgesamt sind acht verschiedene Modelle gerechnet worden: Vier Modelle, die die Assoziation zwischen Screeninginanspruchnahme und Mortalität schätzen, sowie weitere vier Modelle für die Assoziation zwischen Screeninginanspruchnahme und Hautkrebsprävalenz.

Die vier Modelle unterscheiden sich in den erklärenden, zur Adjustierung von Confoundern verwendeten, Variablen:

- Modell *HKS+Alter* unterscheidet nicht zwischen dem HKS bei Dermatolog:innen und Hausärzt:innen und wird nur nach dem Durchschnittsalter in den Kreisen adjustiert
- Modell *EBM+Alter* unterscheidet zwischen dem HKS bei Dermatolog:innen und Hausärzt:innen und es wird nur nach dem Durchschnittsalter in den Kreisen adjustiert
- Modell *HKS+Alter+Soz* unterscheidet nicht zwischen dem HKS bei Dermatolog:innen und Hausärzt:innen und es werden zusätzlich weitere adjustierende Variablen aufgenommen
- Modell *EBM+Alter+Soz* unterscheidet wieder zwischen des HKS bei Dermatolog:innen und Hausärzt:innen und es werden zusätzlich weitere adjustierende Variablen aufgenommen

Die zur Adjustierung von Confoundern verwendeten Variablen sind: Anteil Beschäftigte ohne Berufsabschluss, Beschäftigtenquote, Wahlbeteiligung, Haushaltseinkommen, Ländlichkeit und der Anteil der Bevölkerung, der innerhalb von 15 Minuten die nächstgelegene Dermatologin/den nächstgelegenen Dermatologen mit dem PKW erreicht.

Die jeweils erklärende Variable ist die Rate der abgerechneten Hautkrebsfrüherkennungen pro 100.000 Versicherte.

Die Analyse erfolgte mit R 4.1.2 [19].

5.3. Analyse individueller Patientenverläufe mittels Krankenkassendaten (AP 2)

5.3.1. Studiendesign

Beim Arbeitspaket 2 handelt sich um eine retrospektive versorgungswissenschaftliche und epidemiologische Sekundärdatenanalyse. Die Auswertungen erfolgten für eine anonymisierte Stichprobe (N=2.319.584) aller Versicherten der DAK, die am Stichtag 31.12.2010 versichert waren.

5.3.2. Falldefinitionen und Studienpopulationen

5.3.2.1. HKS-Teilnahme

Für die Auswertung der jährlichen HKS-Teilnahme wurden alle Versicherten selektiert, welche in 2010 mindestens 35 Jahre alt und bis Ende 2015 durchgängig versichert waren (geschlossene Kohorte). Die Teilnahme am HKS wurde anhand der GOP-Ziffern 01745 und 01746 jeweiligen Beobachtungsjahr identifiziert. Da ein Vergleich der Versicherten nach Risikofaktoren wie Hauttyp oder UV-Strahlungsexposition aufgrund fehlender Informationen in den GKV-Daten nicht möglich ist, wurden Versicherte mit und ohne HKS hinsichtlich a) ihrer allgemeinen Inanspruchnahme von Hausärzt:innen und Dermatolog:innen (Anzahl von Besuchsquartalen) und b) des Vorhandenseins weiterer Hautkrankheiten verglichen (Komorbidität) verglichen.

5.3.2.2. Screeninghistorie

Der Beobachtungszeitraum von 2010 bis 2015 in Zwei-Jahres-Perioden eingeteilt und die Teilnahme in den Perioden erfasst: Periode I (2010 und 2011), Periode II (2012 und 2013), Periode III (2014 und 2015). Es wurde angenommen, dass eine HKS-Überweisung vorlag, wenn ein HKS bei einer/einem Hausärzt:in und im gleichen oder Folgequartal ein HKS bei einer/einem Dermatolog:in stattfand.

5.3.2.3. Tumordetektionsraten I und II

Als Tumordetektionen wurden inzidente Hautkrebsdiagnosen definiert, bei welchen im gleichen Quartal oder ein Quartal vorher ein HKS stattfand. Zur Validierung der Hautkrebsdiagnosen musste ihnen eine Exzision im gleichen Quartal oder ein Quartal vorher vorgeschaltet gewesen sein. Eine versicherte Person wies eine inzidente Hautkrebsdiagnose auf, wenn mindestens eine ambulant gesicherte oder stationäre Hauptentlassungs- oder Nebendiagnose gestellt wurde und sie vor dem Indexquartal acht Quartale diagnosefrei war. Als relevante Hautkrebsdiagnosen wurden In-situ-Melanom (ICD-10 D03), In-situ-Karzinom (ICD-10 D04), bösartiges Melanom der Haut (MM, ICD-10 C43) und sonstige bösartige Neubildungen der Haut (NMSC, ICD-10 C44) definiert. Aufgrund der quartalsweisen Abrechnungsstruktur in ambulanten GKV-Daten konnten innerhalb eines Quartals keine zeitlichen Reihenfolgen von Diagnosen berücksichtigt werden. Zum einen wurden Versicherte mit einem im HKS detektierten Tumor in Bezug zu allen HKS-Teilnehmer:innen zwischen 2012 und 2015 gesetzt (Tumordetektionsrate I). Zum anderen wurde der Anteil von Versicherten mit einem im HKS detektierten Tumor unter allen inzident Erkrankten zwischen 2012 und 2015 berechnet (Tumordetektionsrate II).

5.3.2.4. Intervallkarzinome

Als Intervallkarzinome wurden inzidente Hautkrebsdiagnosen definiert, welche nach einem HKS ohne Befund zwischen 2012 und 2013 und vor dem nächsten HKS, aber höchstens nach acht Quartalen, auftraten. Ein HKS ohne Befund lag dann vor, wenn sowohl im HKS-Quartal als auch ein Quartal später keine Hautkrebsdiagnose verschlüsselt wurde. Um die Effektivität des HKS beurteilen zu können, wurde die Hintergrundinzidenz von Hautkrebs zwischen 2014 und 2015 ohne den Einfluss eines HKS angenähert. Hierzu diente eine Vergleichskohorte von Versicherten ab 35 Jahren mit inzidenter Hautkrebsdiagnose zwischen 2014 und 2015 und ohne HKS-Teilnahme zwischen 2010 und 2015 (erwartete Inzidenz). Die relative Inzidenz wird als Verhältnis zwischen erwarteter und beobachteter Inzidenz an Intervallkarzinomen berechnet. Ein Wert unter 1 zeigt an, dass das HKS effektiv ist in Bezug auf die Vorverlegung von Diagnosen ist [22]. Zusätzlich wurde der Anteil der im HKS detektierten Tumoren und Intervallkarzinome bezogen auf alle diagnostizierten Hautkrebserkrankungen, die bei Versicherten mit einem HKS zwischen 2012 und 2013 innerhalb von acht Quartalen nach dem HKS auftraten, berechnet (Anteil der detektierten Tumoren = Programmsensitivität bei einem 2-jährigen Intervall). Zur Feststellung, ob eine unterschiedliche Stadienverteilung zwischen den im HKS-detektierten Tumoren und den Intervallkarzinomen vorlag, wurden die Hautkrebsdiagnosen in 5 Stadien gegliedert. Aufgrund von fehlenden Informationen wie Größe, Gewebe oder Eindringtiefe der diagnostizierten Hauttumoren in den Sekundärdaten war eine Stadieneinteilung gemäß System der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) nicht möglich. Als Surrogat wurde das Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)-Stadium zugeordnet [23]. In-situ-Melanom ist das Frühstadium für MM (Stadium 0) und In-situ-Karzinom das Frühstadium für NMSC (Stadium 0). Lagen bei Versicherten im gleichen oder Nachfolgequartal der MM- bzw. NMSC-Diagnose weder bösartige Neubildungen des Gehirns (ICD-10 C71), sekundäre bösartige Neubildungen der Lymphknoten (ICD-10 C77), sekundäre bösartige Neubildungen der Atmungs- und Verdauungsorgane (ICD-10 C78) noch sekundäre bösartige Neubildungen an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen (ICD-10 C79) vor, wurde das Diagnosestadium 1+2 angenommen. Sollte eine der weiteren Krebsdiagnosen im gleichen oder

Nachfolgequartal der MM- bzw. NMSC-Diagnose verschlüsselt worden sein, wurde das Diagnosestadium 3+4 angenommen.

5.3.2.5. Inanspruchnahme hautkrebsbezogener Leistungen

Die Inanspruchnahme definierter hautkrebsbezogener Leistungen von Versicherten wurde innerhalb der ersten vier Quartale nach einer inzidenten Hautkrebsdiagnose zwischen 2012 und 2014 ermittelt. Das Diagnosequartal entspricht dem ersten Nachbeobachtungsquartal. Folgende Kriterien mussten für eine Leistungsanspruchnahme erfüllt sein: mindestens eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung wegen einer Hautkrebsdiagnose, mindestens ein vollstationärer Krankenhausaufenthalt mit der Hauptdiagnose Hautkrebs, mindestens eine Reha-Maßnahme wegen einer Hautkrebsdiagnose, mindestens eine ambulante hautkrebsbezogene Leistung (Anhang Tabelle 10) oder mindestens eine hautkrebsbezogene Arzneimitteltherapie (Anhang Tabelle 11). Die mittleren Gesamtkosten für die Inzidenten bestehen aus den ambulanten Kosten, stationären Fall-Gesamt-Kosten und den Arzneimittelkosten.

5.3.3. Statistik

Die Schätzungen der Periodeninzidenzen und HKS-Teilnahmeraten wurden als Prozentraten mit ihren jeweiligen 95 %-Konfidenzintervallen angegeben. Für kategoriale Variablen wurden relative Häufigkeiten (in Prozent) und für kontinuierliche Variablen Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Zur Berechnung von statistischen Gruppenunterschieden wurden T-Tests bzw. Chi²-Test durchgeführt. Die Analysen erfolgen mit SAS Version 9.4 deutsch (SAS Institute, Cary, North Carolina 27513-2414, USA).

5.4. Mikrosimulation: Basismodell und erweitertes Modell (AP 3)

Das Simulationsmodell des HKS wurde in zwei groben Schritten erstellt. Zuerst wurde ein Basismodell erstellt, welches dann um zusätzliche Funktionalitäten erweitert wurde.

5.4.1. AP 3 Mikrosimulation

Bei der Erstellung des Simulationsmodelles griffen theoretische Überlegungen zu Tumorentwicklung, -entdeckung und -behandlung und die vorhandene Datenlage ineinander und wurden per Programmierung in einem Simulationsmodell umgesetzt. In den zwei Teilarbeitspaketen wurde zunächst ein Basismodell entwickelt und dieses danach erweitert.

5.4.1.1. Zielgrößen

Für jedes mögliche Szenario können verschiedene Zielgrößen geschätzt werden. Alle simulierten Zielgrößen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Zielgrößen der vollständigen Mikrosimulation

	Simulationsmodell			
	Melanom	SCC	BCC	Gesamtwert
Inzidenzrate (altersstandardisiert)				
Gesamt	X	X	X	
Nach T-Stadium inkl. in-situ	X	X		
Mortalitätsrate (altersstandardisiert)	X	X		
Kosten (altersstandardisiert)				X
Gewonnene Lebensjahre	X	X		
Prädiktiver Wert des Screenings				
Positiv	X	X	X	
Negativ	X	X	X	
Rate von falschen-positiven Befunden (altersstandardisiert)	X	X	X	
Sensitivität des Screenings auf Bevölkerungsebene <small>(Verhältnis aus der Anzahl der im Screening gefundenen Tumore und der theoretisch auffindbaren Zahl an Tumoren pro Jahr)</small>	X	X	X	

5.4.1.2. Theoretische Struktur des natural-history-Modells

Das sog. *natural history*-Modell bildet den hautkrebsbezogenen Lebenslauf eines Individuums – von Geburt über Erkrankungsbeginn, Diagnose und Behandlung bis zum Tod – unter "natürlichen" Gegebenheiten ab. Als "natürliche" Lebensumstände wurde die Situation in Deutschland vor Beginn des nationalen HKS gewählt. Als Vorlage diente das *natural history*-Modell von Eisemann et al. [24]. Es werden die Zeitspannen zwischen gesundheitsbezogenen Ereignissen (Geburt, Tumorentstehung, Diagnose, Tod) separat für die drei Hautkrebsentitäten simuliert. Vereinfachend wurde angenommen, dass jede Entität pro Person maximal einmal auftreten kann. Bei der Mehrheit der Menschen, bei denen im Laufe des Lebens nie ein Hauttumor entsteht, fallen die tumorbezogenen Zeitpunkte entsprechend weg. Welche Todesursache für einen tumor betroffenen Menschen zutrifft, hängt davon ab, welcher der beiden Zeitpunkte „Tod durch Tumor“ und „Tod durch andere Ursache“ früher eintritt.

5.4.1.3. Daten zur Bevölkerung des natural-history-Modells

Die Simulation eines Individuums mit dem natural-history-Modell erfordert, dass die notwendigen Modellparameter identifiziert und ihnen realistische Werte zugewiesen werden. Das Zuweisen von Werten für die Parameter nennt man „Bevölkerung des Modells“.

Eine zentrale Datenquelle ist der **Datensatz der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland**, der vom **Zentrum für Krebsregisterdaten in Deutschland (ZfKD)** herausgegeben wird mit anonymisierten Einzelfalldaten aller registrierten Krebspatient:innen in Deutschland.

Analog zu AP 1.1 (Abschnitt 5.1.5) wurden die Krebsregisterdaten in diesem AP multipel imputiert. Die verwendeten Imputationsvariablen für MM und SCC finden sich im Anhang in Tabelle 12, für BCC wurde aufgrund eines sehr hohen Anteils fehlender Werte auf die multiple Imputation verzichtet.

Aus den multipel imputierten ZfKD-Datensätzen (Melanom und SCC) bzw. den nicht imputierten ZfKD-Datensätzen (BCC, D03, D04) wurden das Alter und das Tumorstadium bei Diagnose

und die Tumorgröße geschätzt. Für die Tumorgröße der In-situ-Varianten von Melanom und SCC mussten Literaturdaten verwendet werden.

Weiterhin wurden aus den imputierten ZfKD-Datensätzen für Melanom und SCC die Überlebenszeiten nach Hautkrebsdiagnose geschätzt. Dazu wurden, aufbauend auf dem Modell von Eisemann et al. [24], geschlechts-, alters-, und T-Stadium-abhängige Weibullüberlebenskurven für den Tod durch Melanom bzw. SCC angepasst, wobei das Alter als kontinuierlicher Prädiktor berücksichtigt wurde. Die Verteilung der allgemeinen Lebenserwartung wurde der deutschen Sterbetafel 2015/2017 [25] entnommen.

Daten zum Tumorwachstum wurden per Literaturrecherche auf Pubmed MEDLINE identifiziert.

Für den gesundheitsökonomischen Aspekt des Modells wurden Kostendaten benötigt. Einmalige Kosten der Akutbehandlung konnten aus Auswertungen von DAK-Versicherungsdaten des Kooperationspartner ermittelt werden. Der Einfachheit halber wurde angenommen, dass alle Hautkrebscreenings direkt zu Beginn des Jahres stattfinden. Dies entspricht nicht der Realität, aber im Mittel heben sich entsprechende Verschiebungen bezüglich Behandlungs- und Nachsorgekosten auf. Die einmaligen Behandlungskosten treten also ebenso wie die Nachsorgekosten, die sich direkt an die Behandlung anschließen, im Diagnosejahr auf.

Nachsorgekosten sowie Informationen zur Regelmäßigkeit von Nachsorgeuntersuchungen stammen aus den Behandlungsleitlinien. Entsprechend wird angenommen, dass jeder Tumor eines gewissen T-Stadiums dieselbe Nachbehandlung bekommt, solange die/der Patient:in in den 10 Jahren der Nachsorge nicht verstirbt.

Ein weiterer notwendiger Modellparameter ist der Anteil der Bevölkerung, der im Laufe eines Lebens an Melanom bzw. SCC oder BCC erkrankt. Da dies nie diagnostizierte Erkrankungen einschließt, wurde für beide Geschlechter und jede Entität ein adäquater Bereich mittels Kalibrierung bestimmt.

Zuletzt gibt es einige wenige globale Einstellungen, die das allgemeine Setting der Hautkrebs-evaluation betreffen. Diese sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3 Allgemeines Setting

Parameter	Wert
Größe der simulierten Population	100.000
Standardbevölkerung	Europa alt
Erstes Jahr mit Screening	2008
Startwert für Pseudozufallszahlgenerator	Unterschiedlich für jede simulierte Population
Geschlecht	(1=weiblich, 2=männlich)

Nach der vollständigen Bevölkerung des Modells wurde eine Validierung an Mortalitätsdaten durchgeführt. Wenn das natural-history-Modell in sich schlüssig aufgebaut und mit geeigneten Parameterwerten besetzt ist, sollte die für 2007 simulierte altersstandardisierte Mortalitätsrate der tatsächlich beobachteten entsprechen. Es wurden 100.000 altersstandardisierte Mortalitäts- und Inzidenzraten simuliert und gegeneinander geplottet. In diese Grafik wurden die Inzidenzen und Mortalitäten von 2007 der für die Kalibrierung – da einigermaßen vollzählig – verwendeten Bundesländer (Schleswig-Holstein, Hamburg, Niedersachsen, Bremen, Rheinland-Pfalz, Bayern, Saarland, Sachsen-Anhalt, Thüringen) eingezeichnet.

Für die Validierung von SCC wurden die Mortalitätsraten für C44 und die berechneten Inzidenzraten für Schleswig-Holstein und Rheinland-Pfalz zwischen 2004 und 2007 verwendet.

5.4.1.4. Struktur des Interventions-Modells

Während das natural-history-Modell das Hautkrebsgeschehen ohne Hautkrebscreening simuliert, dient das Interventionsmodell dazu, das Hautkrebsgeschehen unter Intervention durch verschiedene Varianten eines Hautkrebscreenings zu simulieren. Die potentiellen Veränderungen durch ein Screening sind in Abbildung 2 in blau dargestellt. Screening-detektierte Tumore werden tendenziell früher entdeckt als regulär detektierte, und ihre Größe bei Diagnose ist daher tendenziell kleiner.

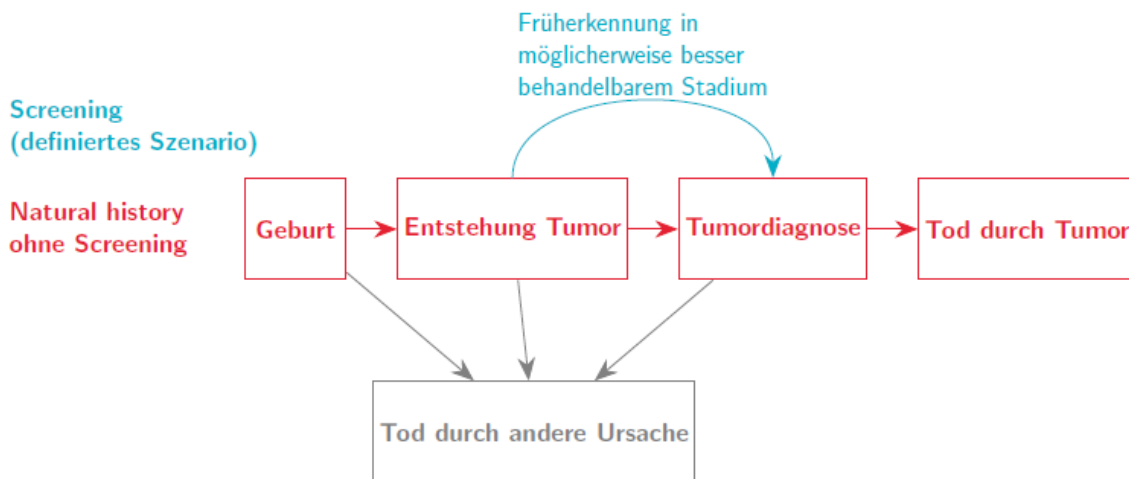


Abbildung 2 Interventionsmodell

Das Interventionsmodell entspricht seiner Struktur nach dem obigen natural-history-Modell mit hinzugefügtem Hautkrebscreening. Um verschiedene Hautkrebscreeningszenarien simulieren zu können, wurden Eigenschaften des Screenings definiert, die im Interventionsmodell als frei wählbare Größen integriert sein sollten:

- Wahrscheinlichkeit der Teilnahme am Hautkrebscreening
- Wahrscheinlichkeit, dass das erste Screening beim Dermatologen/bei der Dermatologin bzw. beim Hausarzt/bei der Hausärztin stattfindet
- Wahrscheinlichkeit, dass das Screening beim Hausarzt/bei der Hausärztin zusammen mit dem Check-Up 35 durchgeführt wird
- Screeningintervall
- Sensitivität des Screenings für die verschiedenen Tumorentitäten
- Spezifität des Screenings
- Screeningberechtigte Altersgruppe
- Screening-Anspruchsberechtigung
 - Alle
 - Risikopopulation (allein, oder mit anderer Teilnahmewahrscheinlichkeit)
- Definition der Risikopopulation
 - Personen mit hellem Hauttyp
 - Personen mit mind. einem atypischen Nävus
 - Personen mit mind. 40 Nävi.

5.4.1.5. Programmierung

Die Basismodelle für Melanom, SCC und BCC, jeweils bestehend aus natural-history- und Interventionsmodell, wurden in R programmiert [19]. Aufgrund des großen Rechenaufwandes wurden die Simulationen anfangs auf mehreren Kernen eines einzelnen Computers durchgeführt. Später wurde das Rechencluster (OMICS-Cluster) der Universität zu Lübeck genutzt.

6. Projektergebnisse

6.1. Ergebnisse: *Optimiertes Monitoring epidemiologischer Trends (AP 1.1)*

6.1.1. Deskriptive Analyse der Registerdaten

Der ZfKD-Datensatz enthält für den Zeitraum 1998-2016 fast 2,3 Millionen Einzelmeldungen zu Krebserkrankungen der Haut. Davon sind weniger als 15.000 DCO-Fälle (0,65 % aller Fälle), etwa 270.000 Fälle beziehen sich auf ein invasives Melanom der Haut (C43), rund 1.700.000 haben C44 (invasives nicht-melanozytärer Hautkrebs) als ICD-10 Angabe. Diese lassen sich in 350.000 Plattenepithelkarzinome (SCC) und 1.300.000 Basalzellkarzinome (BCC) unterteilen. Weitere 78.000 Tumore sind den In-Situ-Melanomen (D03) zuzurechnen und 230.000 Tumoren der Gruppe der nicht invasiven nicht-melanozytärer Hautkrebsformen (D04) zuzurechnen. Von letzteren sind 200.000 In-situ-SCC. Frauen machen etwa 48 % der gemeldeten Fälle aus.

6.1.2. Erwartete Effekte eines HKS

6.1.2.1. Voraussetzungen für die Wirksamkeit eines Screenings

Im Folgenden sollen die vorliegenden epidemiologischen Trends mit den Erwartungen an ein wirksames Screening verglichen werden. Die theoretischen Überlegungen zur Wirksamkeit eines Screenings setzen einige Punkte voraus:

- Der Screeningtest in der Lage ist Hautkrebs in einem frühen, heilbaren Stadium zu entdecken (früher als ohne Screening).
- Das Screening entdeckt nicht nur langsam wachsende, meist prognostisch günstige Hauttumore.
- Sensitivität und Spezifität sind ausreichend hoch.
- Die Qualität des Screeningsprozesses ist ausreichend hoch.
- Die Teilnehmerate am Screening ist ausreichend hoch, um Auswirkungen auf Bevölkerungsebene sehen zu können.

6.1.2.2. Effekte eines wirksamen Screenings und mögliche Probleme

1. Ein **initialer Anstieg der Inzidenz** durch vorgezogene Diagnosen, mit anschließendem Rückgang und Erreichen eines neuen, festen Niveaus.
2. Ein **Anstieg der Inzidenz bei Frühstadien** durch das Vorverlagern der Hautkrebs-Diagnose mit anschließendem Rückgang und Erreichen eines neuen, festen Niveaus (höher als vor Screening-Einführung).
3. Ein **Rückgang der Inzidenz bei Spätstadien** durch die frühere Entdeckung von malignen Hautstellen und Erreichen eines neuen, festen Niveaus (niedriger als vor Screening-Einführung).
4. Ein **Rückgang bei der Mortalität** durch das zeitlich frühere Auffinden der Tumore in einem besser zu behandelndem Stadium. Ab wann der Effekt auf Bevölkerungsebene gesehen wird, ist unbekannt.

Die erwarteten Effekte beruhen auf der Annahme, dass es keinen grundlegenden Auf- oder Abwärtstrend für Hautkrebs vorliegt. Ein solcher und andere Einflüsse würden die Interpretation der epidemiologischen Beobachtungen erschweren:

1. Auch **Vorstufen** können im Screening gefunden und behandelt werden, und damit die spätere altersstandardisierte Inzidenzrate senken.
2. Durch das Screening können **Überdiagnosen** entstehen, Tumore, die ohne Screening nie gefunden worden wären.

3. Gibt es einen **Hintergrundtrend**, so sind Untersuchungen von Trendänderungen im Zusammenhang mit der Screeningeinführung notwendig, um Screeningauswirkungen vom Hintergrundtrend differenzieren zu können.

6.1.3. Bildung von Daten-Pools

Entscheidender Faktor für die Bildung eines Datenpools ist nicht nur die Verfügbarkeit von Daten, sondern auch die Vollständigkeit der stattgefundenen Registrierung. Nach Internationalen Festlegungen (IARC) soll eine Region eine Vollständigkeit in der Registrierung von mindestens 90% der erwarteten Fälle aufweisen, um als aussagekräftig zu gelten. Entsprechende Vollständigkeitsschätzungen wurden über das ZfKD für das MM zur Verfügung gestellt. Für NMSC liegt aus methodischen Gründen keine Vollständigkeitsschätzung vor. Daher wird angenommen, dass dort, wo eine gute Erfassung des MM vorliegt, auch die Erfassung für NMSC gut ist. Da es sich für beide Hautkrebsformen um dieselbe Meldergruppe handelt, scheint diese Annahme auch berechtigt.

Es wurden im Rahmen eines Delphi-Prozesses in der Arbeitsgruppe drei Daten-Pools mit unterschiedlichen Qualitätsstufen definiert, welche Aspekte wie Praktikabilität, aussagekräftige Stichprobengröße und ausgewogene Regionalität reflektieren:

	Pool 1	Pool 2	Pool 3
Mittlere Vollständigkeit (2005 -2015)	≥ 95 %.	≥ 80 %.	≥ 75 %.
Jährliche Vollständigkeit (2005 - 2015)	≥ 90 %, max. eine Ausnahme	≥ 70 %, max. eine Ausnahme	≥ 60 %, keine Ausnahme

Zusammen mit der Vollständigkeitsprüfung des ZfKD ergab sich das in Abbildung 3 dargestellte Bild. Aus methodischen Gründen kann die Vollständigkeit 100 % überschreiten: Das ZfKD ermittelt in seiner Vollständigkeitsschätzung - basierend auf der landesspezifischen Mortalität und einem geschätzten Mortalität-zu-Inzidenz-Verhältnis - die erwartete Fallzahl für jedes Bundesland. Die erwartete Fallzahl wird dann mit der tatsächlich im Bundesland beobachteten Fallzahl ins Verhältnis gesetzt. Dabei kann es vorkommen, dass die beobachteten Fallzahlen höher sind als die erwarteten Zahlen, was zu einer Vollständigkeit von über 100% führt. Dies heißt dann, dass mehr Fälle aufgetreten sind als erwartet.

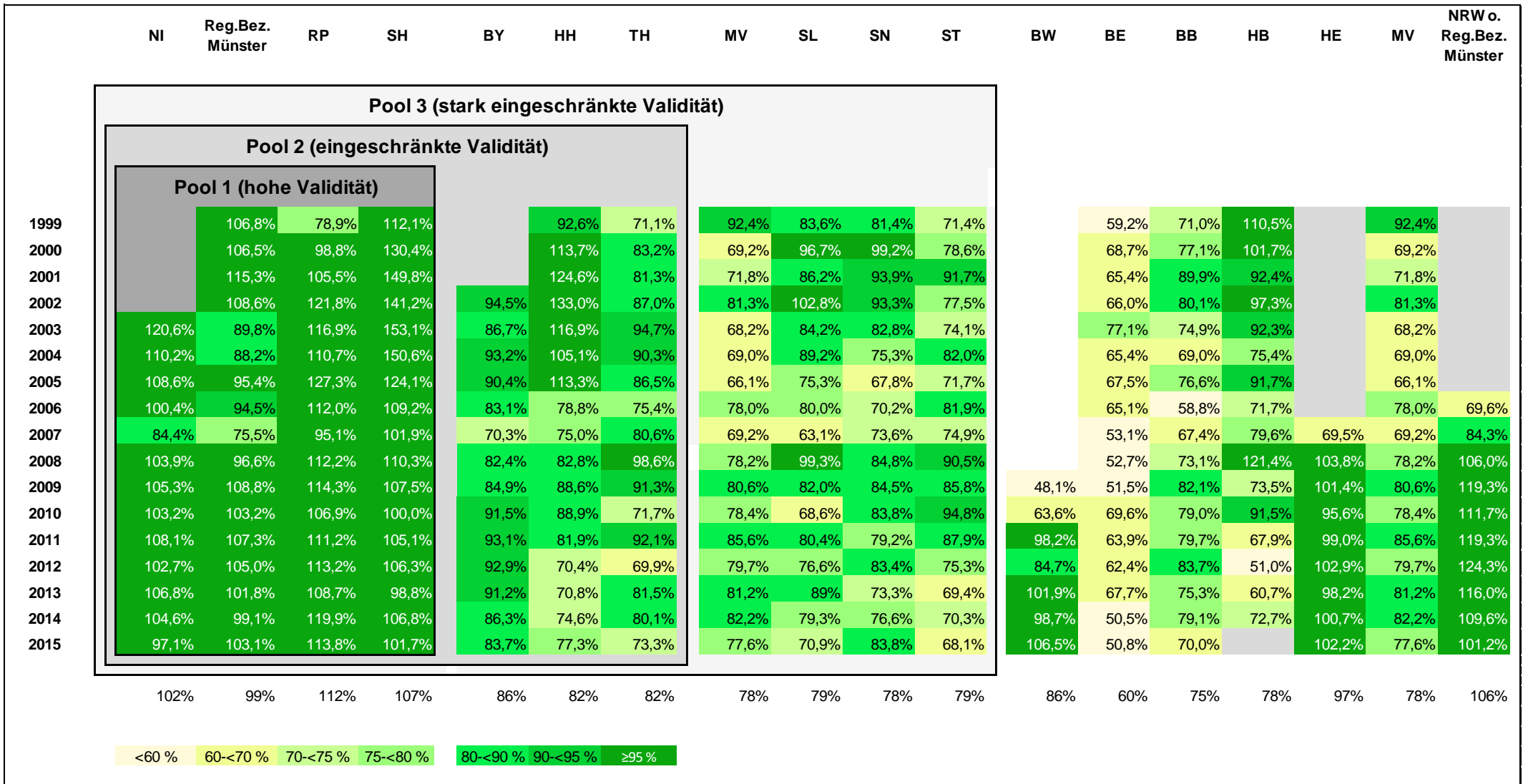


Abbildung 3 Vollständigkeit der einzelnen Landeskrebsregister in den Jahren 1999-2015 für C43

Eine Gegenüberstellung der drei Pools kann in Abbildung 18 im Anhang gesehen werden.

Aufgrund einer Homogenität der Verläufe der vier Regionen in Pool 1 (Abbildung 19 im Anhang) wird von einer Repräsentativität hinsichtlich des Melanom-Trends in Gesamtdeutschland ausgegangen. Für alle weiteren Auswertungen in Arbeitspaket 1.1 wurden deshalb ausschließlich die Daten von Pool 1 verwendet.

6.1.4. Multiple Imputation von fehlenden Werten

Für das T-Stadium bei MM wird davon ausgegangen, dass die MAR-Annahme erfüllt ist, und es abhängig vom Zeitraum mit maximal 28 % fehlenden Werten eine ausreichende Vollständigkeit gibt (Abbildung 20 im Anhang zeigt den Anteil fehlender T-Stadien abhängig von Jahr und Bundesland), um eine multiple Imputation sinnvoll durchführen zu können. Gleiches gilt für die Lokalisation bei einem kleineren Anteil fehlender Werte. Nach 10 Iterationen wurde eine Konvergenz erreicht, so dass weitere Iterationen das Ergebnis nicht verbessern würden (Abbildung 21 und Abbildung 22 im Anhang).

Das M-Stadium weist im Gegensatz dazu mehr als 50 % fehlende Werte auf (Abbildung 23 im Anhang). Zudem ist die MAR-Annahme offensichtlich verletzt, weil das Vorliegen einer Metastase in der Regel in der Meldung ans Krebsregister angegeben wird, während bei Nicht-Vorliegen die Angabe häufig übersprungen wird. Aus diesen Gründen wird hier eine alleinige Imputation für das M-Stadium als nicht sinnvoll angesehen.

Wie vorab erwartet, handelt es sich bei den Patient:innen mit imputierten T-Stadien überproportional häufig um Personen mit weiter fortgeschrittenen Tumoren T2, T3 und T4 (Abbildung 4). Dennoch wird der die überwiegende Mehrheit der MM mit TX-Stadium nach der Imputation dem T1-Stadium zugeordnet. Die Rangfolge der T-Stadien verschieben sich durch die Imputation nicht – Die meisten malignen Melanome werden im T1-Stadium gefunden, dann mit abnehmender Häufigkeit im T2-, T3- und T4-Stadium.

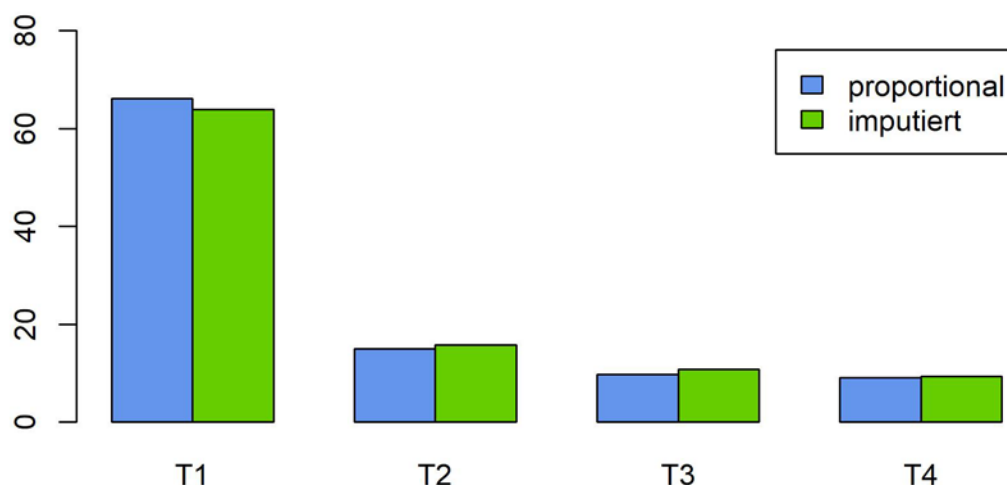


Abbildung 4 Relative Häufigkeiten der T-Stadien nach Ausschluss von fehlenden Angaben (proportionale Verteilung) bzw. nach multipler Imputation; Mittelwerte zwischen 2011 und 2016

6.1.5. Epidemiologische Trends der Inzidenz und Mortalität für Melanom, SCC und BCC und Abgleich mit erwarteten Effekten eines HKS

In diesem Kapitel werden die beobachtbaren epidemiologischen Trends mit den in Abschnitt 6.1.2 beschriebenen erwarteten Effekten eines wirksamen HKS verglichen.

6.1.5.1. Inzidenz Melanom

Der **Vergleich der zu erwartenden Effekte der Inzidenz** hinsichtlich der Einführung des HKS (unter der Annahme, dass Grundinzidenz, Erfassung der Tumore und Therapieoptionen gleichbleibend sind) **mit den real beobachteten Entwicklungen** lässt sich folgendermaßen zusammenfassen: Die erwarteten Effekte deckten sich (weitestgehend) mit den beobachteten Entwicklungen, die anhand der Krebsregisterdaten in den zeitlichen Trends abzulesen waren:

Der erwartete **Anstieg** der altersstandardisierten **Inzidenzrate** zeigt sich bei den malignen Melanomen der Haut (C43, D03). Die Werte nach Einführung des HKS übersteigen den log-linear fortgesetzten Trend von 2004-2006. Zu einem Signifikanzniveau von 5 % handelt es sich bei dem Anstieg nicht um die reine Fortsetzung eines steigenden Hintergrundtrends.

Der später erwartete **Abfall** der altersstandardisierten **Inzidenzrate** von Melanomen kann nicht beobachtet werden. Jedoch ist es möglich, dass ein Hintergrundtrend das entsprechende Absinken verhindert und dass schon die Stabilisierung der altersstandardisierten Inzidenz ein Anzeichen für vorgezogene Diagnosen ist, die später dann nicht mehr auftreten. Hier bleibt es abzuwarten, wie sich die Zahlen in den folgenden Jahren entwickeln. Bei einer Joinpointregression mit maximal zwei Joinpoints finden sich entsprechend Joinpoints in 2009 bzw. 2010, die das Ende des Anstiegs anzeigen (beispielhaft für Frauen siehe Abbildung 27 im Anhang).

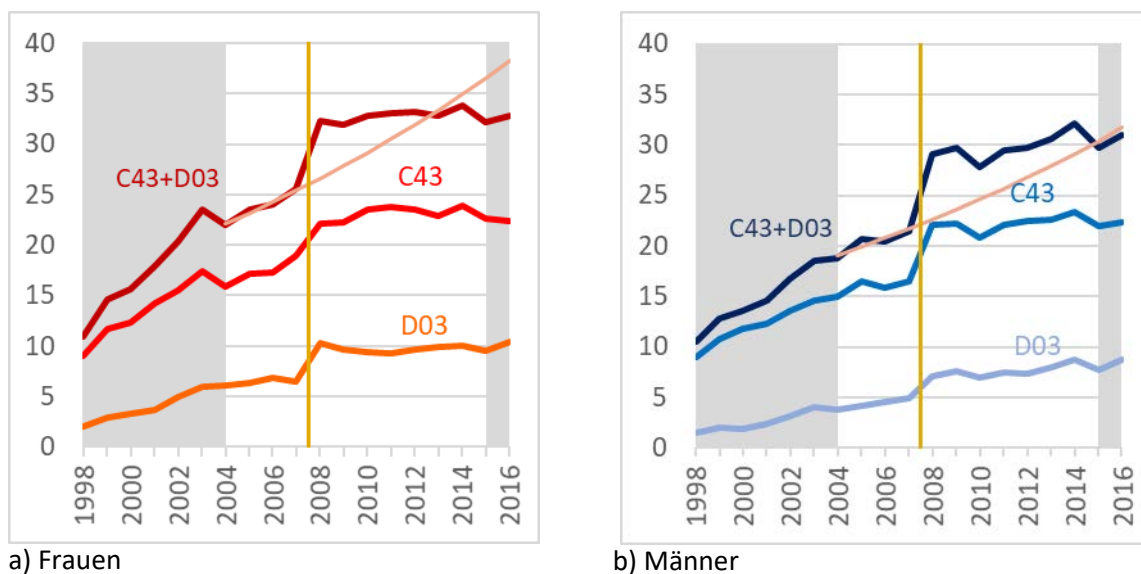


Abbildung 5 Pool 1, ASR je 100.000 von invasivem und In-situ-MM
Eingezeichnet ist die Mitte von 2008 zur Einführung des HKS und die extrapolierte Trendlinie von 2004-2006

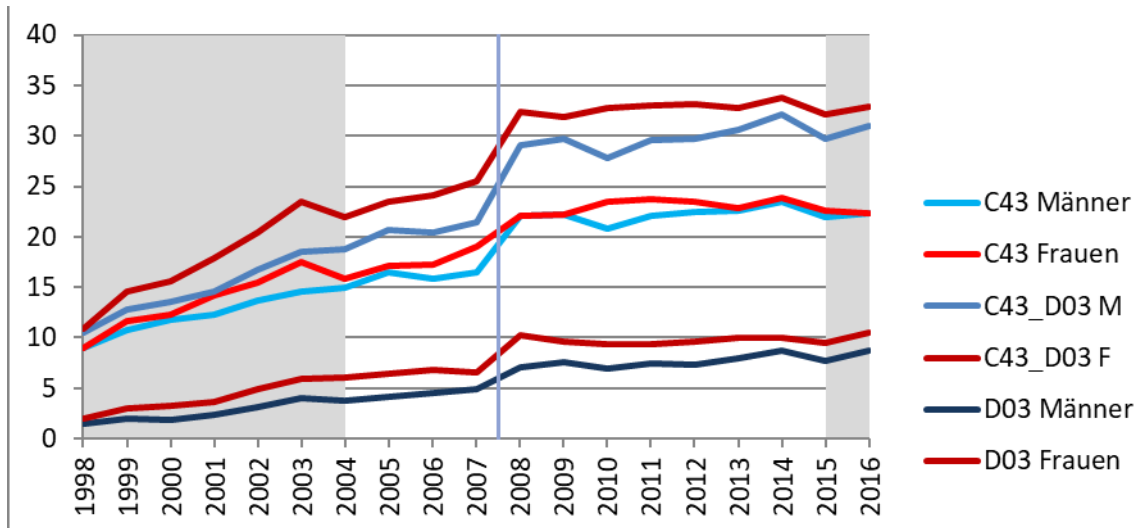
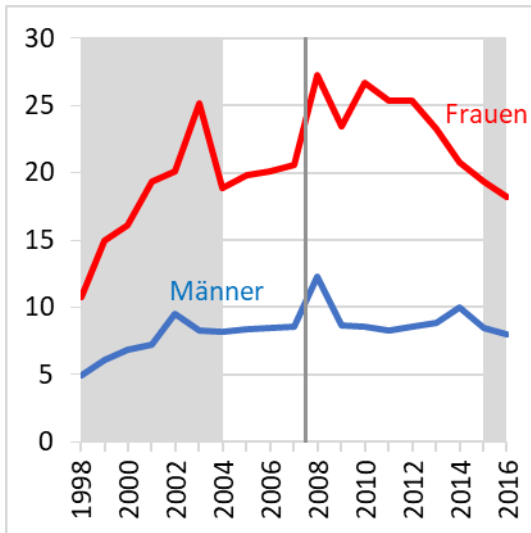


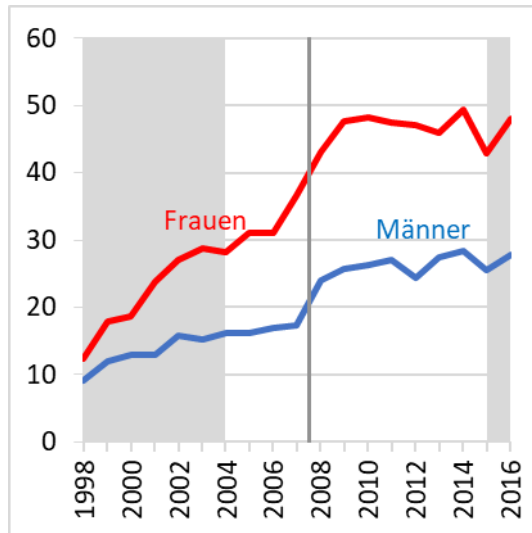
Abbildung 6 ASR Inzidenz (In-situ-)Melanom in Pool 1; Männer und Frauen

Aufgrund des ähnlichen Verlaufs des Inzidenztrends bei Frauen und Männern, wie er in Abbildung 6 zu sehen ist, werden im Folgenden die Inzidenzraten für beide Geschlechter teils zusammengefasst.

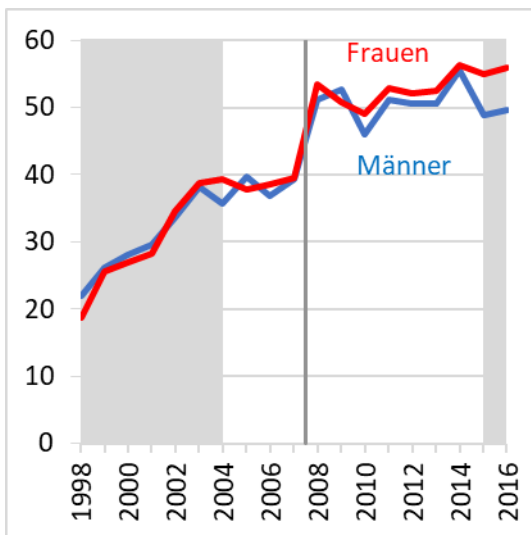
Die altersspezifische Inzidenzrate (Abbildung 7) zeigt, dass Melanome bei jungen Menschen eher Frauen, bei alten Menschen hingegen eher Männer betreffen. Die beobachteten Inzidenzanstiege korrelieren mit unterschiedlichen Teilnehmeraten, bei denen ebenfalls im jungen Alter eher Frauen am Screening teilnehmen, im höheren Alter hingegen eher Männer [26].



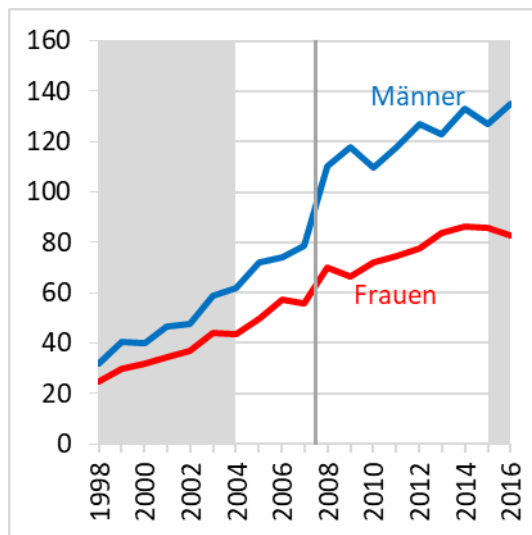
a) 20-34 Jahre



b) 35-49 Jahre



c) 50-64 Jahre



d) 65-79 Jahre

Abbildung 7 Inzidenz (In-situ-)Melanome, altersgruppenspezifisch, Männer vs. Frauen; Pool 1

6.1.5.2. Hautkrebsmortalität

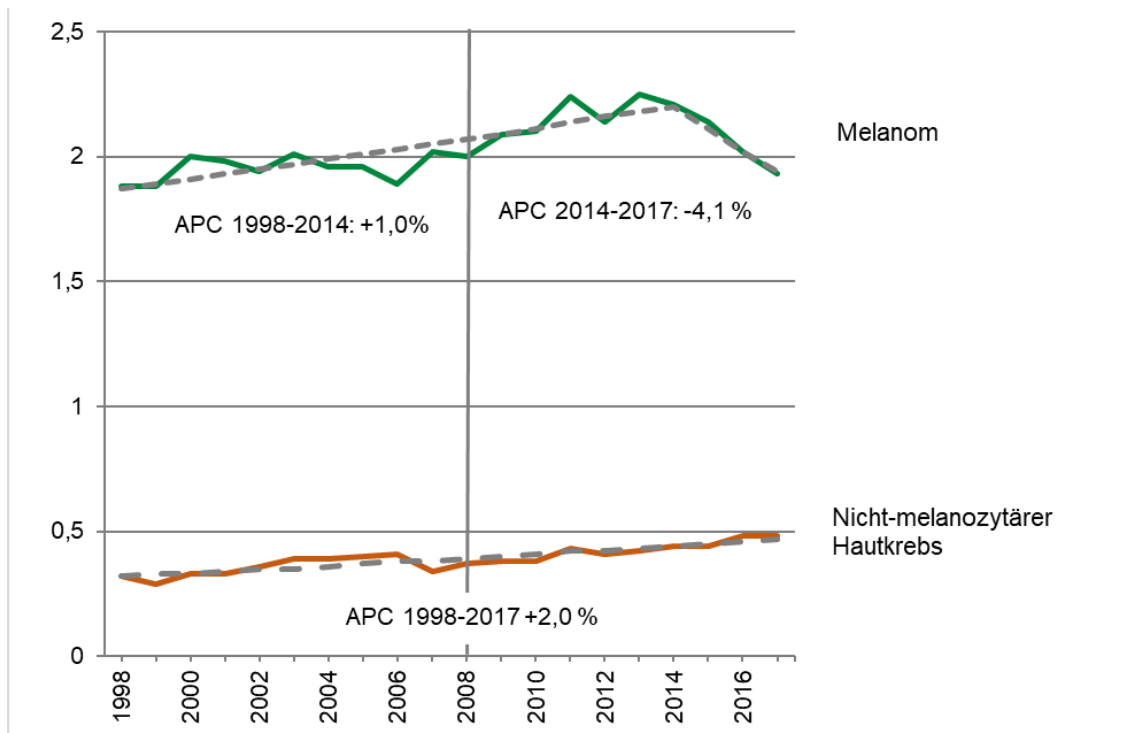


Abbildung 8 Altersstandardisierte Mortalitätsrate (pro 100.000) für das maligne Melanom (C43) und nicht-melanozytären Hautkrebs (Frauen und Männer, ganz Deutschland).

Die gestrichelten Linien markieren die mittels Joinpoint-Regressionsanalyse abschnittsweise ermittelten Trends. APC: jährliche prozentuale Änderung

Für die Mortalitätsraten von MM und NMSC wurden zunächst die Raten getrennt für Frauen und Männer graphisch dargestellt (Abbildung 24 im Anhang). Dann wurden mit Hilfe eines statistischen Tests der Mittelwert über die Raten von 2004 bis 2006 mit der Rate von 2017 verglichen (nicht signifikant zu einem Niveau von 5 %) und anschließend Joinpointanalysen durchgeführt. Es wurde angenommen, dass es maximal einen Joinpoint gibt, der den Beginn des Rückgangs der Mortalität darstellt. Dabei wurde, wie in Abbildung 8 dargestellt, bei MM das Modell mit einem Joinpoint zu einem Signifikanzniveau von 5 % angenommen, für C44 wurde hingegen das Modell ohne Joinpoint gerechnet. Die altersstandardisierte Mortalitätsrate von MM zeigte zwischen 1998 und 2014 einen Aufwärts-, seitdem hingegen ein Abwärtstrend.

6.1.5.3. T-stadienspezifische Inzidenz Melanom

Werden die relativen Veränderungen der verschiedenen T-Stadien-Anteile betrachtet (Abbildung 25 im Anhang), so zeigen sich bei den frühen Stadien T1 und Tis Zunahmen und bei den späten Stadien Abnahmen. Daraus kann jedoch nicht direkt auf eine Verbesserung geschlossen werden, da – wie in vorherigen Abbildungen zu sehen ist – insgesamt mehr Tumore gefunden wurden und es sich bei den zusätzlichen Diagnosen im ungünstigsten Fall um zusätzliche Krebsfälle im Frühstadium handelt statt um Krebsfälle, die in vorgezogenem Stadium entdeckt wurden. Daher müssen zudem die absoluten Änderungen der Inzidenzraten der einzelnen Stadien betrachtet werden.

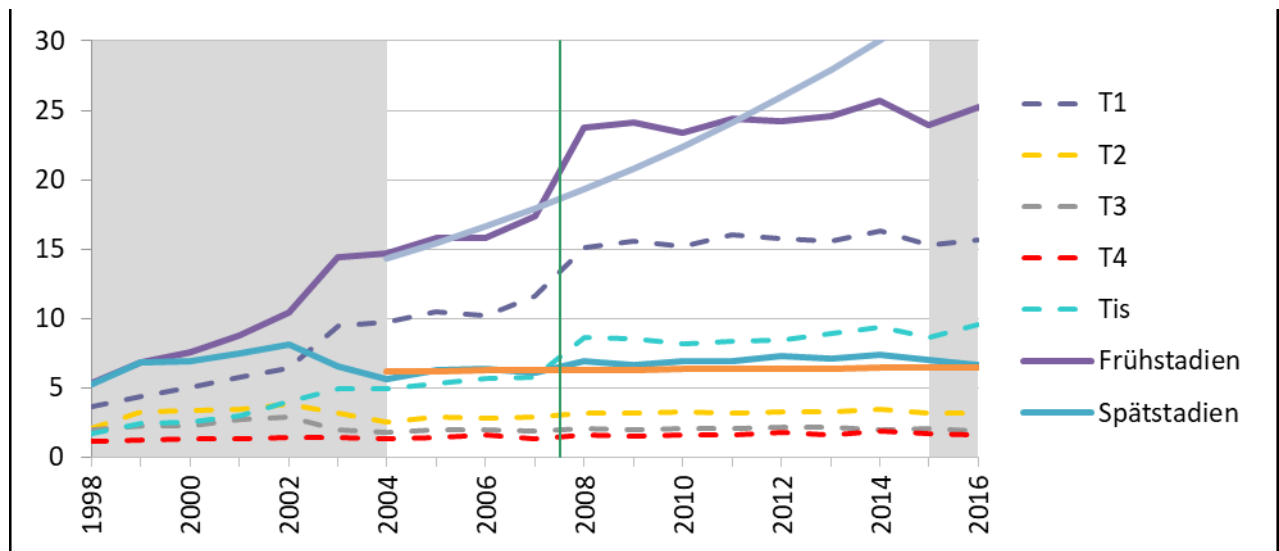


Abbildung 9 ASR Inzidenz je 100.000 nach T-Stadien; Pool 1
 Eingezeichnet sind die Trendfortsetzungen des Trends zwischen 2004 und 2006 für Frühstadien (Orange) und Spätstadien (Helllila)

Abbildung 9 zeigt die altersstandardisierte Inzidenzrate nach T-Stadium. Dabei steigt nach HKS-Einführung die Inzidenz für die Frühstadien T1- und Tis an, die Inzidenz der fortgeschrittenen Stadien T2-, T3-, und T4 sinkt hingegen nicht. Auch nach dem Inzidenzpeak sollte die Inzidenz der Frühstadien nach Screening-Einführung erhöht sein, jedoch kann zu einem Signifikanzniveau von 5 % für 2009-2011 nicht widerlegt werden, dass die beobachtete Inzidenzrate alleine durch die Fortsetzung des Trends zwischen 2004 und 2006 erreicht wurde. Auch für die Spätstadien kann für diese Zeiträume nicht gezeigt werden, dass die beobachtete Inzidenz sich von einer Fortsetzung des Trends vor HKS-Einführung systematisch unterscheidet.

6.1.5.4. Insgesamt lässt sich derzeit keine signifikanten Stadienverschiebung hin zu prognostisch günstigeren Tumoren zeigen. Inzidenz nicht-melanozytärer Hautkrebs: SCC und BCC

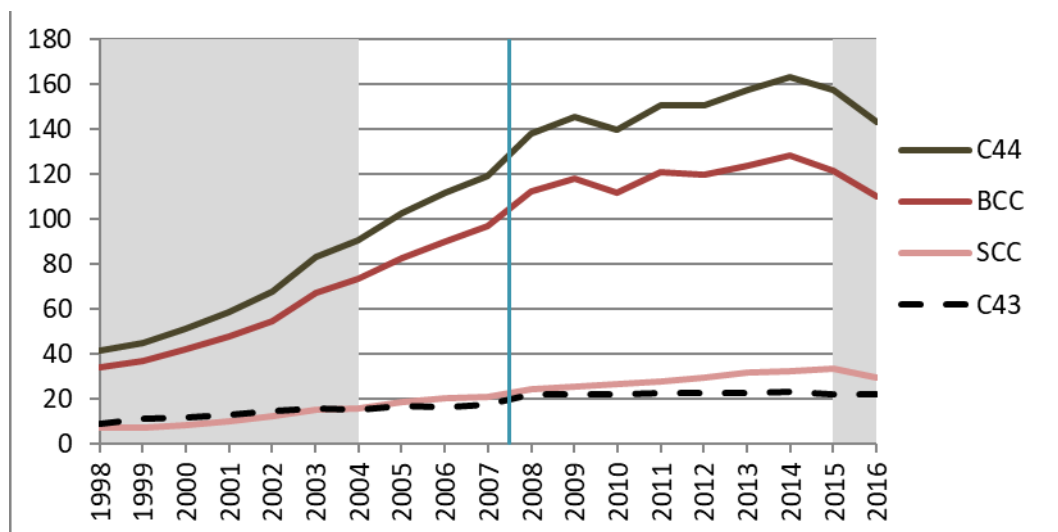


Abbildung 10 ASR Inzidenz Pool 1 C43, C44, SCC & BCC

Wie Abbildung 10 zeigt, machen die BCC den größten Anteil von nicht-melanozytärem Hautkrebs (C44) aus (ca. 80 %), nur etwa ein Fünftel der NMSC-Fälle sind SCC. Dies entspricht den Angaben der Literatur [27]. Gleichzeitig sind die Inzidenzraten bei Männern höher als bei Frauen, bei BCC um ca. 20-40 %, bei SCC um ca. 100-120 % (Abbildung 26 im Anhang).

Bei SCC ist ein mehr oder weniger kontinuierlicher Anstieg zu sehen. Bei BCC ist nach HKS Einführung ein schwacher Inzidenzpeak sichtbar, in den folgenden Jahren steigt die Inzidenz von BCC auf hohem Niveau langsamer an. Ab 2014 ist ein Rückgang der Inzidenz von BCC, ab 2015 von SCC zu verzeichnen. Ob dieser Rückgang real oder ein Ausdruck noch fehlender Daten ist, bleibt abzuwarten.

6.1.5.5. Lokalisationsspezifische Inzidenz Melanom

Die zusätzliche Betrachtung weiterer Variablen neben den T-Stadien ermöglicht eine erweiterte Bewertung des HKS – verdeutlicht am Beispiel der Tumor-Lokalisationen bei MM.

Durch das Screening sollten insbesondere auch Tumore an Stellen gefunden werden, die eine Person oder ihr:e Partner:in selber nicht gut untersuchen kann oder im Blick hat.

Die stärkste Zunahme zwischen 2006/2006 und 2014/2015 ist mit 76 % bei Melanomen im Bereich der behaarten Kopfhaut und am Hals zu verzeichnen, also in Regionen, die für Betroffene überwiegend schlecht einsehbar ist. Am geringsten war der Zuwachs bei Melanomen im Gesicht (+28 %). In Körperregionen, die teilweise gut, teilweise schlecht einsehbar sind (Rumpf und Extremitäten), liegt der Zuwachs dazwischen (+39 %) (Abbildung 11).

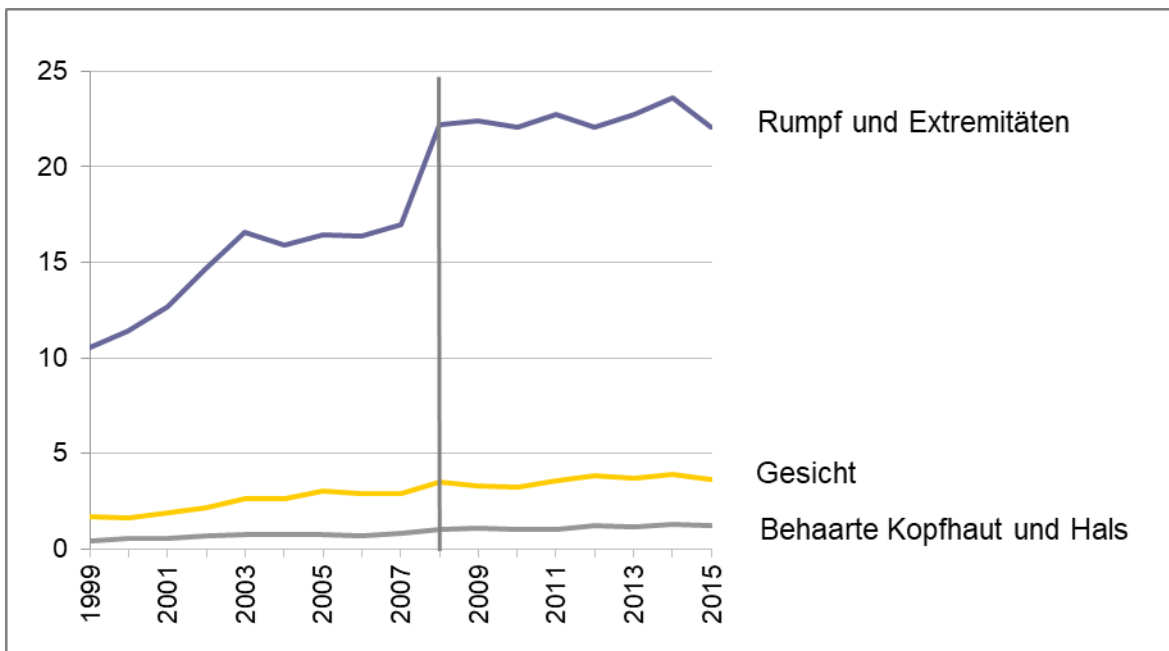


Abbildung 11 Altersstandardisierte lokalisationsspezifische Inzidenzrate

6.2. Ergebnisse des AP 1.2

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die abgerechneten Screenings (EBM'45=EBM01745, EBM'46=EBM01746, HKS=beide zusammen) und Diagnosen (C43=MM, C44=NMSC, HK=beide zusammen) sowie Fälle der Hautkrebsmortalität (Mort.). Des Weiteren enthält die Tabelle die Informationen über folgende statistische Maße (Angabe pro 100.000 Versicherte bzw. 100.000 Einwohner bei der Mortalität): Mittelwert, Median, Standardabweichung, Maximum, Minimum, Extremalquotient.

Tabelle 4: Ergebnisse der deskriptiven Auswertung der abgerechneten Hautkrebsdiagnosen und Screeninganspruchnahmen sowie Hautkrebsmortalitätsfälle

Rohe Anzahl sowie Mittelwert, Median, Standardabweichung, Maximum, Minimum, Extremalquotient der rohen Raten pro 100.000 Einwohner (Mortalität) bzw. Versicherte (Sonstige) für jeden Kreis.

Jahr	C43 (n=)	C44 (n=)	EBM'45 (n=)	EBM'46 (n=)	HK (n=)	HKS (n=)	Mort. (n=)
2009	191.630	774.155	3.946.480	2.909.510	965.785	6.855.990	-
2010	205.784	838.528	3.465.658	3.078.053	1.044.312	6.543.711	-
2011	215.740	923.790	3.797.548	3.449.356	1.139.530	7.246.904	4.421
2012	224.580	974.631	3.653.366	3.560.507	1.199.211	7.213.873	4.290
2013	238.397	1.046.721	3.845.273	3.674.700	1.285.118	7.519.973	4.587
2014	250.332	1.133.895	3.980.304	3.921.316	1.384.227	7.901.620	4.696
2015	258.661	1.184.320	3.939.486	3.851.047	1.442.981	7.790.533	4.712
2016	269.348	1.236.423	3.893.973	3.935.510	1.505.771	7.829.483	-
2017	276.420	1.267.791	3.930.570	3.833.311	1.544.211	7.763.881	-
2018	284.397	1.317.747	4.004.619	3.874.774	1.602.144	7.879.393	-

Mittelwert

Jahr	C43	C44	EBM'45	EBM'46	HK	HKS	Mort.
2009	257	1.122	5.359	3.971	1.379	9.331	-
2010	284	1.240	4.789	4.315	1.524	9.104	-
2011	301	1.371	5.243	4.958	1.673	10.201	5,6
2012	313	1.444	5.034	5.236	1.756	10.271	5,4
2013	327	1.525	5.215	5.211	1.852	10.427	5,9
2014	347	1.657	5.422	5.604	2.003	11.027	5,9
2015	361	1.726	5.351	5.479	2.087	10.831	6,0
2016	375	1.782	5.240	5.603	2.157	10.844	-
2017	385	1.821	5.236	5.397	2.207	10.633	-
2018	394	1.865	5.287	5.440	2.258	10.727	-

Median

Jahr	C43	C44	EBM'45	EBM'46	HK	HKS	Mort.
2009	231	1.088,0	5.362	3.812	1.337	9.354	-
2010	261	1.196	4.633	4.001	1.475	9.109	-
2011	281	1.314	5.111	4.860	1.595	10.254	4,8
2012	293	1.396	4.927	5.197	1.701	10.324	4,9
2013	307	1.459	5.099	5.068	1.778	10.282	5,0
2014	326	1.593	5.335	5.440	1.920	11.067	5,0
2015	342	1.663	5.305	5.268	2.023	10.882	5,0

Akronym: Pertimo

Förderkennzeichen: 01VSF18002

2016	352	1.71	5.143	5.409	2.092	10.832	-
2017	367	1.750	5.162	5.203	2.136	10.636	-
2018	381	1.808	5.201	5.277	2.189	10.707	-

Standardabweichung

Jahr	C43	C44	EBM'45	EBM'46	HK	HKS	Mort.
2009	148	287	1.379	1.508	352	2.235	-
2010	161	320	1.309	1.556	384	2.168	-
2011	158	351	1.410	1.568	417	2.150	3,6
2012	137	370	1.388	1.586	428	2.053	3,2
2013	136	382	1.436	1.616	444	2.239	3,6
2014	131	406	1.471	1.671	469	2.233	3,5
2015	132	422	1.450	1.678	487	2.219	3,7
2016	133	419	1.406	1.689	489	2.169	-
2017	121	411	1.382	1.621	474	2.100	-
2018	113	401	1.351	1.619	462	2.045	-

Maximum

Jahr	C43	C44	EBM'45	EBM'46	HK	HKS	Mort.
2009	1.173	2.905	10.798	7.977	3.243	16.317	-
2010	1.413	3.271	9.993	9.292	3.498	15.082	-
2011	1.768	3.389	11.181	9.857	3.671	17.598	21,0
2012	1.294	3.477	10.840	10.547	3.757	16.808	19,9
2013	1.378	3.331	11.400	10.376	3.633	18.100	20,5
2014	1.434	3.491	11.014	10.952	3.815	18.254	25,2
2015	1.506	3.678	10.760	11.185	4.263	18.770	26,7
2016	1.529	4.072	10.641	11.210	4.764	17.889	-
2017	1.223	4.028	9.904	11.050	4.774	17.235	-
2018	1.207	3.707	9.655	11.167	4.562	17.937	-

Minimum

Jahr	C43	C44	EBM'45	EBM'46	HK	HKS	Mort.
2009	0	501	1.387	1.053	501	3.012	-
2010	0	540	1.294	1.078	540	3.235	-
2011	0	655	1.510	1.026	859	4.607	0
2012	0	726	1.326	1.380	810	4.631	0
2013	0	759	1.496	1.284	913	3.796	0
2014	0	838	1.430	1.345	907	4.405	0

Akronym: Pertimo

Förderkennzeichen: 01VSF18002

2015	0	892	1.255	1.388	1.074	3.801	0
2016	0	978	1.039	1.505	1.173	3.948	-
2017	0	1.012	1.105	1.339	1.287	3.795	-
2018	0	1.023	1.169	1.424	1.269	4.394	-

Extremalquotient [97,5%/2,5%-Perzentile]

Jahr	C43	C44	EBM'45	EBM'46	HK	HKS	Mort.
2009	Inf	2,7	3,2	4,3	2,7	2,7	-
2010	16,3	2,6	3,5	4,2	2,8	2,8	-
2011	7,5	2,7	3,0	3,9	2,7	2,3	12,0
2012	6,6	2,7	3,3	3,8	2,5	2,3	n.d.
2013	4,7	2,6	3,1	3,6	2,5	2,5	n.d.
2014	3,7	2,5	3,1	3,4	2,5	2,5	472,5
2015	3,6	2,5	3,3	3,5	2,5	2,4	12,5
2016	3,2	2,4	3,3	3,4	2,4	2,5	-
2017	3,0	2,2	3,3	3,6	2,2	2,4	-
2018	2,8	2,2	3,0	3,4	2,1	2,2	-

n.d.=nicht definiert

Abbildung 1 in Anlage 1 zeigt die kartographische Darstellung der räumlich geglätteten Raten des HKS, zum einen getrennt nach EBM01745 und EBM01746 und zum anderen für beide Abrechnungsziffern zusammen. Hier wurden der Beginn (2009) und das Ende (2018) des Beobachtungszeitraums gewählt.

Je dunkler die Färbung eines Kreises, desto höher ist hier die Screeninganspruchnahme. Für EBM01745 sind im Osten von Deutschland, insbesondere in Sachsen, und in Teilen von Nordrhein-Westfalen erhöhte Screeninganspruchnahmeraten zu verzeichnen. Anders ist es bei EBM01746: Hier sind höhere Raten im Norden, insbesondere im Raum Niedersachsen, sowie 2009 in Baden-Württemberg, zu erkennen. Auch bei der Betrachtung beider Abrechnungsziffern zusammen, stechen diese Gebiete mit erhöhter Inanspruchnahme noch heraus.

Abbildung 2 in Anlage 1 bildet die geglätteten Raten der Diagnosehäufigkeit der Jahre 2009 und 2018 von HK ab, getrennt nach C43 und C44 sowie für beide ICD-10-Codes zusammen. Betrachtet man beide Hautkrebsdiagnosen zusammen, so sind insbesondere Teile von Mecklenburg-Vorpommern, Nordrhein-Westfalen und Bayern häufiger betroffen.

In Abbildung 3 in Anlage 1 sind die geglätteten Mortalitätsraten der Jahre 2011 (Beginn) und 2015 (Ende des Beobachtungszeitraums) zu sehen. Hier ist eine erhöhte Mortalitätsrate im Norden von Deutschland, ausgenommen Schleswig-Holstein, identifizierbar.

6.2.1. Raum-zeitliche Clusteranalysen

Abbildung 4 in Anlage 1 (Karte der identifizierten Cluster) und Tabelle 1 in Anlage 1 (Beschreibung der Cluster) veranschaulichen die Ergebnisse der Analysen des HKS und HK.

Dabei ist die Reihenfolge der Cluster aufsteigend nach den p-Werten sortiert. Diese liegen bei allen Clustern unter 0,001 und sind nicht abgebildet. Ein relatives Risiko größer (kleiner) 1

bedeutet, dass es innerhalb dieses Clusters signifikant mehr (weniger) Diagnosen bzw. Inanspruchnahmen als außerhalb des Clusters gibt. Diese Cluster sind in blau (gelb) dargestellt.

Für die Hautkrebsdiagnosen von C43 konnte zum Beispiel rund um Sachsen ein Niedrigcluster identifiziert werden (Clusternr. C43-2). Auffällig ist, dass es eine Überschneidung mit einem Hochcluster von EBM01745 gibt (Clusternr. EBM01745-2), allerdings auch ein niedriges mit EBM01746 (Clusternr. EBM01746-2). Das heißt es gibt Kreise in Sachsen, in denen signifikant mehr Screeninginanspruchnahmen von EBM01745 abgerechnet worden sind, allerdings signifikant weniger mit Abrechnungsziffer EBM01746. Gleichzeitig gibt es signifikant weniger Hautkrebsdiagnosen von C43. Alle drei Cluster konnten über den gesamten Zeitraum von 2009 bis 2018 beobachtet werden.

Die identifizierten Cluster der Hautkrebsmortalität sind in Abbildung 5 in Anlage 1 zu sehen. Es konnten drei Cluster identifiziert werden: ein Hochcluster im Nord-Osten von Deutschland und zwei Niedrigcluster, eins im Westen und das andere im Süd-Westen. Innerhalb des Clusters Nr. Mortalität-1 ist das Risiko an Hautkrebs zu sterben um das 1,79-fache erhöht, was Tabelle 2 in Anlage 1 zu entnehmen ist.

Mithilfe der raum-zeitlichen Regressionsanalysen konnten Regionen aufgezeigt werden, in denen signifikant häufiger oder weniger Fälle von Hautkrebsmortalität, -diagnosen und screeninginanspruchnahmen zu verzeichnen sind. Die Cluster geben erste Hinweise darauf, ob es Überschneidungen von Regionen gibt, um die Hypothese zu untersuchen, ob in den Regionen, in denen häufiger gescreent wird, auch mehr Diagnosen abgerechnet werden und insbesondere auch die Mortalitätsrate niedriger ist.

Als nächstes wurden raum-zeitliche Regressionsanalysen durchgeführt, um die Assoziation genauer zu untersuchen.

6.2.2. Raum-zeitliche Regressionsanalysen

Für die Hautkrebsdiagnoseraten konnte für C43 ein Moran's I von 0,37 ($p < 0,001$), für C44 ein Wert von 0,26 ($p < 0,001$) ermittelt werden. Für die Mortalität ist Moran's I mit 0,32 ($p < 0,001$) vergleichbar hoch. Es liegt somit eine positive Autokorrelation vor.

Zunächst wurde der Einfluss des Hautkrebsscreenings auf die Hautkrebsprävalenz untersucht. Insbesondere der Einfluss von EBM01745 auf C43, C44 und die Hautkrebsprävalenz allgemein ist signifikant, was Tabelle 3 in Anlage 1 entnommen werden kann. Es gibt einen positiven Zusammenhang, je mehr gescreent wird, desto mehr Diagnosen werden gestellt.

Bei der Untersuchung der Assoziation von Hautkrebsscreening und Mortalität zeigt sich, dass EBM01745 einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität hat. Bei Adjustierung nach Durchschnittsalter der Kreise/kreisfreien Städte würde ein Anstieg der Hautkrebsfrüherkennung bei der/dem Dermatolog:in um 1.000 pro 100.000 Versicherte, ein Rückgang der Mortalität um 2,5% bedeuten (Modell *EBM+Alter*).

Dieser Effekt verschwindet bei Adjustierung nach den weiteren sozioökonomischen Faktoren. Die A-posteriori-Mediane der Regressionskoeffizienten mit zugehörigen 95%-Vertrauensintervallen sind in Tabelle 4 in Anlage 1 zu finden.

6.3. Ergebnisse des AP 2: Analyse individueller Patientenverläufe mittels Krankenkassendaten

6.3.1. Jährliche HKS-Teilnahme

1.290.725 Versicherte waren zwischen 2010 und 2015 durchgängig versichert und zum Stichtag 31.12.2010 mindestens 35 Jahre alt. Zwei Drittel dieser Versicherten waren Frauen, ein Drittel Männer. Im Jahr 2010 nahmen 15,6 % (201.457) der Teilnahmeberechtigten mindestens ein HKS wahr, bis 2014 stieg der Anteil leicht. Männer und Frauen unterschieden sich kaum in ihrer Teilnahmerate. Detailergebnisse sind der Abbildung 1 in Anlage 2 zu entnehmen.

6.3.2. Screeninghistorie

Zwischen 2010 und 2015 nahmen ca. die Hälfte der Anspruchsberechtigten mindestens einmal an einem HKS teil. Bei 55,7 % der Screeningteilnehmer:innen wurde mindestens ein Screening bei Dermatolog:innen und bei 65,5 % mindestens ein Screening bei Hausärzt:innen durchgeführt. Bei 5,8 % (41.286 von 711.792 Screeningteilnehmer:innen) wurde eine HKS-Überweisung von Hausärzt:in zu Dermatolog:in beobachtet.

Der Berechtigungszeitraum erstreckt sich über zwei Jahre, weshalb die Beobachtungsjahre in drei zwei-jährige Perioden eingeteilt wurden. In Periode I (2010+2011) nahm ca. ein Drittel der Anspruchsberechtigten an einem HKS teil. Bis Periode III stiegen die Teilnahmeraten leicht an, wobei sich der Anteil von Männern und Frauen kaum unterschied. Stratifiziert nach Alter und Geschlecht ist zu erkennen, dass die Gesamtteilnahmerate bis zum Alter 65-69 stieg und anschließend wieder abnahm. Frauen wiesen bis zur Altersgruppe 60-64 eine höhere Teilnahme auf als Männer. Ab der Altersgruppe 65-69 hatten Männer eine höhere Teilnahmerate am HKS-Programm. Differenziert nach Bundesländern lässt sich ein leichtes West-Ost- sowie Nord-Südgefälle in der HKS-Teilnahmerate erkennen. Die höchsten Teilnahmeraten wiesen Niedersachsen gefolgt von Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein auf. Die niedrigsten Teilnahmeraten hatten Berlin und Thüringen. Detailergebnisse hierzu sind Abbildung 2 und Abbildung 3 und Abbildung 4 in Anlage 2 zu entnehmen.

Um Faktoren, welche die Screeninginanspruchnahme möglicherweise beeinflussen konnten, zu untersuchen, wurden sowohl die Anzahl an Besuchsquartalen bei Dermatolog:innen oder Hausärzt:innen außerhalb eines Screenings als auch die Anzahl weiterer auftretender Hautkrankheiten berücksichtigt. Versicherte mit einem HKS hatten auf Quartalsebene häufiger Facharztkontakte als diejenigen ohne HKS (Tabelle 5). Sie gingen im Mittel jährlich in 0,95 Quartalen zu Dermatolog:innen (SD: 1,1) und in 3,4 Quartalen zu Hausärzt:innen (SD: 1,0). Versicherte ohne HKS gingen im Jahr durchschnittlich in 0,3 Quartalen zu Dermatolog:innen (SD: 0,7) und 2,9 Quartalen zu Hausärzt:innen (SD: 1,4).

58,5 % der HKS-Teilnehmer:innen wiesen mindestens eine Hauterkrankung im Beobachtungsjahr 2015 auf, im Durchschnitt waren es 1,3 unterschiedliche Hautkrankheiten (SD: 1,6) (Tabelle 6). Bei den Nicht-Teilnehmer:innen waren es 31,3 % und im Mittel 0,6 unterschiedliche Hauterkrankungen (SD: 1,1).

Tabelle 5: Häufigkeit von Facharztkontakten in Quartalen von Versicherten ab 35 Jahren nach HKS-Teilnahme in 2015

	Versicherte mit HKS					Versicherte ohne HKS					T-Test
	N	MW	MD	SD	Min-Max	N	MW	MD	SD	Min-Max	p-value
Dermatolog:in	224.007	0,95	1	1,09	0-4	1.066.718	0,27	0	0,74	0-4	<0,0001
Hausärzt:in	224.007	3,40	4	1,02	0-4	1.066.718	2,97	4	1,44	0-4	

Anmerkung: MW=Mittelwert; MD=Median; SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum.

Tabelle 6: Anzahl weiterer Hautkrankheiten von Versicherten ab 35 Jahren im Jahr 2015

	VS	VS \geq 1 Hautkrankheit	%	Anzahl Hautkrankheiten					Chi ²
				MW	MD	SD	Min	Max	p-value
Versicherte mit HKS	224.007	130.977	58,47	1,30	1,00	1,62	0	26	<0,0001
Versicherte ohne HKS	1.066.718	334.271	31,34	0,57	0,00	1,13	0	20	

Anmerkung: VS=Versicherte; MW=Mittelwert; MD=Median; SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum.

6.3.3. Tumordetektionsrate I

673.546 Versicherte hatten ihr letztes HKS zwischen 2012 und 2015, davon waren ein Drittel Männer und zwei Drittel Frauen. 4,1 % der Screeningteilnehmer:innen hatten infolge eines HKS eine inzidente Hautkrebsdiagnose. Frauen wiesen einen höheren Anteil auf als Männer. Dermatolog:innen wiesen im Gegensatz zu Hausärzt:innen und anderen Facharztgruppen die höchste Detektionsrate unter den Screeningteilnehmer:innen auf. Detailergebnisse sind der Tabelle 1 in Anlage 2 zu entnehmen.

6.3.4. Tumordetektionsrate II

Zwischen 2012 und 2015 wiesen 55.375 Versicherte eine inzidente Hautkrebsdiagnose mit vorangegangener Exzision auf, davon waren 39,3 % (21.774) Männer und 60,7 % (33.601) Frauen (Tabelle 7). Die Hälfte von ihnen wiesen im Diagnose- oder Vorquartal ein HKS auf. Die Tumordetektionsrate II von Männern und Frauen unterschieden sich nur marginal. Die höchste Tumordetektionsrate II wurde bei Versicherten zwischen 40 und 49 Jahren entdeckt, die niedrigste bei Versicherten ab 85 Jahren. Männer zwischen 60 und 64 Jahren wiesen die höchste Tumordetektionsrate II auf, bei Frauen waren es die 45- bis 49-Jährigen. Detailergebnisse sind Tabelle 2 in Anlage 2 zu entnehmen.

89,9 % der Versicherten mit einem inzidenten Hauttumor infolge eines HKS ließ das Screening bei Dermatolog:innen durchführen, 14,9 % bei Hausärzt:innen (andere Fachärzt:innen <1 %). Die Werte sind nicht additiv, da einige Versicherte im gleichen Quartal bei mehreren Ärzt:innen ein HKS haben durchführen lassen.

Die Tumordetektionsrate II wurde nach Diagnoseart ebenfalls in Tabelle 7 dargestellt. Die höchste Rate wiesen die Hautkrebs-Frühsstadien als gemeinsame Diagnosegruppe innerhalb eines Quartals auf (71,4 %). In-situ-Melanom, MM, und MM+NMSC wiesen eine Tumordetektionsrate II von ca. 60 % auf, In-situ-Karzinom und NMSC knapp 50 %. Männer wiesen bei den Hautkrebs-Frühsdiagnosen höhere Rate auf als Frauen, diese lagen bei MM und MM+NMSC vorne. Die Tumordetektionsrate II von NMSC waren bei beiden Geschlechtern etwa gleich hoch. Es wurde die Verteilung der Diagnosearten unter allen im HKS-detektierten inzidenten Hautkrebsdiagnosen analysiert. Den größten Anteil machten NMSC aus, gefolgt von In-situ-Karzinomen und MM. Detailergebnisse sind Abbildung 5 in Anlage 2 zu entnehmen.

Akronym: Pertimo

Förderkennzeichen: 01VSF18002

Tabelle 7: Anzahl von Versicherten ab 35 Jahren mit einem HKS vor einer inzidenten HK-Diagnose mit Exzision stratifiziert nach Geschlecht und Diagnoseart (Tumordetektionsrate II)

Diagnoseart	Gesamt					Männer					Frauen				
	VS mit HK + HKS	VS mit HK	%	95 %-KI		VS mit HK + HKS	VS mit HK	%	95 %-KI		VS mit HK + HKS	VS mit HK	%	95 %-KI	
In-situ-Melanom	430	726	59,23	55,66	62,80	164	245	66,94	61,05	72,83	266	481	55,30	50,86	59,74
In-situ-Karzinom	7.463	15.368	48,56	47,77	49,35	3.078	6.088	50,56	49,30	51,82	4.385	9.280	47,25	46,23	48,27
In-situ-Melanom und In-situ-Karzinom	50	70	71,43	60,85	82,01	22	26	84,62	70,75	98,49	28	44	63,64	49,43	77,85
MM	2.142	3.604	59,43	57,83	61,03	741	1.274	58,16	55,45	60,87	1.401	2.330	60,13	58,14	62,12
NMSC	17.244	34.935	49,36	48,84	49,88	6.869	13.857	49,57	48,74	50,40	10.375	21.078	49,22	48,55	49,89
MM und NMSC	404	672	60,12	56,42	63,82	161	284	56,69	50,93	62,45	243	388	62,63	57,82	67,44
Gesamt	27.733	55.375	50,08	49,66	50,50	11.035	21.774	50,68	50,02	51,34	16.698	33.601	49,69	49,16	50,22

Anmerkung: VS=Versicherte; HK=Inzidente Hautkrebsdiagnose mit vorangegangener Exzision; KI=Konfidenzintervall.

6.3.5. Intervallkarzinome

449.172 Versicherte hatten in der Periode 2012 und 2013 ein HKS ohne Befund, also ohne anschließende inzidente Hautkrebsdiagnose. 1,5 % (6.563) dieser Versicherten wiesen innerhalb von acht Quartalen nach dem befundfreien HKS eine Hautkrebsdiagnose auf (Intervallkarzinom). Männer wiesen eine höhere Intervallkarzinomrate auf als Frauen. Männer zwischen 80 und 84 Jahren wiesen die höchste Rate auf (3,3 %), bei den Frauen waren es die 75- bis 79-Jährigen (2,4 %). 1,9 % (4.037 von 207.784) der bei Dermatolog:innen gescreenten Versicherten wiesen innerhalb von zwei Jahren eine inzidente Hautkrebsdiagnose auf. Wurde das HKS bei Hausärzt:innen durchgeführt, lag die Rate etwas niedriger bei 1,1 % (3.199 von 282.007).

Der Vergleich zwischen den aufgetretenen Intervallkarzinomen (beobachtete Inzidenz) und der Inzidenz bei Versicherten ohne HKS (erwartete Inzidenz) zeigte, dass nach einem unauffälligen HKS weniger Hautkrebsdiagnosen auftraten als erwartet. Dies deutet einen positiven Effekt des HKS an. Positive Effekte waren ebenfalls bei den Diagnosen NMSC und MM+NMSC zu erkennen. Ein negativer Effekt wurde bei In-situ-Melanom beobachtet. Detaillierergebnisse sind der Tabelle 3 in Anlage 2 zu entnehmen.

19.981 Versicherte hatten ein HKS zwischen 2012 und 2013 und wiesen innerhalb von acht Quartalen nach dem HKS eine inzidente HK-Diagnose mit vorangegangener Exzision auf. Bei zwei Drittel der gescreenten Versicherten trat im gleichen oder Folgequartal eine inzidente HK-Diagnose auf (Tumordetektion). Ein Drittel bekamen zwischen dem dritten und achten Quartal nach dem HKS eine inzidente HK-Diagnose (Intervallkarzinom). Männer und Frauen wiesen keine Unterschiede auf. Die Programmsensitivität des HKS lag somit 67,2 %. Die Detaillierergebnisse sind der Tabelle 4 in Anlage 2 zu entnehmen.

Die klinischen Merkmale der Hautkrebsdiagnosen wurden berechnet. Detaillierergebnisse hierzu sind der Tabelle 5 in Anlage 2 zu entnehmen. Versicherte mit einem im HKS-detektierten Tumor wiesen zu 9,5 % eine MM-Diagnose auf und zu 88,7 % eine NMSC-Diagnose. Das Frühstadium des MM machte unter allen MM-Diagnosen 16,0 %, wohingegen das Frühstadium des NMSC einen Anteil von 30,6 % unter den NMSC-Diagnosen aufwies.

Bei den inzidenten Intervallkarzinomen wurden bei ca. 7,4 % der Versicherten eine MM-Diagnose und bei 91,7 % eine NMSC-Diagnose verschlüsselt. In-situ-MM und In-situ-Karzinome machten hier einen Anteil von 1,4 % bzw. 31,1 % aus. Bei den Intervallkarzinomen trat die In-situ-Melanom-Diagnose 0,1 % seltener und In-situ-Karzinom-Diagnose 3,9 % häufiger auf. Gleichzeitig wiesen die hohen Diagnosestadien keinen Zuwachs bei den Intervallkarzinomen im Gegensatz zu den Detektionen auf. Dies lässt darauf schließen, dass es sich bei den Intervallkarzinomen tendenziell eher um neu aufgetretene Tumoren handelt als um übersehene beim HKS.

6.3.6. Inanspruchnahme hautkrebsbezogener Leistungen

Die Inanspruchnahme definierter hautkrebsbezogener Leistungen innerhalb von vier Quartalen wurde für Versicherte mit einer inzidenten HK-Diagnose mit vorangegangener Exzision zwischen 2012 und 2014 zwischen HKS-Teilnehmer:innen und Nicht-Teilnehmer:innen verglichen. Beide Kohorten unterschieden sich bezüglich des Geschlechteranteils kaum.

99,9 % der Versicherten (40.906 von 40.940 Versicherten) erhielten innerhalb eines Jahres nach ihrer inzidenten HK-Diagnose mindestens eine relevante (der Hautkrebstherapie zuzuschreibende) hautkrebsbezogene Leistung über die Exzision des Tumors hinaus (Tabelle 8). Am häufigsten wurden Grundpauschalen, Labordiagnostiken und postoperative Überwachungen abgerechnet. Die Ausprägungen der verschiedenen ambulanten Leistungen unterschieden sich kaum zwischen Versicherten mit und ohne vorgeschaltetes HKS. Detaillierergebnisse sind Tabelle 7 in Anlage 2 zu entnehmen.

Keine erkrankte Person wies eine Reha-Maßnahme wegen Hautkrebses auf. 3,2 % der inzident Erkrankten nahm innerhalb von vier Quartalen nach der Diagnose mindestens einen vollstationären Aufenthalt in Anspruch. Knapp die Hälfte von ihnen nahmen vor der inzidenten HK-Diagnose ein HKS in Anspruch. Versicherte mit HKS wiesen durchschnittlich die gleiche Anzahl an Aufenthalten auf, jedoch eine etwas kürzere Aufenthaltsdauer als HKS-Nicht-Teilnehmer:innen. Die Durchschnittskosten der vollstationären Aufenthalte waren bei den HKS-Teilnehmer:innen geringer als bei den Nichtteilnehmer:innen. Detailergebnisse sind der Tabelle 6 in Anlage 2 zu entnehmen.

2,1 % wurden mit einer HK-Diagnose als arbeitsunfähig eingestuft und 24,6 % nahmen mindestens ein relevantes Arzneimittel ein. Versicherte mit und ohne vorangegangenen HKS wiesen keine großen Unterschiede in den Verordnungshäufigkeiten der einzelnen Arzneimittel sowie bei der Gesamtverordnungsmenge pro Versicherten auf. Bei Versicherten mit einem vorangegangenen HKS war insgesamt eine niedrigere DDD-Menge (Defined daily dose-Menge) pro Versicherten der relevanten Arzneimittel verschrieben worden als bei Versicherten ohne HKS. Dieser Trend zeichnete sich auch bei den einzelnen Arzneimitteln ab, außer bei Interferonen, hier wurden Versicherten mit HKS mehr DDD pro Versicherten verordnet als denjenigen ohne. Detailergebnisse sind der Tabelle 8 und Tabelle 9 in Anlage 2 zu entnehmen.

Tabelle 8: Anzahl von Versicherten ab 35 Jahren mit einer inzidenten HK-Diagnose mit Exzision und mindestens einer in Anspruch genommenen hautkrebspezifischen Leistung innerhalb von vier Quartalen nach der Diagnose nach HKS-Teilnahme

Art der Leistung	VS mit HK	%	VS mit HK und HKS	%	VS mit HK und ohne HKS	%
Stationärer Aufenthalt	1.311	3,20	600	2,91	711	3,50
Ambulante Leistungen	40.906	99,92	20.593	99,95	20.313	99,88
Arbeitsunfähigkeit	850	2,08	475	2,31	375	1,84
Arzneimittel	10.078	24,62	4.835	23,47	5.243	25,78
Gesamt*	40.940	100,00	20.603	100,00	20.337	100,00

Anmerkung: VS=Versicherte; HK=Inzidente Hautkrebsdiagnose mit vorangegangener Exzision.
 * Werte nicht additiv, da mehrere Leistungen in einem Quartal in Anspruch genommen können.

Im Durchschnitt verursachten Versicherte mit einem HKS Gesamtkosten von 415,7 € und Versicherte ohne HKS Gesamtkosten von 486,6 € pro Person. Detailergebnisse hierzu sind Tabelle 10 und Tabelle 11 in Anlage 2 zu entnehmen. Bei Versicherten mit einer MM-Diagnose und einem HKS lagen die Gesamtkosten im Mittel bei 833,0 € und bei denen ohne vorangegangenen HKS waren sie mit 1.564,4 € fast doppelt so hoch. Die Gesamtkosten bei NMSC-Erkrankten mit einem vorangegangenen HKS waren ca. 40 € niedriger (360,4 € vs. 402,3 €). Die Gesamtkosten der einzelnen hautkrebsbezogenen Leistungen waren bei Versicherten mit einem HKS ebenfalls niedriger als bei denen ohne.

6.4. Ergebnisse des AP 3 - Mikrosimulation: Basismodell und erweitertes Modell

6.4.1. Modellentwicklung

6.4.1.1. Multiple Imputation des Krebsregisterdatensatzes

Aufgrund der Verzerrungsgefahr durch fehlende Angaben zum Tumorstadium wurde für den Melanom- und den SCC-Datensatz eine multiple Imputation durchgeführt.

Innerhalb von zehn Iterationen wurde für MM und SCC (mit einem sehr hohen Anteil von fehlenden T-Stadien von 45,9 % in 2007) die angestrebte Konvergenz erreicht.

6.4.1.2. Bevölkerung des natural-history-Modells

In diesem Unterkapitel werden die verwendeten Modellparameter vorgestellt. Im Anhang sind die Modellparameter mit Wert und Quelle tabellarisch aufgelistet.

Insgesamt war die Datenlage zur Tumorbiologie vom Melanom am besten, während sie für SCC und BCC deutlich eingeschränkter war.

Das **Alter und das Tumorstadium bei Diagnose** sind in Tabelle 13 aufgeführt, die **Tumorgröße** in Tabelle 14.

Die Parameter der **Weibullverteilung zur Überlebenszeit** stehen in Tabelle 15.

In Tabelle 16 sind die Parameter zum **Tumorwachstum** aufgeführt, **Kosten der Behandlung, der Nachsorge und die Häufigkeit der Nachsorge** sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

Die Häufigkeit der Nachsorge hängt beim Melanom vom UICC-Stadium des Tumors ab. Da im Modell nur T-Stadien simuliert werden, wurde stark vereinfachend angenommen, dass UICC I dem Stadium T1 entspricht, UICC II T2, UICC III T3 und UICC IV T4. In entsprechender Anwendung der Leitlinie [28] wurden T-Stadien 2 und 3 mit der gleichen Regelmäßigkeit der Nachsorge belegt, T1 hat die seltenste Nachsorge und T4 die häufigste.

Auch bei SCC hängt die Häufigkeit der Nachsorge von der Prognose ab. Dabei hat laut Leitlinie das Stadium T2 die schlechteste Prognose, so dass in der Modellierung die Regelmäßigkeit der Nachsorge für T1, T3 und T4 gleich sind, und für T2 höher [28].

Die Grenzen der Wahrscheinlichkeitsverteilung für **Hautkrebsentstehung im Lebenslauf** (inkl. nicht diagnostiziertem Hautkrebs) wurden per Kalibrierung bestimmt und sind in Tabelle 18 aufgeführt.

In Tabelle 19 und Tabelle 20 sind die risikoabhängigen Modellparameter – Prävalenzen von Risikofaktoren und ihre Relativen Risiken –, ihre Werte und die jeweils zugehörige Quelle aufgeführt.

Für die Prävalenz von Risikofaktoren ist die Datenlage in Deutschland lückenhaft. Deshalb wurde davon abgesehen, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Risikofaktors in Abhängigkeit vom Vorliegen von anderen betrachteten Risikofaktoren zu modellieren. Auch beruhten Angaben zur Prävalenz und zum relativen Risiko nicht unbedingt auf denselben Risikofaktor-Definitionen. In diesen Fällen wurden, wie in Tabelle 42 gekennzeichnet, Mittelwerte aus Kategorien berechnet oder konservativ das kleinere von mehreren möglichen RR angenommen. Besonders in letzterem Falle unterschätzt das Modell möglicherweise die individuellen relativen Risiken bei Personen mit den entsprechenden Risikofaktoren, so dass die Auswirkungen von Risikoadaptiertem Screening durch die Simulation unterschätzt würden.

Die Liste an ursprünglich gesuchten Informationen umfasste viele Parameter, zu denen keine oder nur eingeschränkt geeigneten Angaben gefunden wurde. Obwohl die folgenden Risikofaktoren in vielen Risikovorhersagemodellen für Melanom eine Rolle spielen [50], wurden für sie keine geeigneten Daten gefunden:

- Zusammenhänge zwischen den einzelnen Risikofaktoren,
- Prävalenzen mit genaueren Angaben zur Nävi-Anzahl,
- Prävalenz von Sommersprossen und
- Prävalenz von starker UV-Licht-Exposition, beispielsweise durch die Arbeit.

Nicht oder eingeschränkt geeignet waren Literaturdaten, bei derer Übertragung auf Deutschland (erhebliche) Verzerrungen angenommen werden können. Viele Informationen gab es nur zu anderen Ländern, die sich wegen klarer Unterschiede in Hinsicht auf Sonnenexposition und

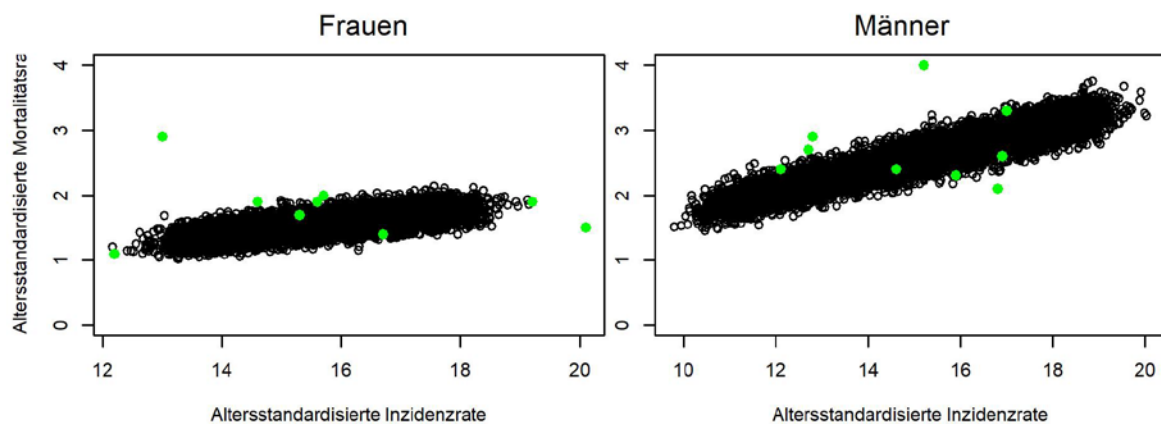
Freizeitverhalten der Bevölkerung nicht auf Deutschland übertragen ließen und daher nicht im Modell verwendet wurden. Die Abwägung zwischen einer wünschenswerten Modellerweiterungen und der (eingeschränkten) Qualität der hierzu verfügbaren Daten fiel in der Regel wie folgt aus: Bei guter Datenlage wurde die Modellerweiterung umgesetzt. Bei Fehlen von Daten oder starker zu erwartender Verzerrung wurde die Modellerweiterung nicht umgesetzt. Bei schwacher zu erwartender Verzerrung (wie bei Sonnenbrand als Risikofaktor für alle drei Hautkrebsentitäten und bei der Hauttypprävalenz der Euromelanoma-Befragungen) wurde die Modellerweiterung implementiert und es wird geraten, bei späterer Verwendung des Modells eine erneute Literaturrecherche durchzuführen.

6.4.1.3. Validierung des natural-history-Modells

Für das Melanom besteht bis auf einzelne Ausreißer eine gute Übereinstimmung zwischen den simulierten und den beobachteten Mortalitätsraten (Abbildung 12 oben).

Für SCC liegt die simulierte Mortalität merklich höher als die beobachtete (Abbildung 12 unten). Die Vollständigkeit der Krebsregister ist für nicht-melanozytäre Hautkrebsarten wegen der extrem hohen Anzahl an Fällen generell geringer als für das Melanom oder andere Krebsentitäten. Es ist sowohl für SCC als auch für BCC von einer Untererfassung der Fälle auszugehen. Es ist plausibel anzunehmen, dass eher SCC-Erkrankungen mit schlechten Verläufen und kürzeren Überlebenszeiten gemeldet werden als Erkrankungen mit günstigen Verläufen. Eine solche Selektion in der Registrierung würde den Unterschied in der simulierten und beobachteten SCC-Mortalität erklären.

Malignes Melanom



Plattenepithelkarzinom

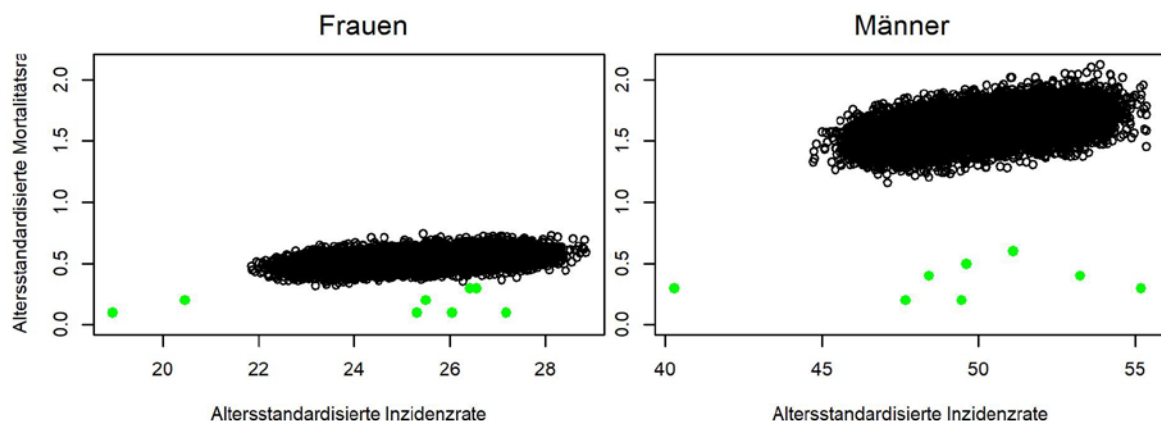


Abbildung 12 Mortalität und Inzidenz (altersstandardisierte Raten je 100.000) – Validierung; Getrennt nach Geschlecht und Entität
Die grünen Punkte stellen die Beobachtungen dar, die schwarzen Kreise die simulierten Werte.

6.4.2. Szenariensimulation

6.4.2.1. Altersstandardisierte Mortalitätsrate

Mit der entwickelten Mikrosimulation können verschiedene Szenarien untersucht werden. Dabei wurden für Screeningsensitivität und -spezifität Literaturrecherchen betrieben und Expertenmeinungen zur Hilfe gezogen, da die Literaturangaben ein sehr breites Spektrum zeigten und die Studiensituationen nicht mit der Screeningsituation in Deutschland vergleichbar waren. Die Ausgangsinzidenz ist durch Kalibrierung an Inzidenzdaten vor 2007 eng an beobachtete Werte gekoppelt. Die Mortalität ergibt sich hingegen durch den modellierten Krankheitsverlauf inklusive der darin ggf. simulierten Interventionen. Mit einer (altersstandardisierten) Ausgangsmortalität von 1,53 Melanomsterbefällen pro 100.000 Frauen und 2,51 pro 100.000 Männern werden die beobachteten Werte bei Frauen und Männern (GEKID: Mittelwerte für Deutschland zwischen 2004 und 2007: Frauen: 1.575; Männer: 2,5) gut abgebildet. Für die SCC beträgt die simulierte altersstandardisierte Mortalität 0,52 pro 100.000 Frauen und 1,61 pro 100.000 Männern. Damit werden die beobachteten Werte für Frauen um 90 %

und für Männer um fast 180 % deutlich überschätzt (GEKID: Mittelwerte für Deutschland zwischen 2004 und 2007: Frauen: 0,275; Männer: 0,58)), wie bereits aus den Validierungsergebnissen zu vermuten war. Die Abweichungen sind aber in allen Szenarien vergleichbar, und daher kann mit dem Modell ein Vergleich von verschiedenen Szenarien vorgenommen werden.

Beim Melanom sinkt die ASR der Mortalität direkt nach Einführung des Screenings sowohl bei Frauen (Abbildung 13) als auch bei Männern (ohne Abbildung). Innerhalb der ersten 10 Jahre gibt es den deutlichsten Rückgang, wonach sich die Mortalität auf einem deutlich niedrigeren Niveau stabilisiert. Für das Melanom beträgt der Mortalitätsrückgang für Frauen zwischen 16,9 % und 40,4 % (Im Basisszenario sind es 27,3 %) und für Männer 18,1–40,6 % (im Basisszenario 27,6 %), wobei der stärkste Rückgang bei einer Erhöhung der Teilnahmewahrscheinlichkeit auf 30 % erreicht wurde.

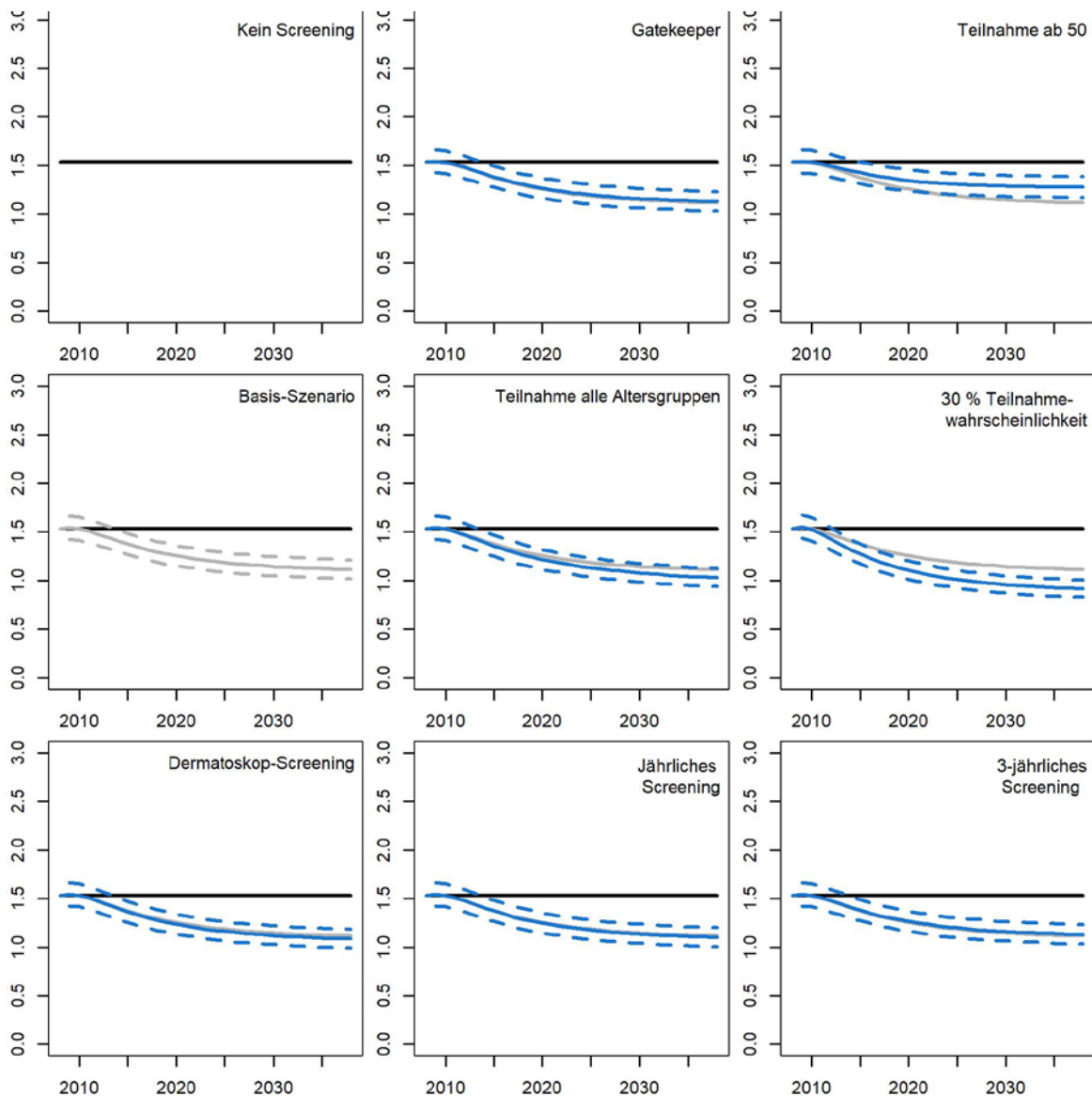


Abbildung 13 Szenarienabhängige simulierte ASR (je 100.000) der Melanommortalität, Frauen im zeitlichen Verlauf von 2007-2038

„Basis-Szenario“: 2-jährliche Teilnahme, jährlich nehmen etwa 15 % der Bevölkerung zwischen 35 und 85 am Screening teil, 42 % gehen direkt zum Dermatologen. Sensitivität: 90 %. Spezifität: 70 %. Bis auf einzelne Anpassungen haben alle Szenarien die gleichen festgelegten Parameterwerte wie das Basis-Szenario
 Beim Szenario „Gatekeeper“ gehen alle Teilnehmer:innen erst zum Hausarzt
 Beim „Dermatoskop-Screening“ wird von einer erhöhten Screeningsensitivität und -spezifität ausgegangen.
 Gestrichelt ist jeweils das 50 % Vertrauensintervall eingezeichnet, durchgezogen der Median.

Für SCC fällt der Mortalitätsrückgang mit 5,8–9,8 % (Basis-Szenario: 6,6 %) für Frauen und 7,4–14,0 % (Basisszenario 9,5 %) für Männer deutlich geringer aus (ohne Abbildung), wobei hier das Ergebnis wegen des schlecht validierten Modells vorsichtig interpretiert werden muss.

6.4.2.2. Altersstandardisierte Inzidenzrate

Die Basisinzidenz des Melanoms liegt für alle Szenarien bei 16,2 pro 100.000 für Frauen und 17,8 pro 100.000 bei Männern. Für SCC liegt die Basisinzidenz bei 25,2 und 50,1 und für BCC bei 126,2 und 161,9 pro 100.000. Mit Einführung eines Hautkrebs-Screening findet in allen Szenarien ein Anstieg der altersstandardisierten Inzidenzen statt, gefolgt von einem raschen Absinken (Abbildung 14). Für das Szenario ohne Hautkrebs-Screening bleibt die Inzidenz über den ganzen Zeitraum gleich.

Beim Melanom wird nach ca. 5 Jahren ein stabiles Niveau erreicht, das 2,6-4,1 % (Frauen) bzw. 3,6-5,8 % (Männer) über dem Ausgangsniveau liegt. Der Unterschied zwischen Anfangsniveau und dem späteren stabilen Inzidenzniveau entsteht aufgrund von sogenannten Überdiagnosen. Der Vergleich der Screeningteilnahmerate (etwa 30 % in 2 Jahren) und dem Anteil durchs HKS gefundenen Tumoren an allen Hautkrebsdiagnosen (laut BQS-Bericht für 2010 etwa 29 % [51], 2013 sogar 41 % [33]) deutet an, dass entweder vermehrt die Hautkrebsbetroffenen (bzw. zukünftig Betroffene) zum Screening gehen, oder durch das Screening viele Überdiagnosen getroffen werden. Die Einbeziehung der relativ stabil bleibenden Mortalitätsdaten aus AP 1.1 lässt die Überdiagnosentheorie wahrscheinlicher erscheinen. Es ist davon auszugehen, dass das Modell die Zahl der Überdiagnosen unterschätzt, was auch zu der später untersuchten „bevölkerungsbezogenen Sensitivität“ passt, die im Modell mit rund 10 % deutlich unter den beobachteten 30-40 % liegt.

Die Ergebnisse bezüglich der Veränderungen der altersstandardisierten Inzidenzrate sind langfristig zwischen den einzelnen Szenarien sehr ähnlich, wobei regelmäßige Teilnahme oder mehr Teilnehmer:innen am Screening die Inzidenzrate stärker erhöhen: Letzteres wird insbesondere kurz nach Screeningeinführung im Inzidenzpeak sichtbar, sowohl bei einer allgemeinen Teilnahmeerhöhung als auch bei den Risikoadaptionen.

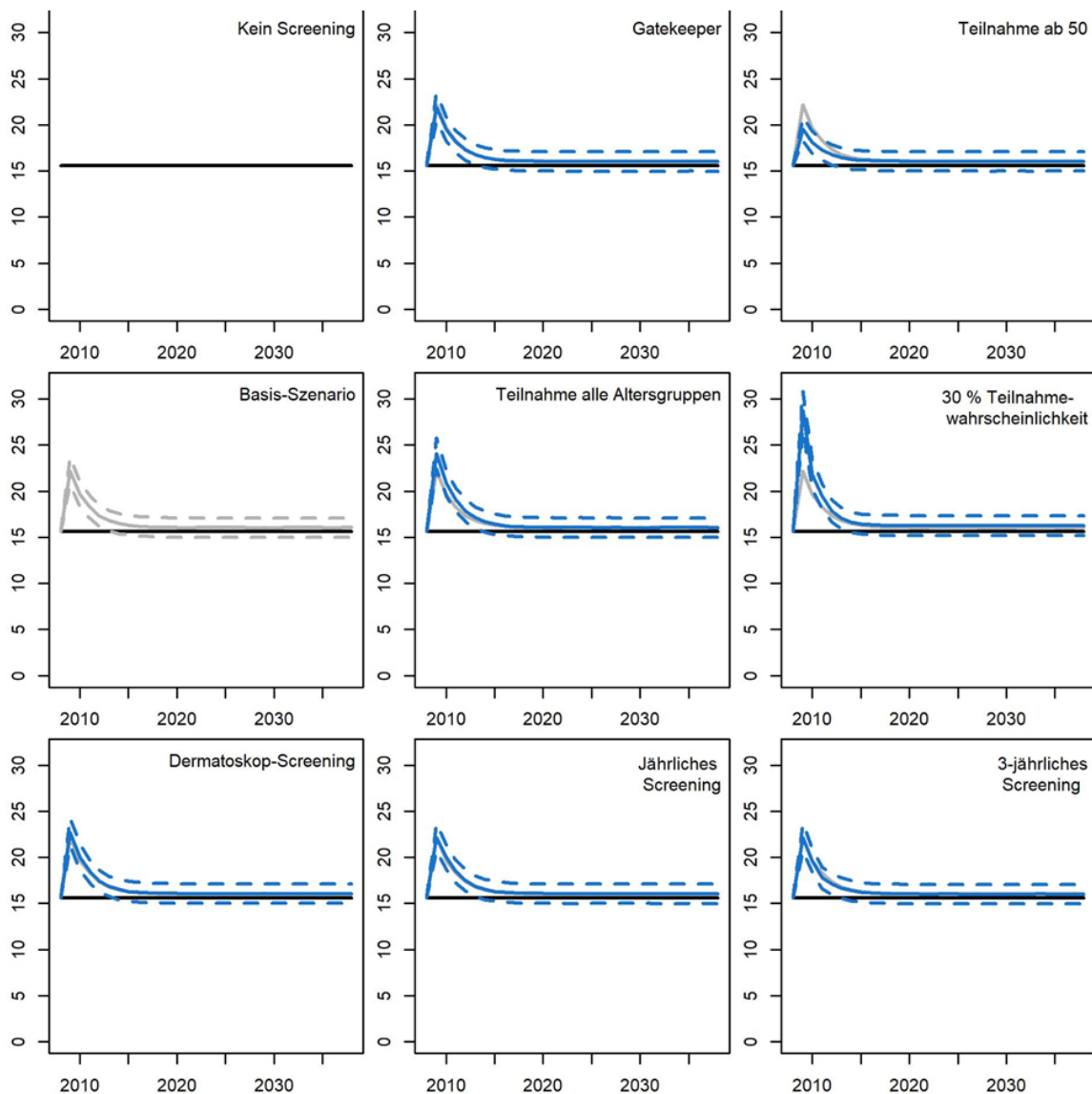


Abbildung 14 Szenarienabhängige simulierte ASR (je 100.000) der Melanominzidenz bei Frauen im zeitlichen Verlauf von 2007-2038

Die durchgezogene Linie ist der Median, gestrichelten Linien zeigen die Interquartilspanne der altersstandardisierten Inzidenz über die 10.000 simulierten Populationen je Szenario, welche die Unsicherheit bei Werten wie der Grundinzidenz (auch der nicht-diagnostizierten Tumore) abbilden.

Bei SCC zieht sich das Absinken nach dem Inzidenzpeak über einen längeren Zeitraum von ca. 10 Jahren hin. Das dann erreichte stabile Niveau liegt für Frauen 3,9–5,2 % und für Männer 4,0–5,3% über dem Ausgangsniveau.

Für BCC und die beiden In-situ-Formen D03 und D04 können analoge Inzidenzveränderungen beobachtet werden. Auch hier, insbesondere bei D03 und D04, kann davon ausgegangen werden, dass die Überdiagnosen deutlich unterschätzt werden.

6.4.2.3. Kosten

Die Kosten setzen sich aus Screening-, Behandlungs- und Nachsorgekosten zusammen. Mit Einführung des Screenings steigen die Kosten sprunghaft an (Abbildung 15). Schon im zweiten Jahr fallen sie auf ein Niveau, das in den Folgejahren für das entsprechende Szenario recht stabil bleibt. Die Verläufe bei Frauen und Männern sind vergleichbar, so dass hier nur die Ergebnisse für Frauen dargestellt werden. Die Kosten bei den Männern liegen in den verschiedenen Szenarien um knapp 10 % höher als bei den Frauen.

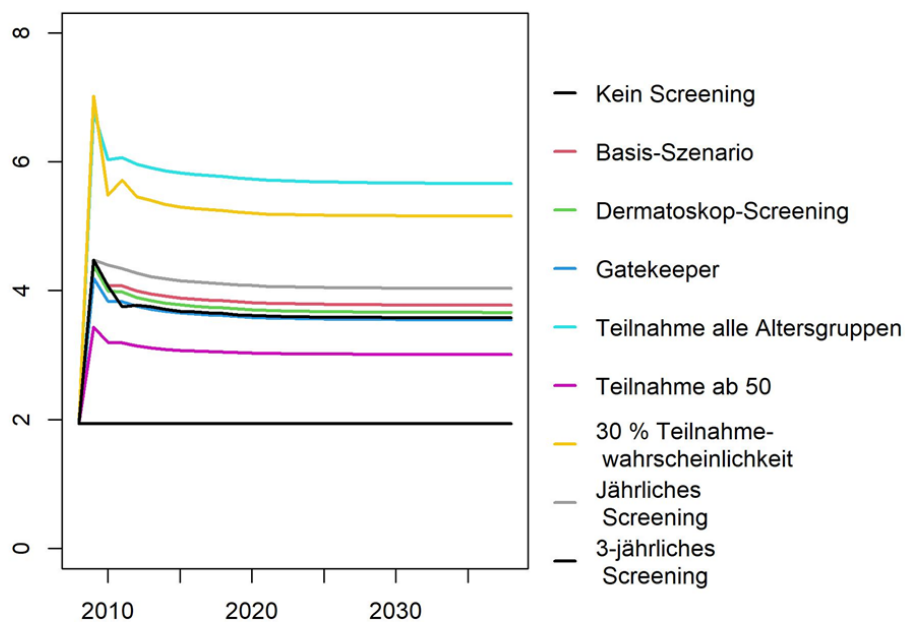


Abbildung 15 Altersstandardisierte Kosten in Euro je Frau abhängig vom Screeningszenario im zeitlichen Verlauf von 2007-2038

Die Unterschiede in den jährlichen Kosten zwischen den hier simulierten Szenarien sind groß. Sie liegen zwischen ca. 200.000 und 570.000 Euro pro 100.000 Frauen und 220.000 und 620.000 Euro pro 100.000 Männern. Die geringsten Kosten werden durch kein Screening verursacht. Das Basis-Szenario liegt kostenmäßig mittig zwischen den anderen Szenarios bei ca. 380.000 Euro pro 100.000 Frauen und 430.000 Euro pro 100.000 Männer. Die höchsten Kosten treten beim Hautkrebsscreening, bei dem alle Altersgruppen teilnahmeberechtigt sind, auf, obwohl es die Melanom-Mortalität nur am zweitstärksten senkt. Eine stärkere Mortalitäts-senkung für das Melanom wird durch das Verdoppeln der Teilnahmewahrscheinlichkeit auf 30 % erreicht. Dieses Szenario führt zu Kosten von ca. 520.000 Euro pro Jahr (Männer: 570.000 €), was etwa 1,4-mal (Männer: 1,3-mal) so viel ist wie für das Basisszenario.

Die Kosten in den Risikoszenarien liegen mit ca. 390.000 bis 410.000 Euro pro Jahr höher als im Basisszenario (Frauen; bei Männern Risikoszenarien: 440.000–460.000 Euro). Dabei sind die Kosten für die Risikoszenarien mit atypischen und mindestens 40 Nävi fast gleich, die für hellen Hauttyp etwas höher.

6.4.2.4. Sensitivität des Screenings auf Bevölkerungsebene

In allen Szenarien, außer im Szenario mit Auflichtmikroskopie, wird dieselbe fest definierte Sensitivität und Spezifität einer einzelnen Screeninguntersuchung verwendet. Unterschiede in der Sensitivität und Spezifität des Screenings auf Bevölkerungsebene entstehen daher vor allem durch die unterschiedlichen Aufteilungen der Bevölkerung in Teilnehmende und Nichtteilnehmende.

Im Basis-Szenario werden jährlich rund 10 % der noch nicht diagnostizierten Hautkrebse durch eine Screeninguntersuchung identifiziert (Abbildung 16), wobei es keinen großen Unterschied zwischen Männern und Frauen gibt. Die **populationsbezogene Sensitivität** ist für Melanom mit 9,3 % etwas geringer als bei SCC und BCC (10,3 %), wobei sie für SCC schnell auf das Sensitivitätslevel für Melanom abfällt. Für alle Szenarien gilt: Gibt es Unterschiede zwischen den bevölkerungsbezogenen Sensitivitäten zwischen den einzelnen Entitäten, so ist die Sensitivität für Melanom am geringsten und für BCC am höchsten, was sich auf die verschiedenen Altersstrukturen im Auftreten der Hautkrebsarten zurückführen lässt. Die **populationsbezogene**

Sensitivität ist bei höherer Teilnahmewahrscheinlichkeit, einer jüngeren Altersbegrenzung oder einer höheren Sensitivität des Screenings höher als im Basisszenario, bei einer höheren Altersbegrenzung oder seltenerem Screening kleiner.

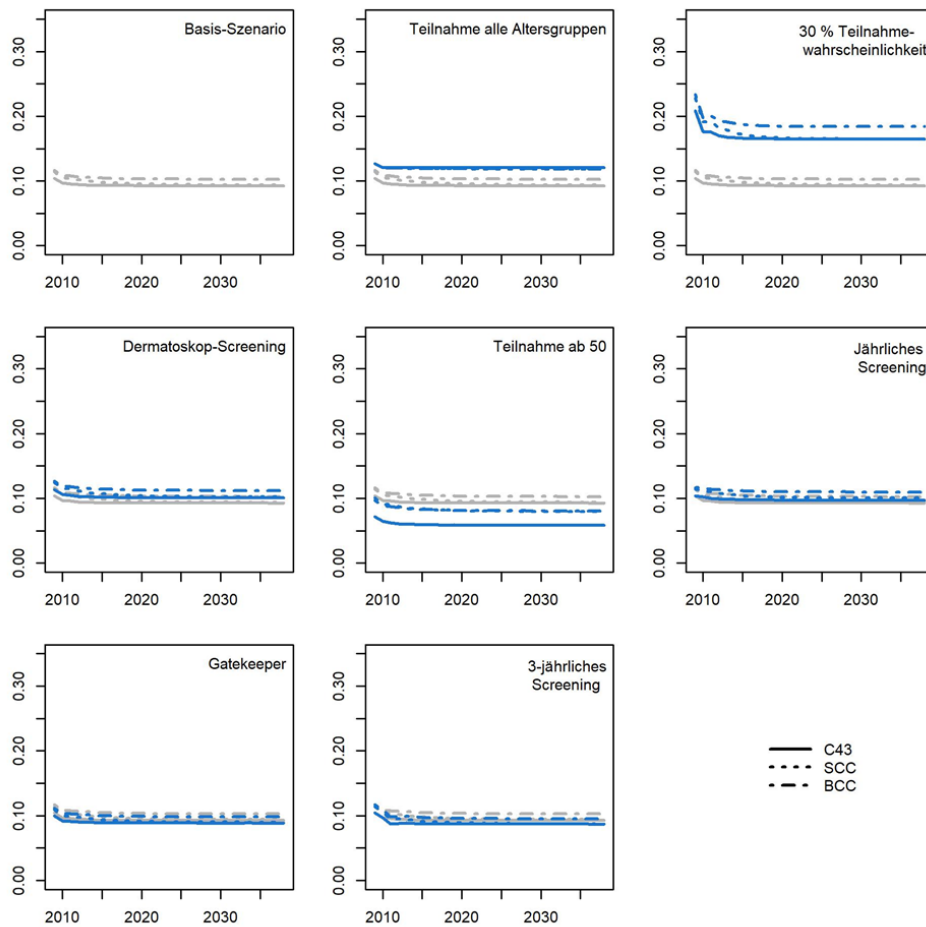


Abbildung 16 Simulierte populationsbasierte Sensitivität bei Frauen, abhängig von Screeningszenario und Tumorentität im zeitlichen Verlauf von 2008-2038

Die populationsbasierte Sensitivität in den Risikoszenarien (Abbildung 29 im Anhang) ist in allen Szenarien und bei allen drei Hautkrebsentitäten höher als beim Basisszenario – teils bedingt durch die höhere Teilnehmerzahl –, wobei es keine wesentlichen Unterschiede zwischen Männern und Frauen gibt.

6.4.2.5. Positiver und negativer prädiktiver Wert des Screenings

Der positiv prädiktive Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass bei einem positiven Screeningbefund tatsächlich Hautkrebs vorliegt. Genau wie die bevölkerungsbezogene Sensitivität entstehen Unterschiede zwischen den Szenarien (außer bei der Auflichtmikroskopie) aufgrund der unterschiedlichen Aufteilung in Teilnehmer:innen und Nichtteilnehmer:innen.

Mit Einführung eines Hautkrebscreeningprogramms ist der positive prädiktive Wert aufgrund der vielen prävalenten Tumore etwas höher und sinkt dann in den Folgejahren deutlich ab. Nach etwa zehn Jahren ist ein recht stabiles Niveau erreicht. Dieses Niveau liegt in den verschiedenen Szenarien zwischen ca. 3 % und ca. 10 % bei Frauen (Abbildung 17) bzw. 3 % und 13 % bei Männern. Ein positiver Screeningbefund deutet also in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht auf einen tatsächlich vorliegenden Hautkrebs hin und erfordert daher weitere Abklärung.

Der höchste positive prädiktive Wert wird im Szenario mit Auflichtmikroskop erreicht, gefolgt vom Szenario mit Gatekeeper (8 % für Frauen bzw. 10 % für Männer) und ist bei allen übrigen Szenarien zwischen 3 % und 5 % (bei Männern 3 und 8 %).

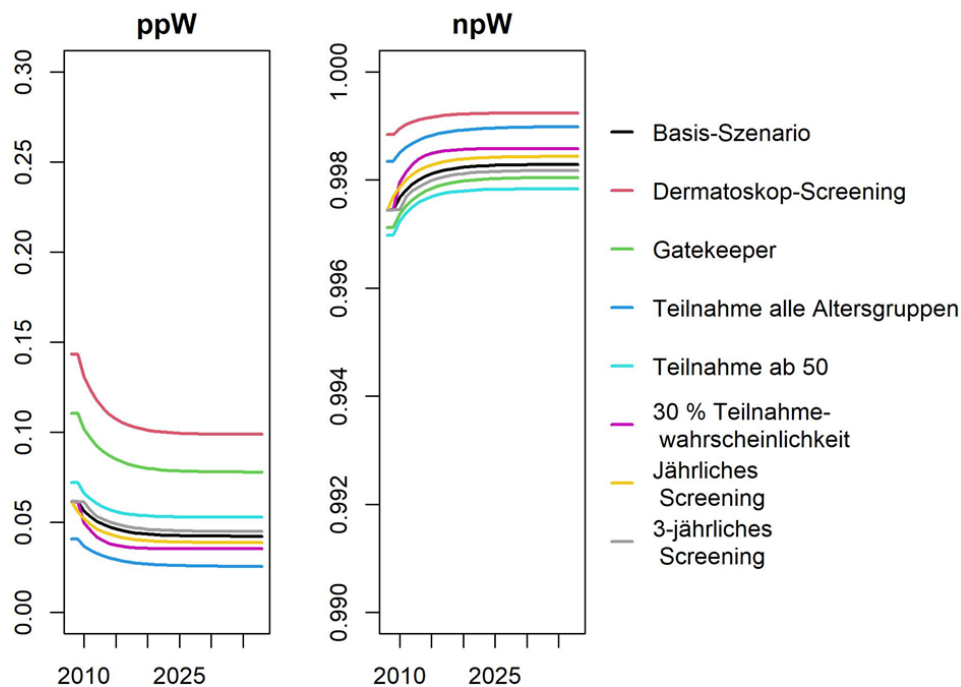


Abbildung 17 Simulierter positiver und negativer prädiktiver Wert abhängig vom Screeningszenario bei Frauen im zeitlichen Verlauf von 2008-2038

Der negative prädiktive Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass bei einem negativen Screeningbefund tatsächlich kein Hautkrebs vorliegt. Er beträgt bei Frauen und bei Männern in allen Szenarien mehr als 99,6 % (Abbildung 17). Die Wahrscheinlichkeit, bei einem negativen Screeningbefund dennoch einen Tumor zu haben, ist also sehr gering.

Im Vergleich zum Basisszenario gibt es in den Risiko-Szenarien eine etwas größere Teilnehmer:innengruppe, die eine etwas höhere Hautkrebsprävalenz besitzt. Die positiven prädiktiven Werte sind folglich etwas größer als beim Basisszenario und die negativen prädiktiven Werte sind etwas kleiner.

7. Diskussion der Projektergebnisse

7.1. Diskussion der Ergebnisse des AP 1.1

Krebsregisterdaten sind prinzipiell gut geeignet, um die Effekte des HKS auf bevölkerungsbezogener Ebene in Bezug auf Entwicklungen in der Inzidenz, der Stadienverteilung und der Mortalität von Hautkrebs zu bewerten. Dafür müssen einige Punkte beachtet werden:

1. Innerhalb eines Betrachtungszeitraum soll ein fester Pool von Regionen mit hoher Vollständigkeit in der Hautkrebserfassung (operationalisiert durch die Vollständigkeit Melanom) genutzt werden. Die daraus abgeleitete Selektion der Landeskrebsregister-Daten (Poolbildung) ist eine wichtige Methode, um Einflüsse der zeitlich und regional variierenden Krebserfassung auf Inzidenztrends zu minimieren.
2. Unvollständige, fehlende Daten (in der Größenordnung von maximal 50 %) sollen mittels der Methode der multiplen Imputation ersetzt werden, z. B. fehlende Angaben bei den T-

Stadien, wenn davon ausgegangen werden kann, dass die MAR-Annahme erfüllt wird. So lassen sich bei Subgruppenanalysen zur Stadienverteilung oder zur Lokalisation Einflüsse von zeitlich variierenden fehlenden Angaben minimieren.

3. Statistisch unterlegte Trendanalysen, z.B. mittels Joinpoint-Analysen, sind ein geeignetes Instrument, um visuelle Eindrücke mit statistischen Berechnungen zu stützen.

In diesen Aspekten der Methodenentwicklung ist der Mehrwert gegenüber den gängigen Standards zu sehen. Sie sind bislang in den vorliegenden Evaluationsberichten gemäß § 35 Krebsfrüherkennungs-Richtlinie nicht berücksichtigt worden. Da die genannten Aspekte in Forschungsprojekten und wissenschaftlichen Publikationen heute quasi Standard sind, sollte die zukünftige Evaluation des HKS diese methodischen Aspekte aufgreifen.

Inhaltlich konnte bislang kein Rückgang der späten Tumorstadien beobachtet werden. Die beobachteten Trends können durch entgegenlaufende Trends der Grundinzidenz beeinflusst sein. Eine steigende Grundinzidenz könnte selbst bei Wirksamkeit des Screenings zu einem weiteren Anstieg der ungünstigen Stadien führen. Eine andere mögliche Alternative liegt darin, dass sich die Verschiebung der T-Stadien noch nicht realisieren konnte. Um dies beobachten zu können, müssen auch in den kommenden Jahren die altersstandardisierten Inzidenzraten abhängig vom T-Stadium betrachtet werden. Es ist nicht auszuschließen, dass das HKS z.B. durch zu niedrige Teilnehmeraten oder/und durch mangelhafte Qualität noch nicht zu den gewünschten Effekten geführt hat.

Da sich das HKS, unter der Prämisse Wirksamkeit und hohe Qualität, auf diese Parameter auswirken sollte, ist ein methodisch verbessertes Monitoring auf Basis von Krebsregisterdaten für eine künftige Evaluation des HKS weiterhin sinnvoll. Auch Änderungen im Screeningprozess, wie das Hereinnehmen der Auflicht-Mikroskopie, intensivierete Schulung der screenenden Ärzteschaft, Steigerung der Teilnehmeraten oder risiko-adaptierte Screening-Strategien, könnten ggf. mit den Registerdaten evaluiert werden.

7.2. Diskussion der Ergebnisse des AP 1.2

In AP 1.2 war das Ziel, Korrelationsanalysen zur Darlegung eines Zusammenhangs zwischen Teilnehmerate und epidemiologischen Parametern zu evaluieren und Methoden zu bewerten, die für die raum-zeitliche Analyse von Bedeutung sind. Die Daten des HKS sowie HK und der Mortalität weisen dabei Besonderheiten auf.

Zum einen liegen sie auf Ebene der Kreise und kreisfreien Städte und zum anderen über mehrere Jahre vor. Um die regionale Verteilung zu untersuchen, wurden die Daten zunächst kartographisch dargestellt. Für die Identifizierung signifikanter Regionen mit erhöhter oder verringerter Teilnehmerate, Diagnosehäufigkeit und Mortalität, sind raum-zeitliche Clusteranalysen durchgeführt worden. Um außerdem zu untersuchen, wie die Variablen miteinander assoziiert sind, wurden raum-zeitliche Regressionsanalysen durchgeführt. Durch die Abhängigkeit der Daten über Raum und Zeit, finden gewöhnliche Regressionsanalysen keine Anwendung mehr. Es muss auf statistische Werkzeuge zurückgegriffen werden, die diese Abhängigkeiten berücksichtigen.

Insbesondere bei der Mortalität konnte im Rahmen unserer Untersuchungen ein markantes räumliches Muster identifiziert werden, das nicht vollends erklärt werden kann, da auch keine vergleichbaren Studien herangezogen werden können. Die anschließenden raum-zeitlichen Regressionsanalysen konnten nicht eindeutig einen Zusammenhang zwischen Inanspruchnahme und Mortalität erklären. Die Ergebnisse zeigen lediglich bei einer getrennten Betrachtung der Abrechnungsziffern EBM01745 und EBM01746, adjustiert nach dem Durchschnittsalter in den Kreisen und kreisfreien Städten, einen signifikanten Einfluss von EBM01745. Weitere Modellierungen konnten keine Assoziationen zwischen Screeninginanspruchnahme und Mortalität aufzeigen.

Insbesondere ist die Interpretation der gezeigten Ergebnisse nicht ohne weitere Forschung in diesem Bereich möglich. Zusätzlich sei gesagt, dass durch den explorativen Charakter dieses AP 1.2 viele verschiedene Modelle aufgestellt worden sind, sodass eine Alphafehler-Kumulierung berücksichtigt werden muss. Eine Alphafehler-Kumulierung entsteht, wenn mehrere Tests an derselben Stichprobe durchgeführt werden, sodass die Wahrscheinlichkeit, eine Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen, erhöht wird.

Wenngleich die hier angewendeten Methoden keine eindeutigen Assoziationen zwischen dem HKS und der Mortalität aufzeigen konnten, eignen sie sich, um die Hautkrebsfrüherkennung unter besonderer Berücksichtigung raum-zeitlicher Variation zu evaluieren. Mit ihnen findet der raum-zeitliche Bezug in der Evaluation des HKS Einzug, was zuvor nicht Berücksichtigung gefunden hat. Dieser Umstand ist insofern von Bedeutung, da die raum-zeitliche Perspektive vertiefte Erkenntnisse zur Inanspruchnahme des HKS bietet. Für eindeutige Aussagen zur raum-zeitlichen Assoziation des Screenings zur Mortalität bedarf es aber noch weiterer Untersuchungen.

Eine Limitation dieses AP 1.2 ist, dass die Analysen nicht nach Altersgruppen und Geschlecht durchgeführt werden konnten, was insbesondere an datenschutzrechtlichen Gründen liegt. Eine Trennung hätte allerdings mit Hinblick auf die unterschiedliche Morbiditäts- und Mortalitätsrate in den Gruppen eine höhere Aussagekraft. Des Weiteren wurde ein möglicher zeitlicher Verzug nicht berücksichtigt. Das Hautkrebscreening wird nicht unmittelbar die Mortalitätsrate senken. Allerdings besteht auch hier noch Forschungsbedarf wie weitreichend der mittlere zeitliche Verzug ist, um diesen korrekt zu modellieren.

7.3. Diskussion der Ergebnisse des AP 2

Ziel des Arbeitspakets war es, mittels Routinedaten einer gesetzlichen Krankenkasse die Inanspruchnahme sowie das Zusammenwirken von HKS und Hautkrebsinzidenz bei Versicherten ab 35 Jahren in Deutschland abzubilden.

Die HKS-Teilnahmeraten sind mit den GKV-Daten gut zu ermitteln und waren mit denen aus der bisherigen Literatur vergleichbar [13, 26]. Frauen weisen eine marginal höhere Teilnahmequote auf. Dies gilt für eine Vielzahl von Vorsorgeuntersuchungen [29, 30].

Als mögliche Barriere der HKS-Inanspruchnahme konnten neben soziodemografischen und regionalen Unterschieden [13, 14, 31, 32] auch der Zugang zur medizinischen Versorgung, zum Beispiel durch die Ärztedichte und die Fahrtzeit der Patient:innen zur (fach-) ärztlichen Versorgung gezeigt werden [16, 33]. Dies spiegelt sich ebenfalls in der regionalen Verteilung der Teilnahmequoten stratifiziert nach Bundesland wider, mit einem leichten Nordwest- und Südost-Gefälle, welches ebenfalls bereits in vorangegangenen Studien beschrieben wurde [13, 32]. Die HKS-Teilnahmerate stratifiziert nach Alter ist risikokonform zum Hautkrebsgeschehen und mit vorhergehenden Studien vergleichbar [14, 29]. Frauen und Männer mittleren und höheren Alters weisen die höchsten Hautkrebsinzidenzen auf [23, 34, 35]. Auffallend ist, dass die HKS-Teilnahme in sehr hohem Alter sinkt, jedoch bleibt das erhöhte Hautkrebsrisiko weiterhin bestehen. Eine Institutionalisierung der Versicherten, wie der Eintritt in ein Pflegeheim, könnte Grund für den Rückgang der HKS-Teilnahmerate sein. Es ist wahrscheinlich, dass der hohe Grad an Multimorbidität bei Hochbetagten [36] eine Hautkrebsfrüherkennung in den Hintergrund treten lässt.

Bei knapp 60 % der Teilnehmer erfolgte das HKS bei Hausärzt:innen und bei knapp 50 % bei Dermatolog:innen. Die Werte sind nicht additiv, da pro HKS-Teilnehmenden mehr als ein HKS durchgeführt wurde. Die hohe HKS-Teilnahmequote bei Hausärzt:innen verdeutlicht deren wichtige Funktion als erste Ansprechpartner:innen und Koordinator:innen. Eine vergleichbare Sekundärdatenstudie zeigte etwas niedrigere Werte bei Hausärzt:innen mit ca. 50 % für das Jahr 2015 [13]. Dies kann unter anderem darauf zurückgeführt werden, dass die Facharztgruppeneinteilung in der genannten Studie von Augustin et al. (2020) auf den EBM-

Abrechnungsziffern (Dermatolog:in: 01745, Hausarzt:in: 01746) beruhten und nicht mithilfe der Arztidentifikationsnummer [37] zugeordnet wurde. Eine Sensitivitätsprüfung zeigte zudem, dass sich die EBM-Ziffern nicht zuverlässig den beiden Facharztgruppen zuordnen ließen. Übereinstimmend hiermit sind Zahlen aus dem BQS-Bericht, die belegen, dass 18,2 % der Screenings bei Hausarzt:innen außerhalb des Gesundheits-Check-Ups durchgeführt wurden [26]. Die Überweisungsquote von Hausarzt:in zu Dermatolog:in lag zwischen 2010 und 2015 bei 5,8 % und ist ebenfalls vergleichbar mit einer anderen Studie [38].

Bei 4,1 % der Versicherten mit einem HKS zwischen 2012 und 2015 wurde ein Tumor detektiert (Tumordetektionsrate I). Die Ergebnisse stimmen mit denen aus der Evaluation der Screeninguntersuchungen auf Hautkrebs gemäß Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses größtenteils überein [9]. In diesem lag der Anteil von biopsierten Personen unter allen Gescreenten bei 3,4 %. Im Modellprojekt SCREEN, welches das HKS in Schleswig-Holstein evaluierte, lag der Anteil bei 3,8 % [39]. Der Anteil lag bei Dermatolog:innen mit 8,1 % höher als bei Hausarzt:innen (1,1 %). Grund hierfür kann, im Fall eines Hautkrebsverdachts, eine Überweisung von Hausarzt:in an Dermatolog:in sein (§ 30 Abs. 2 KFE-RL), wo anschließend die Hautkrebsdiagnose gestellt wird. Auch möglich ist eine Selektion von Versicherten, die bei einem Hautkrebsverdacht, z. B. durch ein Selbstscreening, direkt eine/einen Dermatolog:in aufsuchen. Übereinstimmend hiermit konnten wir zeigen, dass ein HKS bei Versicherten mit einer HK-Diagnose zu 89,9 % von Dermatolog:innen durchgeführt wurde (Tumordetektionsrate II).

Bei 1,5 % der Versicherten trat innerhalb von acht Quartalen nach einem HKS ohne Befund eine inzidente HK-Diagnose (Intervallkarzinom) auf (0,1 % bei MM (C43) und In-situ-Melanom (D03)). Eine vorherige Analyse zur Effektivität des HKS im Jahr 2003 bis 2005 wies eine marginal niedrigere Intervallkarzinomrate für MM (C43, D03) von 0,07 % auf [22]. Der geringere Anteil in der SCREEN-Studie könnte darin begründet sein, dass die Prävalenz des MM kontinuierlich gestiegen ist [40, 41]. Die Einteilung nach Stadien verdeutlicht, dass kaum Intervallkarzinome in hohen Stadien auftraten. Dies deutet darauf hin, dass die Tumore neu gewachsen sind bzw. während des Screenings noch unauffällig waren und nicht, wie anzunehmen ist, im HKS unentdeckt bzw. übersehen blieben.

Mithilfe der Detektions- und Intervallkarzinomrate wurde die Programmsensitivität berechnet [42]. Hierzu wurden die auftretenden HK-Diagnosen zwischen 2012 und 2015 von Versicherten mit einem HKS zwischen 2012 und 2013 in Detektionen und Intervallkarzinome eingeteilt. Bei zwei Drittel der Versicherten mit einem HKS trat unmittelbar (innerhalb des HKS Quartals oder ein Quartal nachfolgend) eine HK-Diagnose (Tumordetektion) und bei einem Drittel eine HK-Diagnose innerhalb von acht Quartalen nach dem HKS auf (Intervallkarzinom). Die Programmsensitivität des HKS liegt bei 67,2 %. Sie ist geringer als beim Mammographiescreening mit 77,8 % [43]. Unsere Ergebnisse liegen knapp unter der durchschnittlichen Sensitivität von 72,1 % (66,7 %-83,5 %) in europäischen Screeningprogrammen [44].

Werden die Hautkrebsinzidenzen von Versicherten mit Intervallkarzinomen mit denen der Vergleichskohorte verglichen, so zeigt sich ein positiver Effekt des HKS. Es ist anzunehmen, dass bei 14,8 % der inzidenten Hautkrebsdiagnosen eine Vorverlegung der Diagnose durch ein HKS möglich sein könnte.

Die Analyse der krankheitsbezogenen Leistungen und vor allem deren Kosten ist eine wichtige Ergänzung zu der Analyse der Inanspruchnahme des HKS. Eine ähnliche Analyse mit den Daten einer anderen Krankenkasse haben Krensel et al. (2021) erstmals durchgeführt [47][60]. Hier wurden die Kosten von Versicherten mit einer inzidenten Hautkrebsdiagnose mit vorangegangenem HKS und ohne verglichen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass inzidente Hautkrebspatienten mit einem vorangegangenem HKS im Mittel 63,7 € höhere ambulante und 4,0 € niedrigere stationäre Kosten pro Kopf aufwiesen als diejenigen ohne HKS. Ebenfalls bei den Arzneimittelkosten zeigte das HKS einen positiven Effekt (160,0 € Ersparnis durch ein HKS). Die

Kosten beziehen sich auf das folgende Jahr nach der Diagnose. Unsere Analyse kann als eine detailliertere Fortführung der bereits bestehenden Kostenanalyse angesehen werden. Wir haben den Kostenansatz von Krensel et al. aufgegriffen und diesen um eine strengere Fassung von krankheitsbezogenen Kosten erweitert. Im ambulanten Bereich musste nicht nur eine gesicherte Hautkrebsdiagnose vorliegen, sondern es wurden relevante ambulante Prozeduren definiert und deren spezifische Kosten erfasst. Gleiches gilt für den Arzneimittelbereich. Krensel et al. beschreiben die Kosten aller verordneten Präparate, wobei wir uns auf ausgewählte und bei Diagnose häufig verschriebene Arzneimittel beschränken. Unsere Analyse kam zu dem Ergebnis, dass die ambulanten hautkrebsbezogenen Kosten bei den Inzidenten mit einem HKS um 8,8 € geringer, die stationären Kosten um 27,0 € geringer und die Arzneimittelkosten um 35,2 € geringer ausfielen, als bei denen ohne HKS.

Die Gesamtkosten nach einer MM-Diagnose waren bei Nicht-HKS-Teilnehmer:innen doppelt so hoch wie bei den Teilnehmer:innen (1.564,4 € vs. 833,0 €). Nach einer NMSC-Diagnose wiesen Nicht-HKS-Teilnehmer:innen ebenfalls höhere Kosten auf als die Teilnehmer:innen (402,3 € vs. 360,4 €). Die vorliegende Kostenanalyse gibt einen ersten Eindruck über das Inanspruchnahmeverhalten gegenüber hautkrebsbezogenen Leistungen und deren Kosten nach einer inzidenten Hautkrebsdiagnose. Für weiterführende ökonomische Analysen müssen die Screeningkosten auch von Versicherten ohne Hautkrebsdiagnose mitberücksichtigt werden.

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen, wie wichtig Dermatolog:innen im Screeningprozess sind. Damit einher geht die Tatsache, dass eine Durchführung aller HKS ausschließlich bei Dermatolog:innen strukturell nicht möglich ist und zukünftig vermehrt auf die spezifischere Schulung von Hausärzt:innen, die Unterstützung durch Teledermatologie und den Ausbau von AI-gestützten Techniken, z. B. zum Selbstscreening, oder auf risikoadaptiertes Screening gesetzt werden muss. GKV-Daten weisen als eine Stärke eine große zahlenmäßige Bedeutung auf, da etwa 90 % der deutschen Bevölkerung gesetzlich krankenversichert sind. Des Weiteren liegt der wissenschaftliche Mehrwert im Populationsbezug sowie bei der sektorenübergreifenden und längsschnittlichen Verfügbarkeit der Daten. Dennoch handelt es sich im Sinne einer Limitation um Abrechnungsdaten, die nicht zu Forschungszwecken erhoben wurden. Aus diesem Grund lässt sich nur das Versorgungsgeschehen von Versicherten abbilden, welche das Gesundheitssystem auch in Anspruch genommen haben. Die realen Erkrankungsraten übersteigen deshalb möglicherweise die in den Datenanalysen ermittelten. Faktoren wie der sozioökonomische Status, klinische Parameter oder das individuelle Gesundheitsverhalten lassen sich nicht anhand von GKV-Daten abbilden und verursachen möglicherweise Vergleichsgruppenunterschiede.

7.4. Diskussion der Ergebnisse des AP 3

Eine Mikrosimulation zum Hautkrebscreening ist für das maligne Melanom der Haut und das Plattenepithelkarzinom der Haut machbar und führt zu realistischen und interpretierbaren Ergebnissen. Für das Basalzellkarzinom ist eine Simulation zwar technisch machbar, ist aber auf Grund der eingeschränkten Datenlage nur bedingt interpretierbar. Die Erweiterung und Ausgestaltung einer Mikrosimulation auf fast beliebige Screening-Szenarien ist möglich, inklusive Betrachtung vieler möglicher Zielgrößen und Einflussfaktoren. Mit zunehmender Modellkomplexität müssen immer mehr Annahmen getroffen werden, zu denen es nur ungenaue oder keine publizierten Informationen gibt. Der Einfluss dieser Annahmen sollte mit Sensitivitätsanalysen abgeschätzt werden.

Bei jeder erneuten Anwendung eines Simulationsmodells sollte nach neuer Evidenz für Parameter-Inputwerte recherchiert werden, insbesondere für Parameterwerte mit schwacher oder unzureichender Evidenz. Dem beschränkenden Faktor „Rechenaufwand“ muss mit optimierter Programmierung und/oder erweiterter Rechenleistung begegnet werden.

Mikrosimulationen bieten durch die Kombination von Wissen aus verschiedensten Quellen einen Mehrwert zu experimentellen und Beobachtungsstudien, wenn Outcomes verschiedener Screeningszenarien abgeschätzt werden sollen.

Eine Mikrosimulation wie sie im Rahmen dieses Projekts entwickelt wurde, ist geeignet, um einen Erwartungshorizont für die Effekte des HKS zu erstellen und die Auswirkungen verschiedener Modifikationen abschätzen zu können. Es ist offensichtlich, dass die Vielzahl an Möglichkeiten für die weitere Ausgestaltung bzw. Weiterentwicklung eines Screenings (unterschiedliche Screeningintervalle, unterschiedliche Risikogruppen, Altersklassen etc.) nicht alle in einzelnen Studien erprobt werden können. Mit Simulationsmodellen können beliebige Szenarien durchgespielt werden um letztendlich vielsprechende Bedingungen zu identifizieren, die anschließend in Modellprojekten überprüft werden sollten.

In den von uns ausgewählten Modellen zeigt sich beispielsweise, dass eine Verlängerung des Screeningintervalls auf drei Jahre bei Steigerung der Teilnehmerate bessere Ergebnisse hinsichtlich Mortalitätsreduktion und Kosten erwarten lässt als das aktuell durchgeführte HKS. Dies könnte Basis für ein Modellprojekt mit Interventionen zur Steigerung der Teilnahme am HKS bei verlängertem Screeningintervall sein.

Eine Stärke des Simulationsmodells ist die Eigenschaft, dass im Szenario ohne Hautkrebscreening die Inzidenz und Mortalität über den gesamten Zeitraum unverändert bleibt. Durch den Ausschluss verschiedener Störgrößen vergleicht das Modell ausschließlich Unterschiede im Krebsgeschehen, die durch verschiedene Interventionen verursacht werden, was in der Realität nicht möglich ist. In Beobachtungsstudien ist es daher schwieriger, kausale Effekte des Screenings zu identifizieren.

Dennoch gibt es einige Limitationen: Das bisherige Modell unterschätzt die Kosten an verschiedenen Stellen. Rezidive wurden aufgrund mangelnder Daten nicht implementiert. Die Krebsregister erfassen nur primäre Tumorerkrankungen, so dass Parameter wie das Alter bei Rezidivdiagnose im Zusammenspiel mit dem Alter bei Erstdiagnose fehlen. Bei jeder Person entsteht maximal ein Tumor je Entität und nach einer Hautkrebsdiagnose ist diese Person vom Screening ausgeschlossen. Dadurch fallen die entsprechenden Abklärungs- und Behandlungskosten weg. Auch an anderen Stellen kann es sein, dass die Kosten überschätzt werden: Lymphknoten- und Fernmetastasen werden auch aufgrund einer fehlenden Datenlage und mangelnder Datenqualität nicht simuliert. In den Nachsorgekosten unterscheiden sich die verschiedenen UICC-Stadien jedoch deutlich. Die Übertragung der T-Stadien auf UICC-Stadien überschätzt die Schwere der Behandlung vermutlich meistens.

Insgesamt konnten in diesem Arbeitspaket für die Kosten nur begrenzt reale Inputdaten akquiriert werden. Für eine valide Kostenbetrachtung sollten der Zeitpunkt bzw. die Dauer der Behandlung (vor der Nachsorge; falls länger als ein Jahr) sowie Zusatzkosten durch neue Therapien einbezogen werden.

Durch die Unterschätzung der Überdiagnosen werden außerdem Werte wie der positive und negative prädiktive Wert des Screenings beeinflusst. Es gäbe mehr Fälle, wodurch der positive prädiktive Wert steigen würde, und der negative prädiktive Wert würde gleichzeitig sinken.

Eine Problematik ergibt sich dadurch, dass das HKS mit der Gesundheitsuntersuchung Check-Up 35 gemeinsam durchgeführt werden kann und dies einen Einfluss auf die Kosten des Screenings hat. Die Gesundheitsuntersuchung wird, anders als zur Einführung des HKS, nur noch dreijährlich von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Damit hat die Anspruchsberechtigung einen anderen Rhythmus als das HKS, wodurch entweder der Anteil ohne Check-Up 35 oder direkt bei Dermatolog:innen zunimmt oder die Teilnehmerate insgesamt abnimmt. Sobald solche Entwicklungen absehbar sind, besteht die Möglichkeit, diese mit der Mikrosimulation entsprechend abzubilden.

8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Aus dem Projekt lassen sich folgende Empfehlungen ableiten, wie die erzielten Ergebnisse weiterverwendet werden sollten:

Allgemeine Empfehlungen:

- Die Evaluation des HKS soll sich auf eine breite Datenbasis stützen und unterschiedliche Methoden anwenden.
- Bei der Interpretation der Ergebnisse sollen die Limitationen, die sich aus den verwendeten Daten und der angewandten Methode ergeben, beachtet werden.
- Bei der Analyse des Hautkrebsgeschehens (Morbidität, Mortalität, Früherkennung) sollte die räumliche Perspektive Berücksichtigung finden.
- Die Berücksichtigung einer räumlichen Perspektive im Rahmen der Evaluation des HKS beinhaltet wichtige Informationen (z.B. Identifizierung von Regionen mit geringer Inanspruchnahme des HKS) aus denen sich eine Optimierung (Implementierung spezifischer lokaler Maßnahmen) des HKS ableiten lässt.
- Darüber hinaus lassen sich mögliche regionsspezifische Zusammenhänge zwischen der Hautkrebshäufigkeit und der Inanspruchnahme des HKS aufzeigen.
- Es wird empfohlen kartographische Methoden der Visualisierung als Mittel der Kommunikation verstärkt anzuwenden.

Spezielle Empfehlungen:

- Daten der Krebsregister
 - Die Nutzung von Krebsregisterdaten sollte fester Bestandteil der Evaluation des HKS sein
 - Verzerrungen aufgrund mangelnder Vollzähligkeit und Vollständigkeit der Krebsregisterdaten sollten durch geeignete Methoden reduziert werden.
- Sekundärdaten
 - Die Analyse von Sekundärdaten (ambulante Abrechnungsdaten, Krankenkassendaten) sollte fester Bestandteil der Evaluation des HKS sein.
- Ambulante Abrechnungsdaten
 - Bei der Verwendung regionsspezifischer GKV-Daten sind Verzerrungen je nach Aggregationsebene aufgrund geringer Fallzahlen nicht auszuschließen und sollten bei der Interpretation berücksichtigt werden.
 - Je nach räumlicher Aggregationsebene (z.B. Kreise und kreisfreie Städte) spiegeln sich seltene Ereignisse in einer geringen Fallzahl wider. Dies kann zu verzerrten Ergebnissen führen. Bei der Interpretation ist entsprechend darauf hinzuweisen.
 - Bei der räumlichen Analyse korrelativer Zusammenhänge ist ein ökologischer Fehlschluss nicht auszuschließen und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.
Ein ökologischer Fehlschluss liegt vor, wenn Zusammenhänge, die auf der Bevölkerungsebene beobachtet werden, unreflektiert als Summe von Effekten individueller Interventionen aufgefasst werden. Dabei bliebe unberücksichtigt, dass der Nutzen eines Screeningprogramms auf der Populationsebene auch auf einer gesteigerten Awareness für die Erkrankung beruhen kann, die von der Inanspruchnahme ärztlicher Screeninguntersuchungen prinzipiell unabhängig ist.

- GKV-Daten
 - Krankenkassendaten liefern Informationen über das HKS- und Hautkrebsgeschehen in Deutschland und haben durch den großen Populationsbezug kaum eine Selektion. Durch die sektorenübergreifende und längsschnittliche Verfügbarkeit der Daten bieten sie einen großen wissenschaftlichen Mehrwert. Bei der Verwendung müssen jedoch folgende Limitationen berücksichtigt werden:
 - Die Abrechnungsdaten wurden nicht zu Forschungszwecken erhoben und bilden nur Versicherte ab, die auch das Gesundheitssystem in Anspruch genommen haben.
 - GKV-Daten verfügen nicht über klinische (u. a. Stadieneinteilung) oder sozio-ökonomische Daten, welche detailliertere Identifizierungen von Diagnosen oder Versicherten erlauben. Daher wäre in zukünftigen Evaluationen ein Datenlinkage mit Primärdaten (z. B. histopathologische Behandlungsdaten) sinnvoll.

- Mikrosimulationen:
 - Bei Entscheidungen über evtl. Modifikationen des HKS sollen Mikrosimulationen eingesetzt werden.
 - Bei Abschätzung des theoretischen Potenzials des HKS können Mikrosimulationen eingesetzt werden.
 - Werden Mikrosimulation eingesetzt, soll regelmäßig recherchiert werden, ob es zu verwendeten Input-Daten neue Publikationen gibt.

9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

1. Joachim Hübner, Hannah Baltus, Nora Eisemann, Laura Schumann, Jobst Augustin, Kristina Hagenström, Sandra Wolf, Claudia Garbe, Matthias Augustin, Alexander Katalinic. Evaluation des Hautkrebscreenings mit Krebsregisterdaten – Herausforderungen, Lösungen und aktuelle Trends. Geplante Einreichung in JDDG Sonderheft.

2. Sandra Wolf, Matthias Augustin, Kristina Hagenström, Claudia Garbe, Hannah Baltus, Joachim Hübner, Alexander Katalinic, Jobst Augustin. Evaluation der Hautkrebsfrüherkennung in Deutschland – Raum-zeitliche Assoziationen zwischen Hautkrebsfrüherkennung und Hautkrebsmortalität auf Grundlage ambulanter Abrechnungsdaten. Geplante Einreichung in JDDG Sonderheft.

3. Claudia Garbe, Jobst Augustin, Matthias Augustin, Hannah Baltus, Nora Eisemann, Joachim Hübner, Alexander Katalinic, Sandra Wolf, Kristina Hagenström. Evaluation der Hautkrebsfrüherkennung in Deutschland - Teilnahme, Tumordetektion und Intervallkarzinome auf Grundlage von GKV-Daten. Geplante Einreichung in JDDG Sonderheft.

4. Hannah Baltus, Joachim Hübner, Claudia Garbe, Kristina Hagenström, Sandra Wolf, Jobst Augustin, Matthias Augustin, Alexander Katalinic, Nora Eisemann. Vorhergesagte und beobachtete Inzidenz, Mortalität und Kosten von Hautkrebs in Deutschland im Zeitverlauf – eine Mikrosimulationsanalyse der Hautkrebsvorsorge. Geplante Einreichung in JDDG Sonderheft.

5. Claudia Garbe, Jobst Augustin, Hannah Baltus, Nora Eisemann, Kristina Hagenström, Joachim Hübner, Alexander Katalinic, Sandra Wolf, Matthias Augustin. Evaluation der Hautkrebsfrüherkennung in Deutschland - Inanspruchnahme und Krankheitskosten

hautkrebsbezogener Leistungen von Screeningteilnehmern vs. Nichtteilnehmern. Geplante Einreichung in JEADV.

10. Literaturverzeichnis

1. BQS Institut für Qualität und Patientensicherheit GmbH, *Evaluation der Screeninguntersuchungen auf Hautkrebs gemäß Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses. Abschlussbericht der Jahre 2014-2018*. 2020.
2. Katalinic, A. *Update - Zahlen zu Hautkrebs in Deutschland*. 2021 [cited 01.02.2022]; Available from: https://www.krebsregister-sh.de/wp-content/uploads/2021/05/Zahlen_Hautkrebs_2021.pdf.
3. Breitbart, E.W., et al., *Systematic skin cancer screening in Northern Germany*. J Am Acad Dermatol, 2012. **66**(2): p. 201-11.
4. Katalinic, A., et al., *Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening*. Cancer, 2012. **118**(21): p. 5395-402.
5. Hübner, J., et al., *Association between risk factors and detection of cutaneous melanoma in the setting of a population-based skin cancer screening*. European Journal of Cancer Prevention, 2017.
6. Wernli, K.J., et al., *Screening for Skin Cancer in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force*. JAMA, 2016. **316**(4): p. 436-47.
7. Brunssen, A., et al., *Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: A systematic review*. J Am Acad Dermatol, 2017. **76**(1): p. 129-139 e10.
8. Katalinic, A., N. Eisemann, and A. Waldmann, *Skin Cancer Screening in Germany. Documenting Melanoma Incidence and Mortality From 2008 to 2013*. Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(38): p. 629-34.
9. BQS Institut für Qualität und Patientensicherheit GmbH, *Evaluation der Screeninguntersuchungen auf Hautkrebs gemäß Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses. Abschlussbericht 2009-2010*. 2015.
10. Gaulin, C., D.F. Sebaratnam, and P. Fernandez-Penas, *Quality of life in non-melanoma skin cancer*. Australas J Dermatol, 2015. **56**(1): p. 70-6.
11. Schlesinger-Raab, A., et al., *Quality of life in localised malignant melanoma*. Ann Oncol, 2010. **21**(12): p. 2428-2435.
12. Holleccek, B. and H. Brenner, *Reduction of population-based cancer survival estimates by trace back of death certificate notifications: An empirical illustration*. European Journal of Cancer 2011.
13. Augustin, J., et al., *Regional variations in the use of statutory skin cancer screenings in Germany: population-based spatial multisource analysis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020. **34**(8): p. 1736-1743.
14. Augustin, J., et al., *Epidemiology of skin cancer in the German population: impact of socioeconomic and geographic factors*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018. **32**(11): p. 1906-1913.
15. Ibanez, B., et al., *Is there much variation in variation? Revisiting statistics of small area variation in health services research*. BMC Health Serv Res, 2009. **9**: p. 60.

16. Andrees, V., et al., *Regional variations and prevalence of psoriasis in Germany from 2010 to 2017: a cross-sectional, spatio-epidemiological study on ambulatory claims data*. *BMJ Open*, 2021. **11**(11): p. e047806.
17. Augustin, J., et al., *Gute Kartographische Praxis im Gesundheitswesen (GKPiG)*. Vol. 32. 2017, Leibniz-Institut für Länderkunde e.V. (IfL). 36.
18. Besag, J., J. York, and A. Mollié, *Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics*. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*, 1991. **43**(1): p. 1-20.
19. R Development Core Team, *R: A language and environment for statistical computing*. 2020, R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria.
20. Kulldorff, M., *SaTScan 9.6*. 2018: Boston, MA: Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care.
21. Leroux, B.G., X. Lei, and N. Breslow. *Estimation of Disease Rates in Small Areas: A new Mixed Model for Spatial Dependence*. 2000. New York, NY: Springer New York.
22. Hübner, J., et al., *Interval cancers after skin cancer screening: incidence, tumour characteristics and risk factors for cutaneous melanoma*. *Br J Cancer*, 2017. **116**(2): p. 253-259.
23. Krensel, M., et al., *Estimating prevalence and incidence of skin cancer in Germany*. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2019. **17**(12): p. 1239-1249.
24. Eisemann, N., et al., *Development of a microsimulation of melanoma mortality for evaluating the effectiveness of population-based skin cancer screening*. *Med Decis Making* 2015. **35**(2): p. 243-54.
25. Statistisches Bundesamt. *Sterbetafel*. 2019; Available from: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00096635.
26. BQS Institut für Qualität und Patientensicherheit GmbH, *Evaluation der Screeninguntersuchungen auf Hautkrebs gemäß Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses. Abschlussbericht der Jahre 2011-2013*. 2016.
27. Greinert, R., et al., *European Code against Cancer 4th Edition: Ultraviolet radiation and cancer*. *Cancer Epidemiol*, 2015. **39 Suppl 1**: p. S75-83.
28. Leitlinienprogramm Onkologie, *S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut*. 2020.
29. Grobe, T.G., G. Heller, and J. Szecsenyi, *BARMER GEK Arztreport 2014*, in *Schwerpunkt: Hautkrebs*. 2014, Asgard-Verl.-Service: Siegburg.
30. Hoebel, J., M. Richter, and T. Lampert, *Social status and participation in health checks in men and women in Germany: results from the German Health Update (GEDA), 2009 and 2010*. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. **110**(41): p. 679-85.
31. Augustin, M. and G. Glaeske, *Hautkrebsreport 2019*. 2019, Techniker Krankenkasse: Hamburg.
32. Vogt, V., M. Siegel, and L. Sundmacher, *Examining regional variation in the use of cancer screening in Germany*. *Soc Sci Med*, 2014. **110**: p. 74-80.
33. Schang, L., T. Kopetsch, and L. Sundmacher, *Zurückgelegte Wegzeiten in der ambulanten ärztlichen Versorgung in Deutschland*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2017. **60**(12): p. 1383-1392.
34. Robert Koch-Institut and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., *Krebs in Deutschland 2015/2016*. 2019.
35. Pritzkeleit, R., et al., *Krebs in Schleswig-Holstein - Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014*. Vol. 11. 2017, Lübeck: Infinite Science Publishing.

36. Schafer, I., et al., *Multimorbidity patterns in the elderly: a new approach of disease clustering identifies complex interrelations between chronic conditions*. PLoS One, 2010. **5**(12): p. e15941.
37. Swart, E., *Health Care Utilization Research using Secondary Data*, in *Health Care Utilization in Germany: Theory, Methodology, and Results*, C. Janssen, E. Swart, and T. von Lengerke, Editors. 2014, Springer New York: New York, NY. p. 63-86.
38. Krensel, M., et al., *Vergleich der Patientenfunde bei der Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs - eine Sekundärdatenanalyse*. J Dtsch Dermatol Ges, 2021. **19**(3): p. 389-399.
39. 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.
40. Anders, M.P., et al., *Nationwide skin cancer screening in Germany: Evaluation of the training program*. Int J Dermatol, 2017. **56**(10): p. 1046-1051.
41. Hübner, J., et al., *Hautkrebsscreening in Deutschland: Bilanz nach zehn Jahren*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2018. **61**(12): p. 1536-1543.
42. Perry, N., et al., *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition*. 2006, European Communities.
43. !!! INVALID CITATION !!! [29].
44. !!! INVALID CITATION !!! [30].
45. Heidinger, O., et al., *The incidence of interval cancers in the German mammography screening program: results from the population-based cancer registry in North Rhine-Westphalia*. Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(46): p. 781-7.
46. Tornberg, S., et al., *A pooled analysis of interval cancer rates in six European countries*. Eur J Cancer Prev, 2010. **19**(2): p. 87-93.
47. Krensel, M., et al., *Costs of routine skin cancer screening in Germany: a claims data analysis*. Clin Exp Dermatol, 2021. **46**(5): p. 842-850.
48. Garcia, D., R.E. Eilers, and S.B. Jiang, *Recurrence Rate of Melanoma in Situ when Treated with Serial Disk Staged Excision: A Case Series*. Journal of clinical and investigative dermatology, 2017. **5**(1): p. 10.13188/2373-1044.1000037.
49. Westers-Attema, A., et al., *Bowen's disease: A six-year retrospective study of treatment with emphasis on resection margins*. Acta Derm Venereol, 2014. **94**(4): p. 431-5.
50. Kay, K., et al., *Estimation of Solid Tumor Doubling Times from Progression-Free Survival Plots Using a Novel Statistical Approach*. AAPS J, 2019. **21**(2): p. 27.
51. Lin, M.J., et al., *An objective measure of growth rate using partial biopsy specimens of melanomas that were initially misdiagnosed*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014. **71**(4): p. 691-697.
52. Laxmi, C.K.M., *A Clinopathological Evaluation and Management of Cutaneous Malignancies*, in *Department of surgery, Madurai Medical College, Madurai*. 2008, Tamilnadu DR.M.G.R. Medical university.
53. Canueto, J., et al., *Rapid growth rate is associated with poor prognosis in cutaneous squamous cell carcinoma*. Clin Exp Dermatol, 2018. **43**(8): p. 876-882.
54. Betti, R., et al., *Growth rate of different basal cell carcinoma subtypes*. Eur J Dermatol, 2017. **27**(5): p. 544-545.
55. Kassenärztliche Bundesvereinigung, *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); 1. Quartal 2021*. 2021.

56. Leitlinienprogramm Onkologie, *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms*. 2020.
57. Leitlinienprogramm Onkologie, *S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs*. 2014.
58. Kühne, J. *Heller Hautkrebs – eine unterschätzte Erkrankung?* 2018 30.08.2018 [cited 2021 17.08.2021]; Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/heller-hautkrebs-eine-unterschaetzte-erkrankung.html>.
59. Lang, B.M., et al., *S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut*. 2018.
60. Suppa, M., et al., *Prevalence and determinants of sunbed use in thirty European countries: data from the Euromelanoma skin cancer prevention campaign*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2019. **33**(S2): p. 13-27.
61. Hübner, J., et al., *Association between risk factors and detection of cutaneous melanoma in the setting of a population-based skin cancer screening*. Eur J Cancer Prev, 2018. **27**(6): p. 563-569.
62. Koster, B., et al., *Prevalence of sunburn and sun-related behaviour in the Danish population: a cross-sectional study*. Scand J Public Health, 2010. **38**(5): p. 548-52.
63. 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.
64. 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.
65. Xu, L.Y. and J. Koo, *Predictive value of phenotypic variables for skin cancer: Risk assessment beyond skin typing*. International Journal of Dermatology, 2006. **45**(11): p. 1275-1283.

11. Anhang

Anhang 1: Methoden AP 1.1

Anhang 2: Methoden AP 2

Anhang 3: Methoden AP 3

Anhang 4: Ergebnisse AP 1.1

Anhang 5: Ergebnisse AP 3

12. Anlagen

Anlage 1 – Detailergebnisse AP 1.2

Anlage 2 – Detailergebnisse AP 2

Anhang 1: Methoden AP 1.1

Tabelle 9 Imputationsvariablen für fehlende Angaben beim Melanom, AP 1.1

Variable	Prädiktionemethode
Geschlecht	-
Kreis	-
Bundesland	-
Art der Diagnosesicherung	Aus übrigen Werten gezogen
TNM-Auflage	-
Histologiecode	-
ICDO3	Polytome logistische Regression
Behandlung ja/nein Verschiedene Methoden	Aus übrigen Werten gezogen
Tod (ja/nein)	-
T-Stadium	Predictive mean matching
N-Stadium	Predictive mean matching
M-Stadium	Predictive mean matching
Diagnosealter	-
Diagnosejahr	-
Überleben in Tagen	Lineare Regression, mindestens bis Ende 2016
Tod durch C43 (ja/nein)	Logistische Regression
Tod durch C44 (ja/nein)	Logistische Regression

Anhang 2: Methoden AP 2

Tabelle 10: GOP-Ziffern hautkrebsbezogener Leistungen, AP2

GOP	Bezeichnung
Grundpauschalen	
10211	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr
10212	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres
10220	Zuschlag für die hautärztliche Grundversorgung
10222	Zuschlag zur GOP 10220
06212	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres
07212	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres
09212	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres
01600	Ärztlicher Bericht über das Ergebnis einer Patientenuntersuchung
24211	Konsiliarpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr
24212	Konsiliarpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres
01414	Visite auf der Belegstation
01621	Krankheitsbericht
02100	Infusion
01510	Ambulante Betreuung 2h
01511	Ambulante Betreuung 4h
Onkologische Behandlung	
10345	Zusatzpauschale Onkologie
13492	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres
13491	Grundpauschale 6.- 59. Lebensjahr
86512	Kostenpauschale gemäß Anhang 2 der "Onkologie-Vereinbarung"
08345	Zusatzpauschale Onkologie
07345	Zusatzpauschale Onkologie
26315	Zusatzpauschale Onkologie
25211	Konsiliarpauschale bei bösartiger Erkrankung
Palliative Behandlung	
01425	Erstverordnung der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung
01426	Folgeverordnung zur Fortführung der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung
03370	Palliativmedizinische Ersterhebung des Patientenstatus inkl. Behandlungsplan
03371	Zuschlag zu der Versichertenpauschale 03000 für die palliativmedizinische Betreuung des Patienten in der Arztpraxis

GOP	Bezeichnung
03372	Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 01410 oder 01413 für die palliativmedizinische Betreuung in der Häuslichkeit
03373	Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 01411, 01412 oder 01415 für die palliativmedizinische Betreuung in der Häuslichkeit
Labordiagnostik	
11320	Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation mittels Hybridisierung mit einer mutationssequenzspezifischen Sonde
11322	Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation mittels Sequenzierung menschlicher DNA nach der Kettenabbruchmethode nach Sanger
19310	Histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials
19312	Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 19310, 19315, 19318 und 19319 für die Anwendung von Sonderverfahren
19313	Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 19310 und 19315
19314	Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 19310, Einbettung in Kunststoff
19315	Histopathologische Untersuchung Hautkrebs-Screening
19320	Histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials unter Anwendung eines immunchemischen Sonderverfahrens
19321	Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren
19330	Zytologische Untersuchung eines Materials mit DNA-Bestimmung
19331	Zytologische Untersuchung zur Diagnostik der hormonellen Funktion
32324	Carcinoembryonales Antigen (CEA)
32075	Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten, auch mittels trägergebundener (vorportionierter) Reagenzien, gilt für die Gebührenordnungspositionen 32056 bis 32079 und 32081 bis 32087, LDH
19404	Aufarbeitung einer Gewebe- oder Organprobe
19332	Identifizierung von Zell- oder Gewebsstrukturen an morphologischem Untersuchungsgut
Postoperative Überwachung	
31502	Postoperative Überwachung 2
31503	Postoperative Überwachung 3
31504	Postoperative Überwachung 4
31601	Postoperative Behandlung I/1a
31602	Postoperative Behandlung I/1b
31608	Postoperative Behandlung Chirurgie I/2a
31609	Postoperative Behandlung Chirurgie I/2b
31610	Postoperative Behandlung Chirurgie I/3a
31611	Postoperative Behandlung Chirurgie I/3b

GOP	Bezeichnung
31659	Postoperative Behandlung Hals-Nasen-Ohren VI/2b
Wundbehandlung	
07340	Behandlung sekundär heilender Wunde(n)
10330	Komplex Wundbehandlung
02310	Behandlungskomplex einer/von sekundär heilenden Wunde(n)
Bildgebende Verfahren	
33080	Sonographie von Teilen der Haut und/oder Subkutis und/oder der subkutanen Lymphknoten
34410	MRT-Untersuchung des Neurocraniums
40502	Tc-99m-Phosphonaten (Knochen/Skelett)
34452	Weitere Sequenzen nach Kontrastmitteleinbringung
17311	Ganzkörperzintigraphie
17312	Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 17311 für die Verwendung eines Ganzkörperzusatzes
34440	MRT-Untersuchung des Oberbauchs
34341	CT-Untersuchung des gesamten Abdomens
34330	CT-Untersuchung des Thorax
33081	Sonographie weiterer Organe oder Organteile
34322	CT-Untersuchung der Halsweichteile
34360	CT- gestützte Bestrahlungsplanung
33075	Zuschlag Farbduplex
34441	MRT-Untersuchung des Abdomens
34442	MRT-Untersuchung des Beckens
34422	MRT-Untersuchung der Halsweichteile
Zytostatische Therapie und Bestrahlung	
25342	Bestrahlungsplanung III
25321	Bestrahlung mit Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen
32012	Tumorerkrankung unter parenteraler tumorspezifischer Behandlung oder progrediente Malignome unter Palliativbehandlung
32019	Erkrankungen unter systemischer Zytostatika-Therapie und/oder Strahlentherapie
40840	Kostenpauschale zur Gebührenordnungsposition 25320 oder 25321

Tabelle 11: ATC-Kodierung der Hautkrebsmedikation, AP2

Gruppe	ATC-Kode	Wirkstoff	
Antianämika	B03XA01	Erythropoietin	
	B03AA01	Eisen(II)glycinsulfat	
	B03AA02	Eisen(II)fumarat	
	B03AA03	Eisen(II)gluconat	
	B03AA04	Eisen(II)carbonat	
	B03AA05	Eisen(II)chlorid	
	B03AA06	Eisen(II)succinat	
	B03AA07	Eisen(II)sulfat	
	B03AA08	Eisen(II)tartrat	
	B03AA09	Eisen(II)aspartat	
	B03AA10	Eisen(II)ascorbat	
	B03AA11	Eisen(II)iodat	
	B03AA12	Ammoniumeisen(II)sulfat	
	B03AA13	Eisen(II)polystyrol-sulfonat	
	B03AA20	Kombinationen	
	B03AA50	Kombinationen von II-und III-wertigem Eisen	
	B03AC01	Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex	
	B03AC02	Eisen(III)oxid-Saccharose-Komplex	
	B03AC03	Eisen(III)sorbit-Zitronensäure-Komplex	
	B03AC05	Eisen(III)sorbit-Gluconsäure-Komplex	
	B03AC06	Eisen(III)hydroxid-Dextran-Komplex	
	B03AC07	Eisen(III)natrium-Gluconat-Komplex	
	B05AX01	Erythrozyten	
	B05AX41	Erythrozyten ohne Pharmazentralnummer	
	B05AX02	Thrombozyten	
	B05AX42	Thrombozyten ohne Pharmazentralnummer	
	Antibiotika	J01MA02	Ciprofloxacin
		J01MA12	Levofloxacin
		J01CR22	Amoxicillin und Clavulansäure
		J01DH51	Imipenem und Enzym-Inhibitoren
J01DH02		Meropenem	
J01CR25		Piperacillin und Tazobactam	
J01DD02		Ceftazidim	
J01DE01		Cefepim	

Gruppe	ATC-Kode	Wirkstoff
	A07AA09	Vancomycin
	J01XA01	Vancomycin
Antiemetika	A04AA01	Ondansetron
	A04AA02	Granisetron
	A04AA03	Tropisetron
	A04AA04	Dolasetron
	A04AA05	Palonosetron
	A04AA55	Palonosetron, Kombinationen
	A04AD10	Dronabinol
	A04AD12	Aprepitant, Fosaprepitant
	A04AD12	Aprepitant, Fosaprepitant
	A03FA01	Metoclopramid
	A03FA51	Metoclopramid, Kombinationen
Antiöstrogene	L02BA01	Tamoxifen
	L03AX23	Levamisol
	L01CH01	Mistelkraut
	L01CP01	Mistelkraut
Chemotherapie	L01AB02	Treosulfan
	L01AD01	Carmustin
	L01AD02	Lomustin
	L01AD05	Fotemustin
	L01AX03	Temozolomid
	L01AX04	Dacarbazin
	L01BC02	Fluorouracil
	L01BC05	Gemcitabin
	L01BC52	Fluorouracil, Kombinationen
	L01CA02	Vincristin
	L01CA03	Vindesin
	L01CD01	Paclitaxel
	L01CD02	Docetaxel
	L01DC01	Bleomycin
	L01DC01	Bleomycin
	L01DC03	Mitomycin
	L01XA01	Cisplatin
	L01XA02	Carboplatin
	L01XX05	Hydroxycarbamid
	L01XX25	Bexaroten

Gruppe	ATC-Kode	Wirkstoff
	L01XX43	Vismodegib
	L01XX48	Odomzo
	D06BB10	Imiquimod
	L01AA03	Melphalan
Cortison	H02AB02	Dexamethason
	H02BX02	Dexamethason, Kombinationen
Immuntherapie	L01XC06	Cetuximab
	L01XE38	Cobimetinib
	L01XC11	Ipilimumab
	L01XC17	Nivolumab
	L01XC18	Pembrolizumab
	L01XE01	Imatinib
	L01XE04	Sunitinib
	L01XE05	Sorafenib
	L01XE06	Dasatinib
	L01XE07	Lapatinib
	L01XE08	Nilotinib
	L01XE11	Pazopanib
	L01XE15	Vemurafenib
	L01XE23	Dabrafenib
	L01XE25	Trametinib
	L01XE41	Binimetinib
	L01XE46	Encorafenib
	L01XX51	Talimogen laherparepvec
	L04AX02	Thalidomid
	L03AC01	Aldesleukin
	L03AC02	Oprelvekin
Interferon	L03AB01	Interferon alfa, natürlich
	L03AB02	Interferon beta, natürlich
	L03AB03	Interferon gamma
	L03AB04	Interferon alfa-2a
	L03AB05	Interferon alfa-2b
	L03AB06	Interferon alfa-n1
	L03AB07	Interferon beta-1a
	L03AB08	Interferon beta-1b
	L03AB09	Interferon alfacon-1
	L03AB10	Peginterferon alfa-2b

Gruppe	ATC-Kode	Wirkstoff
	L03AB11	Peginterferon alfa-2a
	L03AB12	Albinterferon alfa-2b
	L03AB13	Peginterferon beta-1a
	L03AB14	Cepeginterferon alfa-2b
	L03AB18	Interferon gamma-1b
	L03AB60	Peginterferon alfa-2b, Kombinationen
	L03AB61	Peginterferon alfa-2a, Kombinationen
Bisphosphonate	M05BA03	Pamidronsäure
	M05BA06	Ibandronsäure
	M05BA08	Zoledronsäure
	M05BB08	Ibandronsäure und Colecalciferol
	M05BB09	Ibandronsäure und Calcium
	M05BB10	Ibandronsäure, Calcium und Colecalciferol, Sequenzialpräparate
	M05BX04	Denosumab

Anhang 3: Methoden AP 3

Tabelle 12 Imputationsvariablen C43 und SCC in AP 3

Variable	Prädiktionmethode
TNM-Auflage	-
Histologiecode	-
Tod (ja/nein)	-
T-Stadium	Predictive mean matching
N-Stadium	Predictive mean matching
M-Stadium	Predictive mean matching
Diagnosealter	-
Diagnosejahr	-
Diagnosedatum	-
Überleben in Tagen	lineare Regression, mindestens bis Ende 2016 (Datenende)
Tod durch C43 (ja/nein)	Logistische Regression
Tod durch C44 (ja/nein)	Logistische Regression

Anhang 4: Ergebnisse AP 1.1

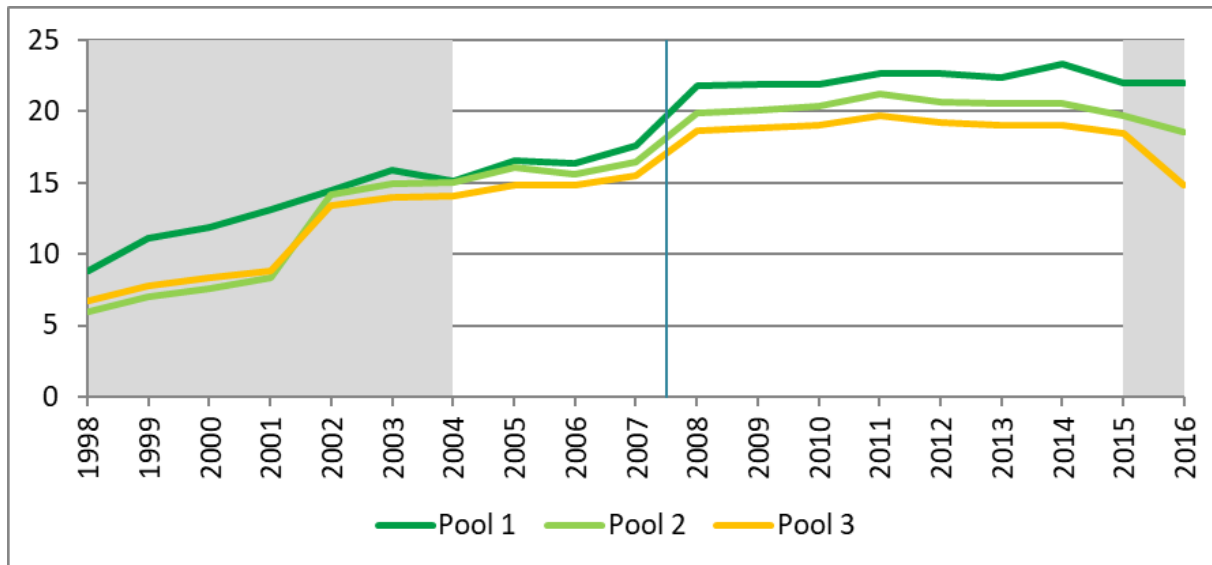


Abbildung 18 Altersstandardisierte Inzidenzrate C43; Vergleich zwischen den drei Pools

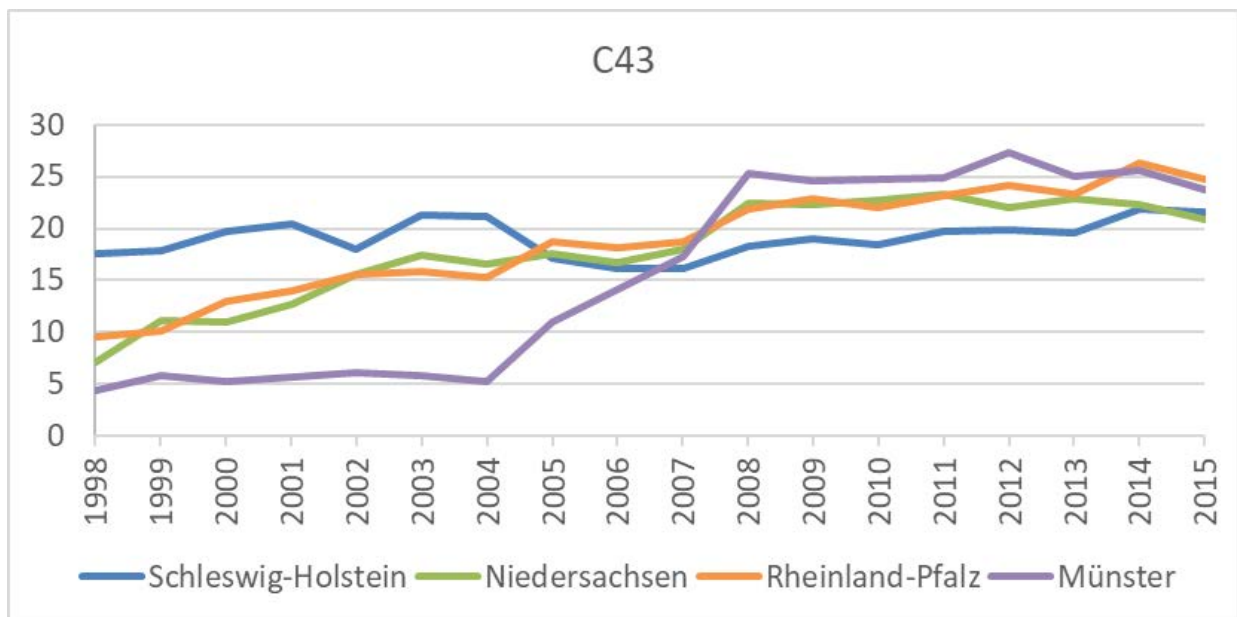


Abbildung 19 Altersstandardisierte Inzidenzrate (Fälle/100.000) für das maligne Melanom (C43) in Bundesländern aus Pool 1

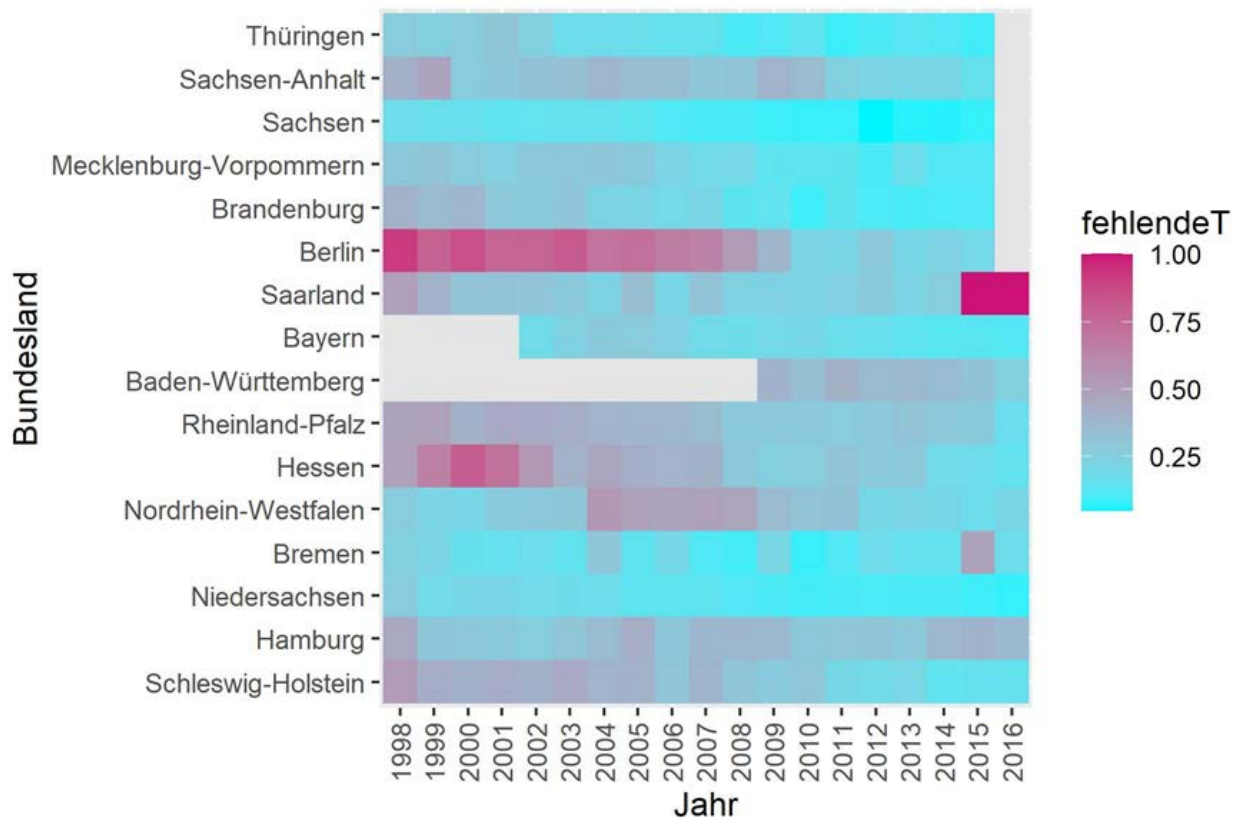


Abbildung 20 Anteil fehlende T-Stadien je Bundesland und Jahr

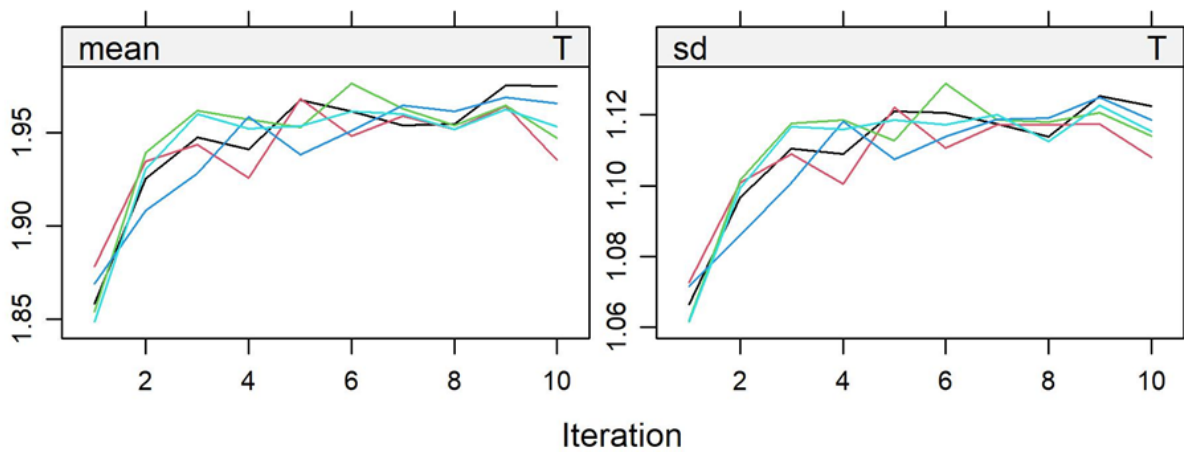


Abbildung 21 Konvergenzketten des Mittelwerts (mean) und der Standardabweichung (sd) des T-Stadiums aus der multiplen Imputation des Melanom-Datensatzes, AP 1.1

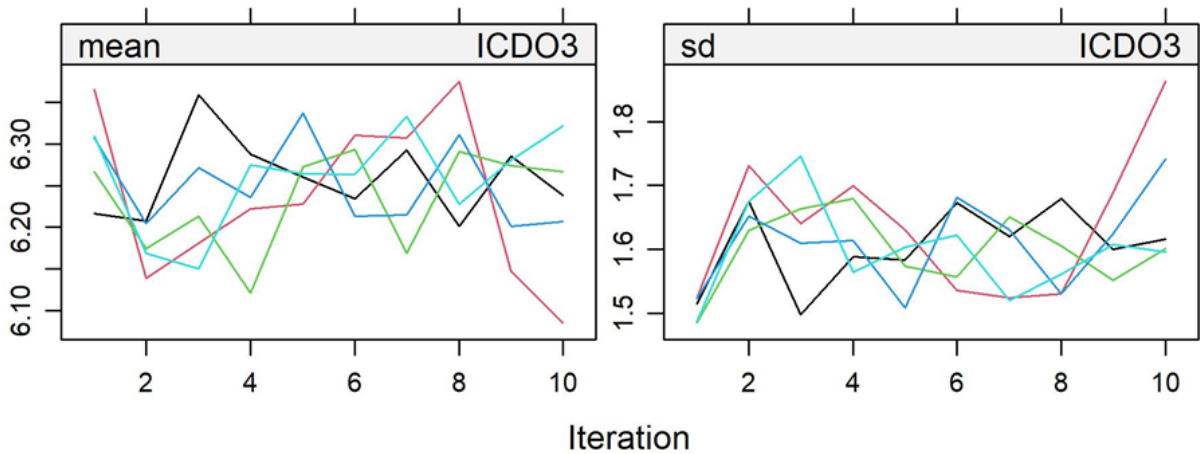


Abbildung 22 Konvergenzketten des Mittelwerts (mean) und der Standardabweichung (sd) der Lokalisation aus der multiplen Imputation des Melanom-Datensatzes, AP 1.1

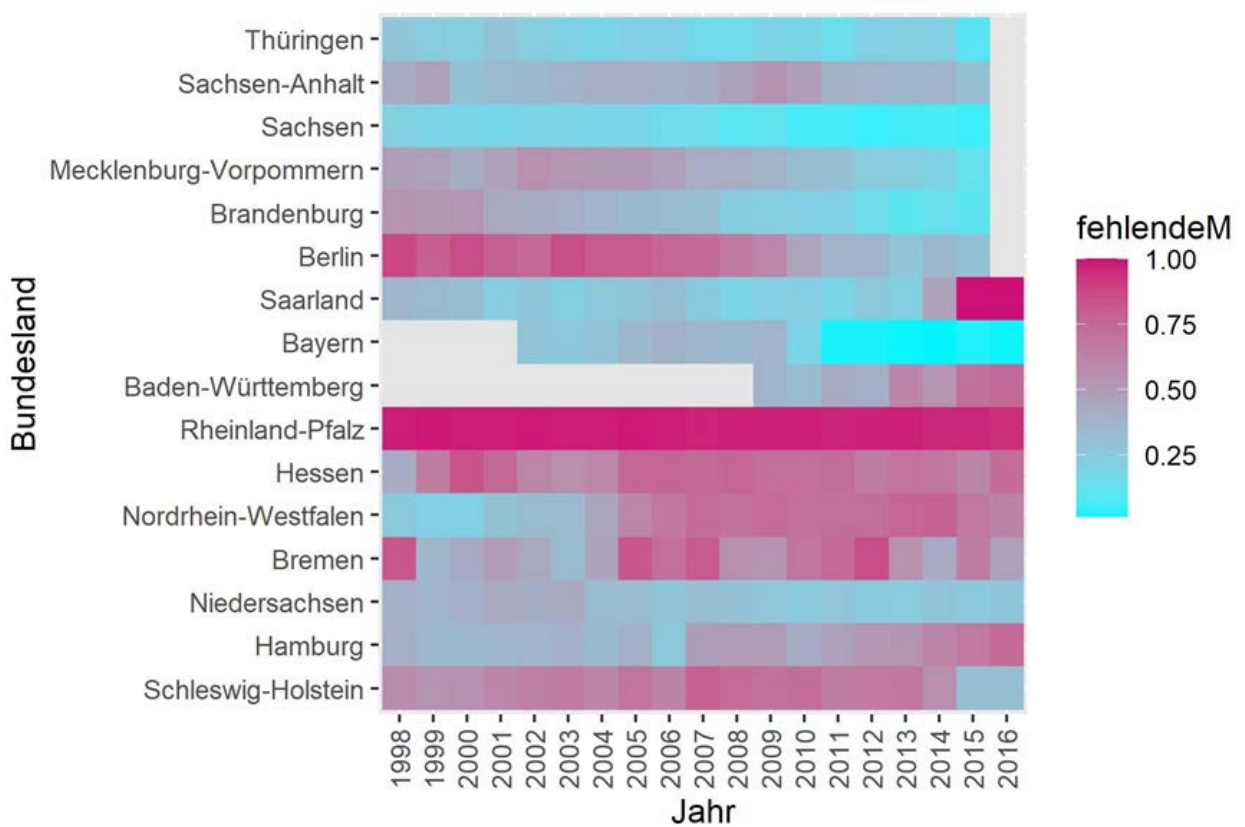


Abbildung 23 Anteil fehlende M-Stadien je Bundesland und Jahr

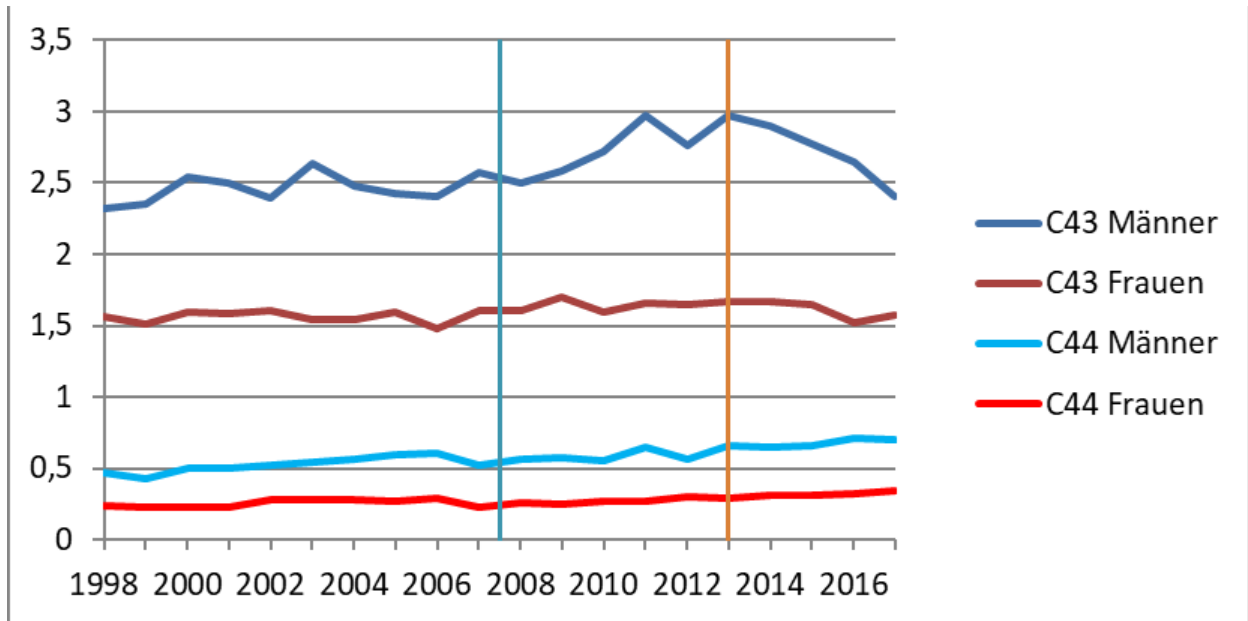


Abbildung 24 ASR (je 100.000) Mortalität, C43 und C44, Männer und Frauen

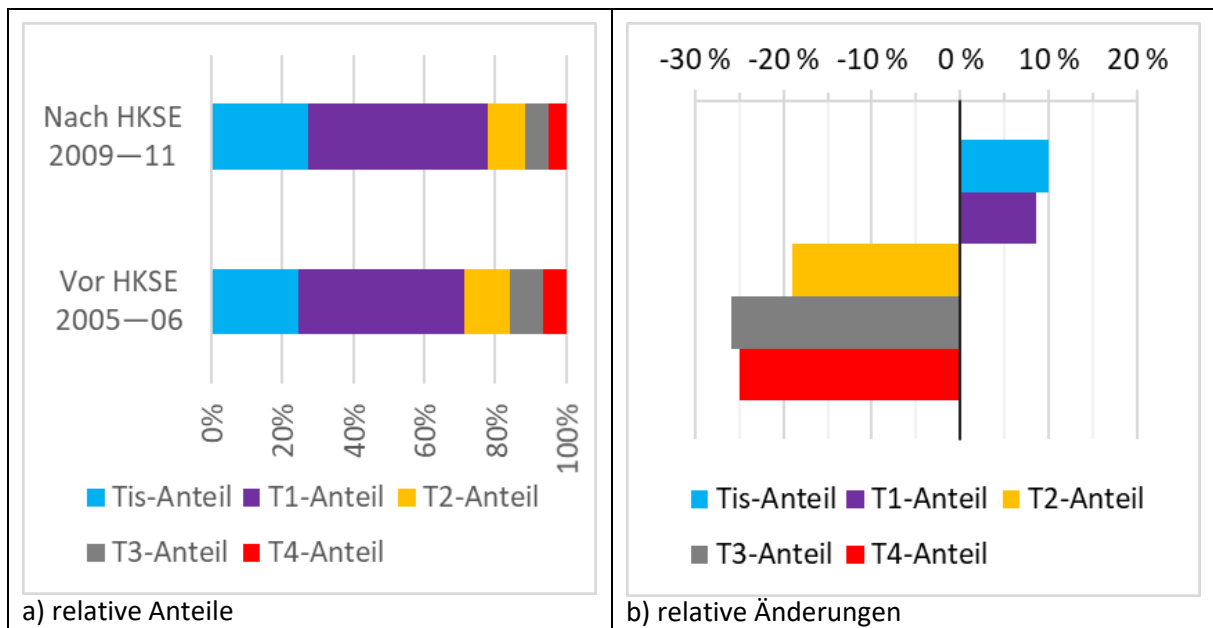


Abbildung 25 Relative Anteile (Änderungen); C43 T-Stadien; Vor und nach Einführung des HKS; Pool 1

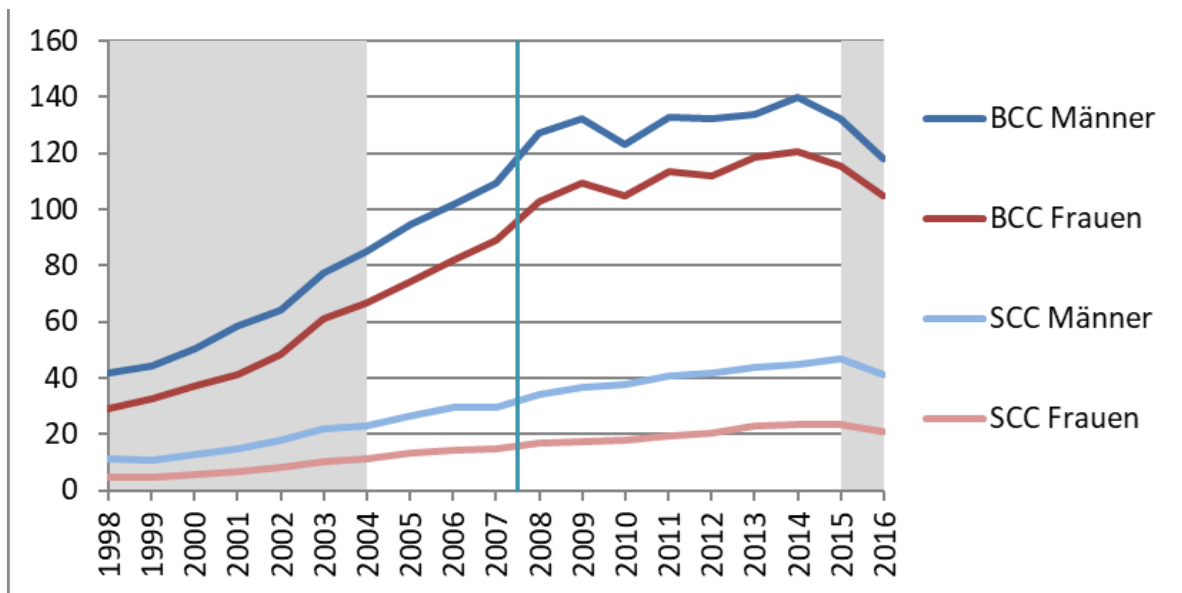


Abbildung 26 Pool 1, ASR (je 100.000) Inzidenz, nicht-melanozytärer Hautkrebs, Männer vs. Frauen

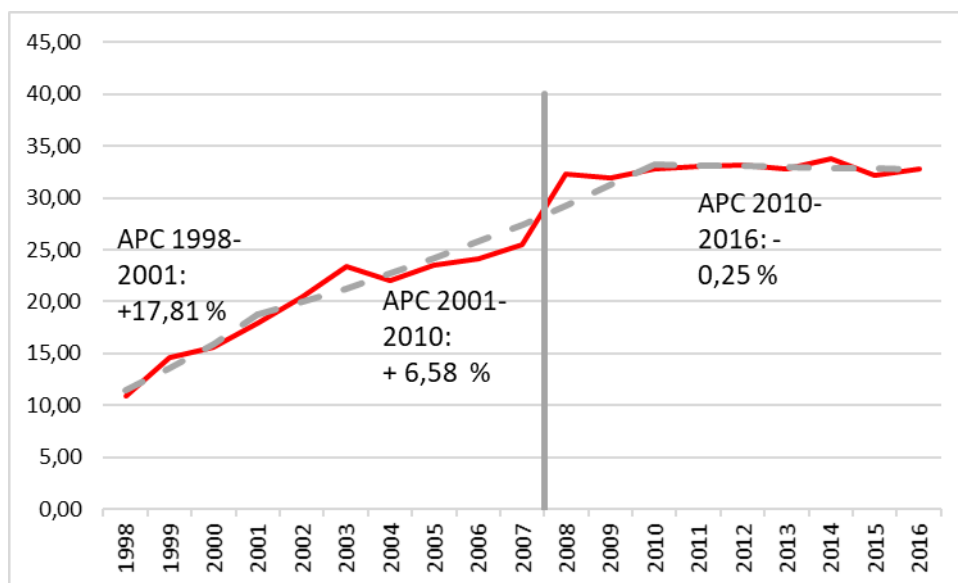


Abbildung 27 Altersstandardisierte Inzidenzrate (pro 100.000) für das maligne Melanom (C43) und das In-situ-Melanom (D03) (Frauen, Pool 1)
 Die gestrichelten Linien markieren die mittels Joinpoint-Regressionsanalyse abschnittsweise ermittelten Trends.
 APC: jährliche prozentuale Änderung

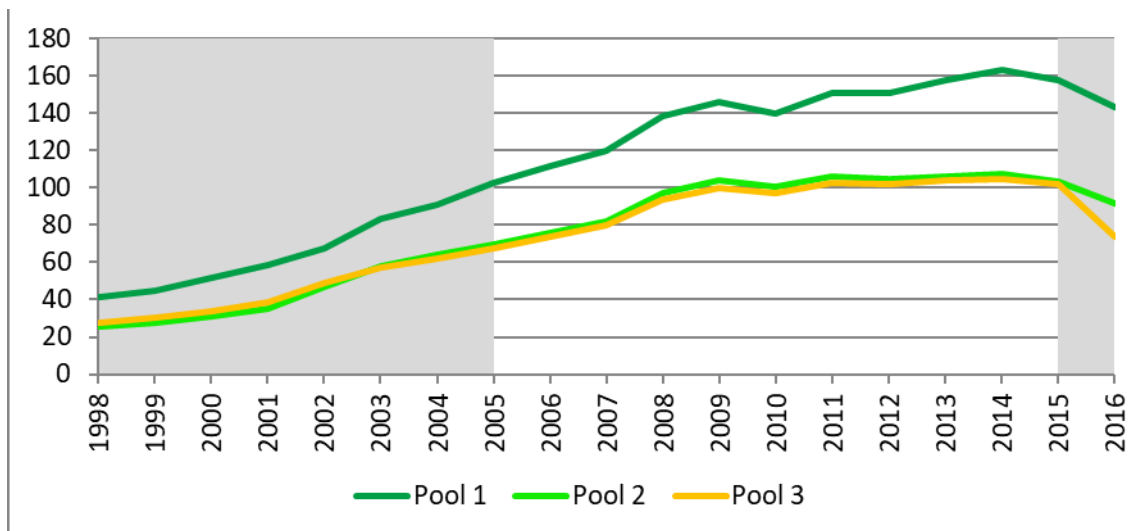


Abbildung 28 Altersstandardisierte Inzidenzrate C43: Vergleich der 3 Pools bei C44

Anhang 5: Ergebnisse AP 3

Tabelle 13 Alter und Tumorstadium bei Diagnose

Parameter	Wert	Quelle																								
Alter bei Diagnose von...																										
... Melanom	Beobachtete Wahrscheinlichkeitsverteilung	Imputierte ZfKD-Daten																								
... In-situ-Melanom	Beobachtete Wahrscheinlichkeitsverteilung	ZfKD-Daten																								
... SCC	Beobachtete Wahrscheinlichkeitsverteilung	Imputierte ZfKD-Daten																								
... In-situ-SCC	Beobachtete Wahrscheinlichkeitsverteilung	ZfKD-Daten																								
... BCC	Beobachtete Wahrscheinlichkeitsverteilung	ZfKD-Daten																								
Tumorstadium (T-Stadium) bei Diagnose von...																										
... Melanom	Beobachtete Wahrscheinlichkeitsverteilung;	Imputierte ZfKD-Daten																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Frauen</th> <th colspan="4">Männer</th> </tr> <tr> <th>T1</th> <th>T2</th> <th>T3</th> <th>T4</th> <th>T1</th> <th>T2</th> <th>T3</th> <th>T4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>53 %</td> <td>22 %</td> <td>16 %</td> <td>9 %</td> <td>48 %</td> <td>22 %</td> <td>18 %</td> <td>12 %</td> </tr> </tbody> </table>		Frauen				Männer				T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	53 %	22 %	16 %	9 %	48 %	22 %	18 %	12 %
	Frauen				Männer																					
T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4																			
53 %	22 %	16 %	9 %	48 %	22 %	18 %	12 %																			
... SCC	Beobachtete Wahrscheinlichkeitsverteilung;	Imputierte ZfKD-Daten																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Frauen</th> <th colspan="4">Männer</th> </tr> <tr> <th>T1</th> <th>T2</th> <th>T3</th> <th>T4</th> <th>T1</th> <th>T2</th> <th>T3</th> <th>T4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>86 %</td> <td>11 %</td> <td>2 %</td> <td>2 %</td> <td>84 %</td> <td>12 %</td> <td>2 %</td> <td>2 %</td> </tr> </tbody> </table>	Frauen				Männer				T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	86 %	11 %	2 %	2 %	84 %	12 %	2 %	2 %		
Frauen				Männer																						
T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4																			
86 %	11 %	2 %	2 %	84 %	12 %	2 %	2 %																			
... BCC	Beobachtete Wahrscheinlichkeitsverteilung;	ZfKD-Daten																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Frauen</th> <th colspan="4">Männer</th> </tr> <tr> <th>T1</th> <th>T2</th> <th>T3</th> <th>T4</th> <th>T1</th> <th>T2</th> <th>T3</th> <th>T4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>93 %</td> <td>6 %</td> <td>0,4 %</td> <td>0,3 %</td> <td>93 %</td> <td>7 %</td> <td>0,4 %</td> <td>0,3 %</td> </tr> </tbody> </table>	Frauen				Männer				T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	93 %	6 %	0,4 %	0,3 %	93 %	7 %	0,4 %	0,3 %		
Frauen				Männer																						
T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4																			
93 %	6 %	0,4 %	0,3 %	93 %	7 %	0,4 %	0,3 %																			

Tabelle 14 Tumorgröße

Parameter	Wert	Quelle
Wahrscheinlichkeitsverteilung des Tumordurchmessers (in mm) bei Diagnose von...		
... Melanom	$\mathcal{IG}(1.5, 1/1.43)$	Imputierte ZfKD-Daten
... In-situ-Melanom	$\log \mathcal{N}(t_1, t_2)$ mit $t_1 \sim \mathcal{N}(2.3186, 0.2)$ und $t_2 \sim \mathcal{N}(0.7636, 0.1)$	[48]
... SCC	$\mathcal{IG}(7.12, 1/0.41)$	Imputierte ZfKD-Daten
... In-situ-SCC	$\log \mathcal{N}(t_1, t_2)$ mit $t_1 \sim \mathcal{N}(1.9460, 0.2)$ und $t_2 \sim \mathcal{N}(0.8445, 0.1)$	[49]
... BCC	$\mathcal{IG}(7.49, 1/0.3)$	ZfKD-Daten

Tabelle 15 Überlebenszeiten

Parameter	Wert	Quelle
Sterbealter in Deutschland	Beobachtete Verteilung nach Kalenderjahr und Geschlecht	Sterbetafel 2015/2017[25]
Überlebenszeit nach Diagnose eines ...		
... Melanom	Weibull-Verteilung abhängig vom T-Stadium, Geschlecht und kontinuierlichem Alter	Imputierte ZfKD-Daten
... SCC	Weibull-Verteilung abhängig vom T-Stadium, Geschlecht und kontinuierlichem Alter	Imputierte ZfKD-Daten

Tabelle 16 Wahrscheinlichkeitsverteilung des Tumorwachstums

Parameter	Wert	Quelle
Tage pro Volumenverdopplung bei...		
... Melanom	$\log \mathcal{N}(t_1, t_2)$ Mit $t_1 \sim \mathcal{N}(\log(3.01 \cdot 30), 0.1)$ und $t_2 \sim \mathcal{N}(2 \cdot (\log(3.78 \cdot 30) - \log(3.01 \cdot 30)), 0.05)$	[50]
... In-situ-melanom	$\log \mathcal{N}(t_1, t_2)$ Mit $t_1 \sim \mathcal{N}(-2.4981, 0.2)$ und $t_2 \sim \mathcal{N}(0.4246, 0.1)$	[51]
Wachstum im Durchmesser pro Monat (in mm) bei...		
... SCC	$\log \mathcal{N}(t_1, t_2)$ Mit $t_1 \sim \mathcal{N}(-0.2279, 0.2)$ und $t_2 \sim \mathcal{N}(1.2985, 0.1)$	[52, 53]
... In-situ-SCC	$\log \mathcal{N}(t_1, t_2)$ Mit $t_1 \sim \mathcal{N}(-0.2279, 0.2)$ und $t_2 \sim \mathcal{N}(1.2985, 0.1)$	[52, 53]
... BCC	$\log \mathcal{N}(t_1, t_2)$ Mit $t_1 \sim \mathcal{N}(-1.3682, 0.2)$ und $t_2 \sim \mathcal{N}(1.0958, 0.1)$	[54]

Tabelle 17 Kosten und Nachsorge

Parameter	Wert	Quelle
Screeningkosten...		
... Mit Check-Up 35	23,25 €	[55]
... Ohne Check-Up 35	28,14 €	[55]
Exzisionskosten (Falsch-positive Befunde)	Je nach Lokalisation: Hände, Kopf, Gesicht: 26,25 €	Lokalisationsverhältnis aus ZfKD-Daten;

Parameter	Wert	Quelle
	Körperstamm, Extremitäten: 15,57 € Echtes Verhältnis der Lokalisationen etwa 1:4 -> durchschnittliche Kosten 17,706 €	Kosten aus [55]
Einmalige Behandlungskosten bei...		
... Melanom	T-Stadien I-III: 1850,74 € T-Stadium IV: 4926,50 €	DAK-Daten
... In-situ-Melanom	426,93 €	DAK-Daten
... SCC	T-Stadien I-III: 517,75 € T-Stadium IV: 5104,06 €	DAK-Daten
... In-situ-SCC	366,04 €	DAK-Daten
... BCC	T-Stadien I-III: 517,75 € T-Stadium IV: 5104,06 €	DAK-Daten
Kosten der Nachsorge bei...		
... Melanom	Ultraschall: 10 € Ganzkörperuntersuchung: 31 € Bildgebung: 130 € Laboruntersuchung auf S100B: 29,25 €	[56]
... SCC	31 €	[28]
... BCC	31 €	[57]
Regelmäßigkeit der Nachsorge bei...		

Parameter	Wert	Quelle	
... Melanom	Ultraschall	[56]	
	Nachsorgejahr		
	<u>1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</u>		
	T1		0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
	T2		2 2 2 0 0 0 0 0 0 0
	T3		2 2 2 0 0 0 0 0 0 0
	T4		4 4 4 2 2 0 0 0 0 0
	Ganzkörperuntersuchung		
	Nachsorgejahr		
	<u>1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</u>		
	T1		2 2 2 1 1 1 1 1 1 1
	T2		4 4 4 2 2 1,5 1,5 1,5 1,5 1,5
	T3		4 4 4 2 2 1,5 1,5 1,5 1,5 1,5
	T4		4 4 4 4 4 2 2 2 2 2
	Bildgebung		
	Nachsorgejahr		
	<u>1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</u>		
T1	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		
T2	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		
T3	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		
T4	2 2 2 0 0 0 0 0 0 0		
Laboruntersuchung auf S100B			
Nachsorgejahr			
<u>1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</u>			
T1	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		
T2	4 4 4 0 0 0 0 0 0 0		
T3	4 4 4 0 0 0 0 0 0 0		
T4	4 4 4 2 2 0 0 0 0 0		
... SCC	Nachsorgejahr	[28]	
	<u>1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</u>		
	T1		2 2 1 1 1 0 0 0 0 0
	T2		4 4 4 1 1 1 1 1 1 1
	T3		2 2 1 1 1 0 0 0 0 0
T4	2 2 1 1 1 0 0 0 0 0		

Parameter	Wert	Quelle
... BCC	Nachsorgejahr	[58, 59]
	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
alle BCC	4 4 4 1 1 1 1 1 1 1	

Tabelle 18 Wahrscheinlichkeit für Hautkrebs im Lebenslauf (inkl. nicht diagnostiziertem Hautkrebs)

Parameter	Wert	Quelle
Anteil der Bevölkerung, der im Laufe des Lebens an ... erkrankt		
Melanom	Bei Frauen: $x \sim \mathcal{U}(0.0133, 0.0174)$ Bei Männern: $x \sim \mathcal{U}(0.0113, 0.0194)$	Kalibriert
In-situ-Melanom	Bei Frauen: $x \sim \mathcal{U}(0.00592, 0.01375)$ Bei Männern: $x \sim \mathcal{U}(0.00519, 0.00935)$	Kalibriert
SCC	Bei Frauen: $x \sim \mathcal{U}(0.051, 0.0616)$ Bei Männern: $x \sim \mathcal{U}(0.0859, 0.0988)$	Kalibriert
In-situ-SCC	Bei Frauen: $x \sim \mathcal{U}(0.000201, 0.030691)$ Bei Männern: $x \sim \mathcal{U}(0.00348, 0.01776)$	Kalibriert
BCC	Bei Frauen: $x \sim \mathcal{U}(0.151, 0.183)$ Bei Männern: $x \sim \mathcal{U}(0.2, 0.217)$	Kalibriert

Tabelle 19 Ergänzte Modellparameter - Prävalenzen

Parameter	Wert	Quelle
Prävalenz von...		
... Hauttyp I und II in Deutschland	0,2415	[60]
... mehr als 40 Nävi in Deutschland	0,121	[61]
... atypischen Nävi in Deutschland	0,107	[61]
Wahrscheinlichkeit für jemals stattgehabtem Sonnenbrand bei...		
... hellem Hauttyp (Hauttyp I oder II)	913/2229	[62]
... dunklem Hauttyp (Hauttyp III oder IV)	309/1231	[62]

Tabelle 20 Ergänzte Modellparameter - Relative Risiken

Parameter	Wert	Quelle
Relatives Risiko für C43 bei...		
... hellem Hauttyp	2,06	(„fair vs. dark“) [63]
... mindestens 40 Nävi am ganzen Körper	2,24	[64]
... Vorhandensein mindestens eines atypischen Nävus	10,12	[64]
... Sonnenbrand (jemals)	2,03	[57]
Relatives Risiko für SCC bei...		
... hellem Hauttyp	1,20	(„fair vs. dark“) [65]
... Sonnenbrand (jemals)	1,23	[57]
Relatives Risiko für BCC bei...		
... hellem Hauttyp	4,00	(„fair vs. dark“) [65]
... Sonnenbrand (jemals)	1,40	[57]

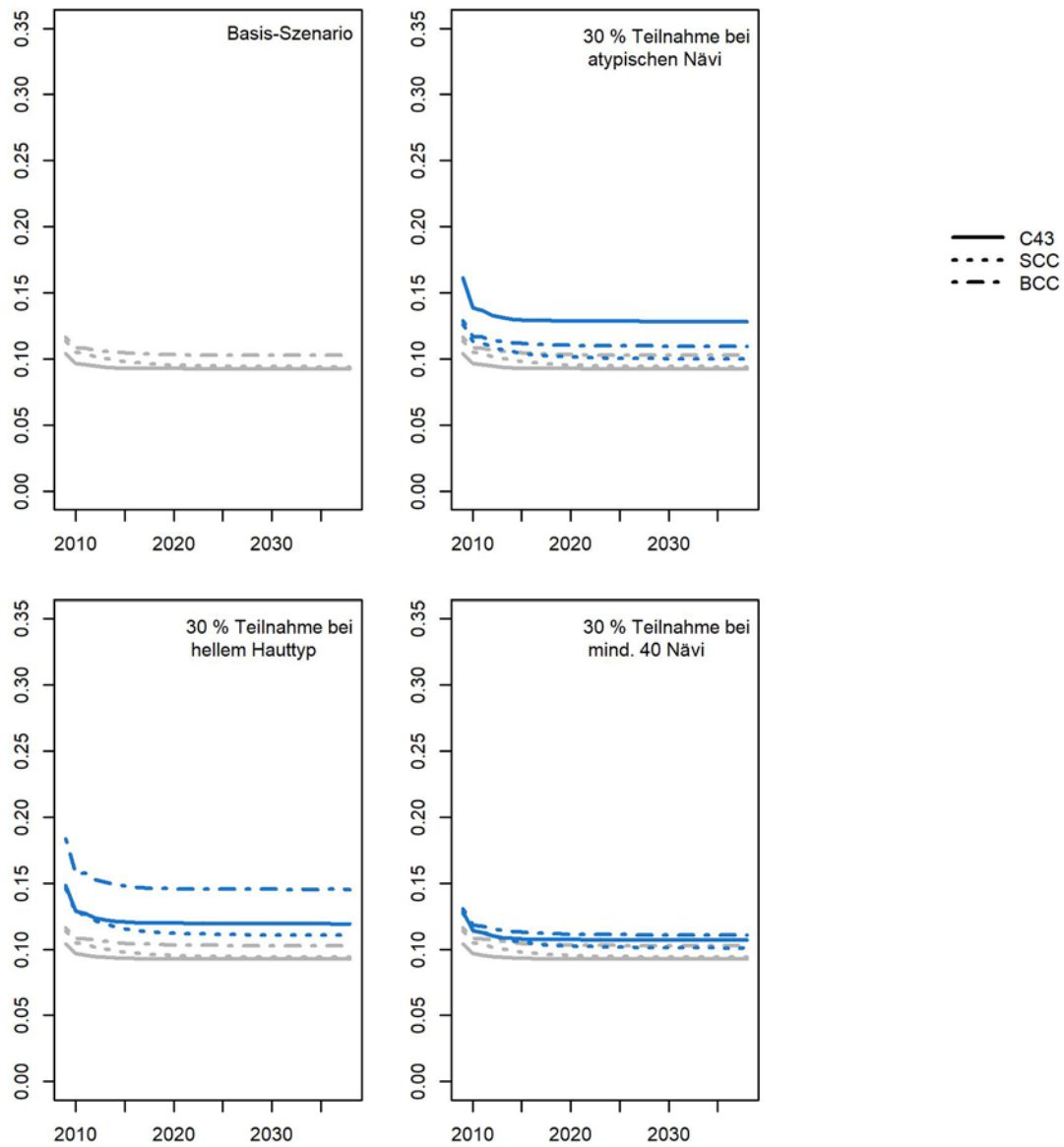


Abbildung 29 Simulierte populationsbasierte Sensitivität bei Frauen, abhängig von Risikoszenario und Tumorentität im zeitlichen Verlauf von 2008-2038

Anlage 1 – Detailergebnisse AP 1.2

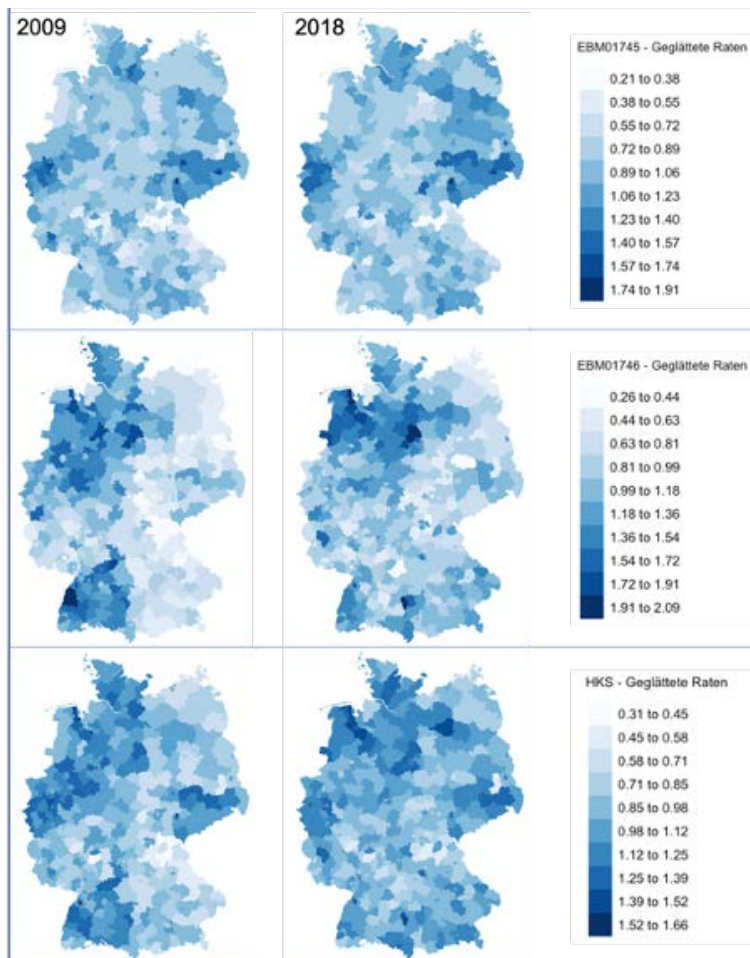


Abbildung 1 Räumlich geglättete Inanspruchnahmeraten des Hautkrebsscreenings (Abweichung von den erwarteten Häufigkeiten)

Von oben nach unten: EBM01745, EBM01746 und beide zusammen (HKS); links Beginn (2009) und rechts Ende des Beobachtungszeitraums (2018).

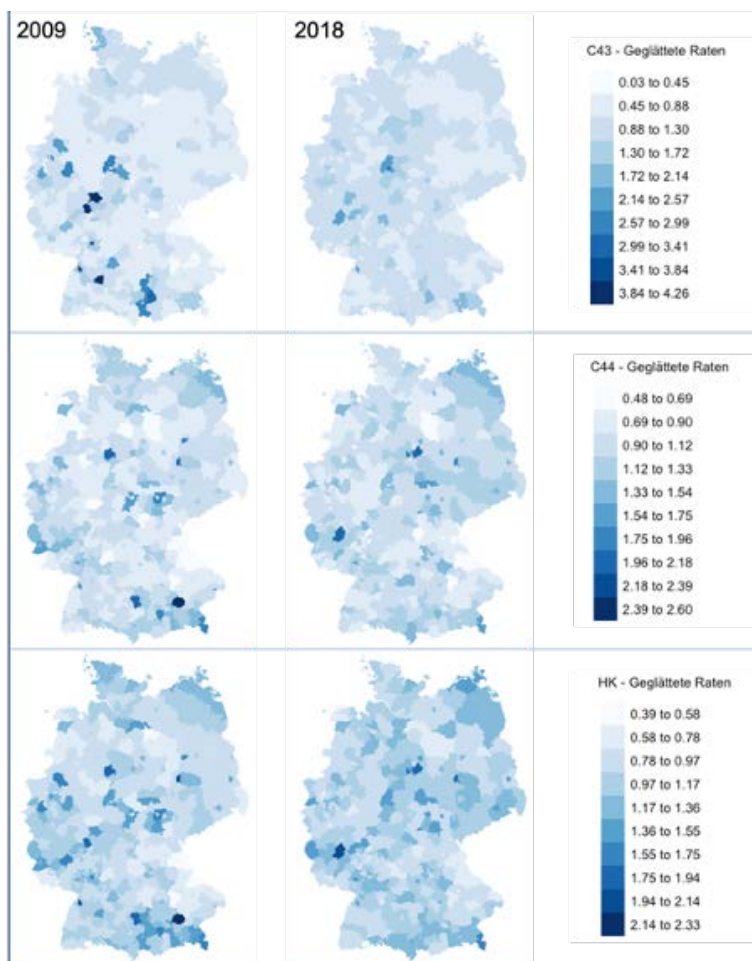


Abbildung 2 Geglättete Diagnosehäufigkeiten des Hautkrebses (Abweichung von den erwarteten Häufigkeiten)

Von oben nach unten: C43, C44 und beide zusammen (HK); links Beginn (2009) und rechts Ende des Beobachtungszeitraums (2018).

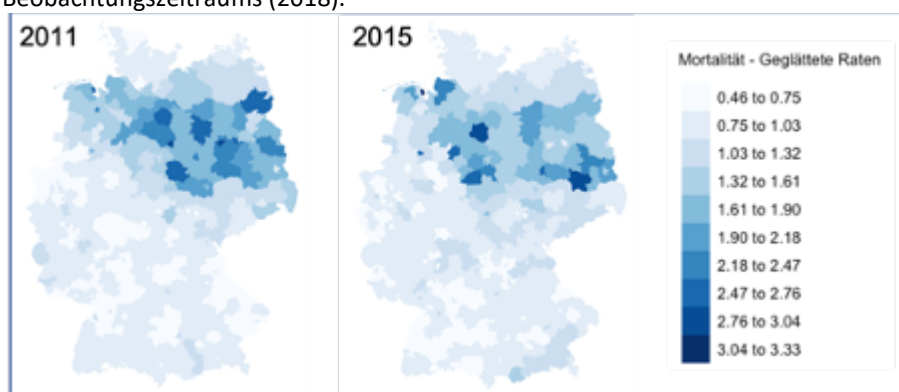


Abbildung 3 Geglättete Mortalitätsraten des Hautkrebses (Abweichung von den erwarteten Häufigkeiten)

Links Beginn (2011) und rechts Ende des Beobachtungszeitraums (2015).

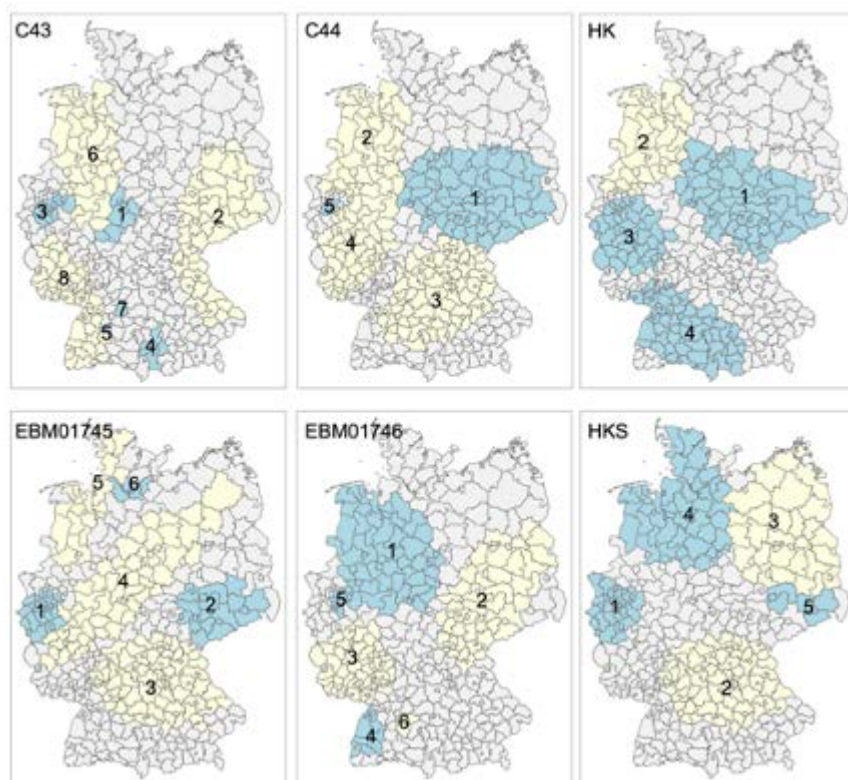


Abbildung 4 Ergebnisse der raum-zeitlichen Clusteranalysen der Inanspruchnahmen des Hautkrebscreenings (HKS) und der Diagnosehäufigkeiten von Hautkrebs (HK): kartographische Darstellung der identifizierten Cluster.

In blau sind die Hochcluster und in gelb die Niedrigcluster dargestellt.

Tabelle 1 Ergebnisse der raum-zeitlichen Clusteranalysen der Inanspruchnahmen des Hautkrebscreenings (HKS) und der Diagnosehäufigkeiten von Hautkrebs (HK): Beschreibung der identifizierten Cluster

Clusternr.	Typ	Zeitfenster	Durchschnittliche Population im Zeitfenster	Beobachtete Fälle (B)	Erwartete Fälle (E)	B/E	Relatives Risiko	
C43-	1	hoch	2009-2018	1.046.177	79.553	36.085	2,20	2,25
	2	niedrig	2009-2018	10.245.091	277.646	353.376	0,79	0,76
	3	hoch	2009-2018	4.696.881	217.630	162.006	1,43	1,38
	4	hoch	2009-2018	615.221	38.886	21.220	1,83	1,85
	5	hoch	2009-2011	165.675	6.832	1.663	4,11	4,12
	6	niedrig	2009-2013	8.104.437	103.792	137.940	0,75	0,74
	7	hoch	2009-2018	347.900	22.425	12.000	1,87	1,88
	8	niedrig	2009-2013	6.980.672	93.863	118.938	0,79	0,78
C44-	1	hoch	2014-2018	9.951.267	1.002.099	761.152	1,32	1,35
	2	niedrig	2009-2013	9.265.935	532.686	698.114	0,76	0,75
	3	niedrig	2009-2012	10.499.286	489.799	631.048	0,78	0,77
	4	niedrig	2009-2012	10.229.732	486.677	615.567	0,79	0,78
	5	hoch	2012-2016	1.317.155	158.003	100.884	1,57	1,57

HK-	1	hoch	2014-2018	10.402.679	1.245.541	975.160	1,28	1,31
	2	niedrig	2009-2013	9.265.935	659.855	855.727	0,77	0,76
	3	hoch	2014-2018	9.633.930	1.111.908	914.202	1,22	1,24
	4	hoch	2014-2018	10.120.531	1.152.018	964.856	1,19	1,21
EBM01745-	1	hoch	2009-2018	7.370.392	5.595.456	4.047.820	1,38	1,45
	2	hoch	2009-2018	4.490.095	3.345.762	2.465.960	1,36	1,39
	3	niedrig	2009-2018	9.533.579	4.212.156	5.235.842	0,80	0,78
	4	niedrig	2009-2018	9.800.393	4.597.111	5.382.376	0,85	0,83
	5	niedrig	2009-2018	3.938.498	1.875.678	2.163.023	0,87	0,86
	6	hoch	2009-2018	2.156.354	1.377.960	1.184.270	1,16	1,17
EBM01746-	1	hoch	2009-2018	10.480.470	7.137.369	5.401.279	1,32	1,40
	2	niedrig	2009-2018	10.434.393	3.820.202	5.377.533	0,71	0,68
	3	niedrig	2009-2018	8.040.003	3.413.884	4.143.546	0,82	0,81
	4	hoch	2009-2018	1.329.055	987.658	684.950	1,44	1,45
	5	hoch	2009-2018	4.069.498	2.545.643	2.097.282	1,21	1,23
	6	niedrig	2009-2018	1.333.186	533.719	687.079	0,78	0,77
HKS-	1	hoch	2009-2018	10.450.566	13.292.820	11.125.320	1,19	1,24
	2	niedrig	2009-2018	10.484.475	9.357.935	11.161.418	0,84	0,82
	3	niedrig	2009-2018	7.576.065	6.880.660	8.065.222	0,85	0,84
	4	hoch	2009-2018	10.107.449	11.945.981	10.760.048	1,11	1,13
	5	hoch	2009-2018	2.078.294	2.772.685	2.212.482	1,25	1,26

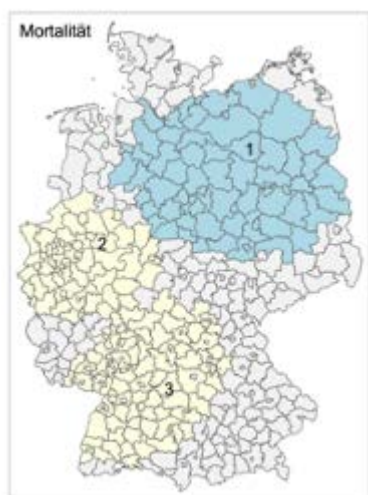


Abbildung 5 Ergebnisse der raum-zeitlichen Clusteranalysen der Hautkrebsmortalität: kartographische Darstellung der identifizierten Cluster.

In blau sind die Hochcluster und in gelb die Niedrigcluster dargestellt.

Tabelle 2 Ergebnisse der raum-zeitlichen Clusteranalysen der Hautkrebsmortalität: Beschreibung der identifizierten Cluster

Clusternr.	Typ	Zeitfenster	Durchschnittliche Population	Beobachtete Fälle (B)	Erwartete Fälle (E)	B/E	Relatives Risiko
------------	-----	-------------	------------------------------	-----------------------	---------------------	-----	------------------

im Zeitfenster								
Mortalität-	1	hoch	2011-2015	14.361.559	7.234	4.698	1,54	1,79
	2	niedrig	2011-2015	16.828.566	4.126	5.505	0,75	0,69
	3	niedrig	2011-2015	16.712.085	4.338	5.467	0,79	0,74

Tabelle 3 Ergebnisse der raum-zeitlichen Regressionsanalysen der Assoziation von Hautkrebscreening auf die Hautkrebsprävalenz

Modell	Abhängige Variable	Unabhängige Variablen	A-posteriori-Median des Regressionskoeffizienten	95%-Vertrauensintervall
<i>HKS+Alter</i>	C43	HKS [pro 100.000 Versicherte]	1,047	(1,037; 1,056)
<i>HKS+Alter</i>	C44	HKS [pro 100.000 Versicherte]	1,018	(1,013; 1,023)
<i>HKS+Alter</i>	HK	HKS [pro 100.000 Versicherte]	1,022	(1,017; 1,027)
<i>EBM+Alter</i>	C43	EBM01745 [pro 100.000 Versicherte]	1,063	(1,049; 1,078)
		EBM01746 [pro 100.000 Versicherte]	1,033	(1,021; 1,045)
<i>EBM+Alter</i>	C44	EBM01745 [pro 100.000 Versicherte]	1,051	(1,044; 1,059)
		EBM01746 [pro 100.000 Versicherte]	0,992	(0,985; 1,001)
<i>EBM+Alter</i>	HK	EBM01745 [pro 100.000 Versicherte]	1,051	(1,044; 1,060)
		EBM01746 [pro 100.000 Versicherte]	0,998	(0,990; 1,005)
<i>HKS+Alter+Soz</i>	C43	HKS [pro 100.000 Versicherte]	1,04	(1,033; 1,048)
<i>HKS+Alter+Soz</i>	C44	HKS [pro 100.000 Versicherte]	1,01	(1,005; 1,015)
<i>HKS+Alter+Soz</i>	HK	HKS [pro 100.000 Versicherte]	1,014	(1,010; 1,020)
<i>EBM+Alter+Soz</i>	C43	EBM01745 [pro 100.000 Versicherte]	1,058	(1,046; 1,074)
		EBM01746 [pro 100.000 Versicherte]	1,027	(1,014; 1,037)

<i>EBM+Alter+Soz</i>	C44	EBM01745 [pro 100.000 Versicherte]	1,031	(1,023; 1,039)
		EBM01746 [pro 100.000 Versicherte]	0,995	(0,989; 1,001)
<i>EBM+Alter+Soz</i>	HK	EBM01745 [pro 100.000 Versicherte]	1,035	(1,026; 1,042)
		EBM01746 [pro 100.000 Versicherte]	0,999	(0,992; 1,006)

Tabelle 4 Ergebnisse der raum-zeitlichen Regressionsanalysen der Assoziation von Hautkrebscreening auf die Hautkrebsmortalität

Modell	Unabhängige Variablen	A-posteriori-Median des Regressionskoeffizienten	95%-Vertrauensintervall
<i>HKS+Alter</i>	Hautkrebsfrüherkennung (pro 100.000 Versicherte)	0,99	(0,98; 1,00)
<i>EBM+Alter</i>	EBM01745 (pro 100.000 Versicherte)	0,975	(0,96; 0,99)
	EBM01746 (pro 100.000 Versicherte)	1,01	(0,99; 1,02)
<i>HKS+Alter+Soz</i>	Hautkrebsfrüherkennung (pro 100.000 Versicherte)	0,99	(0,98; 1,01)
<i>EBM+Alter+Soz</i>	EBM01745 (pro 100.000 Versicherte)	0,99	(0,97; 1,00)
	EBM01746 (pro 100.000 Versicherte)	1,01	(0,99; 1,03)

Anlage 2 – Detailergebnisse AP 2

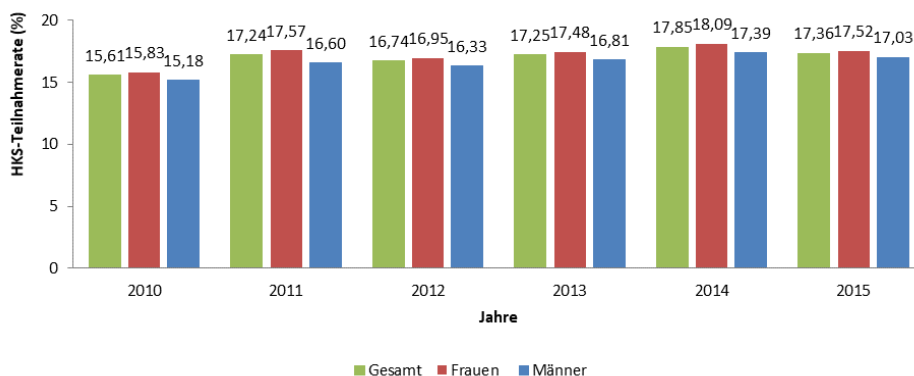


Abbildung 1 HKS-Teilnahmerate von Versicherten ab 35 Jahren nach Geschlecht und Jahr in der geschlossenen GKV-Kohorte von 1.290.725 Versicherten

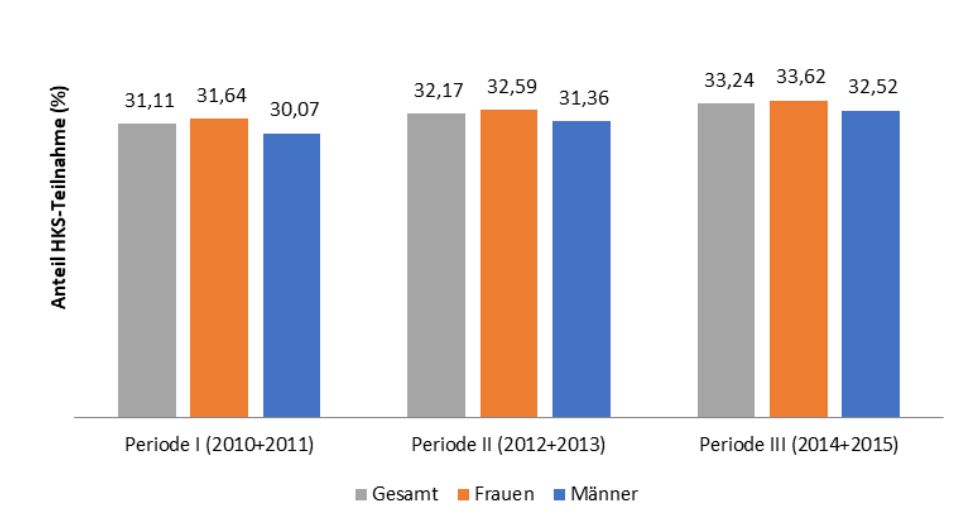


Abbildung 2 HKS-Teilnahmerate von Versicherten ab 35 Jahren in 2-Jahres-Perioden (Berechtigungszeitraum) nach Geschlecht zwischen den Jahren 2010 und 2015 (N=1.290.725)

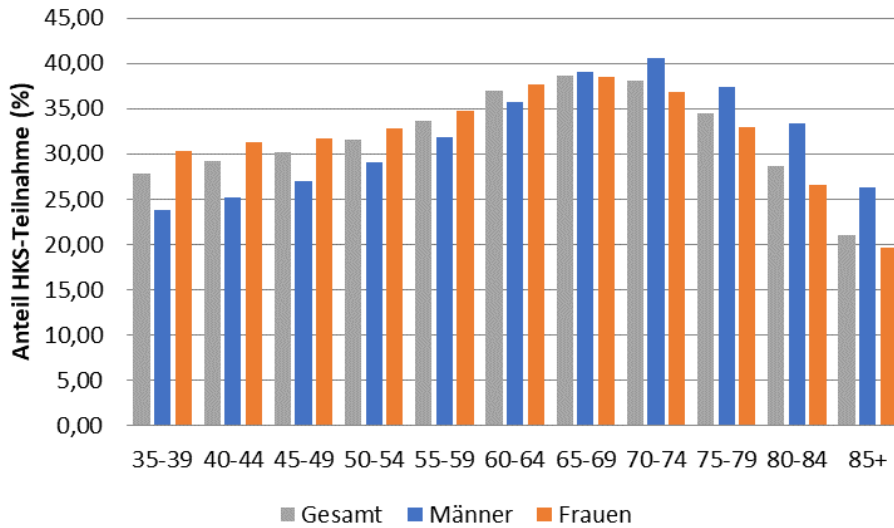


Abbildung 3 HKS-Teilnahmerate von Versicherten ab 35 Jahren in Periode III (2014+2015), stratifiziert nach Alter und Geschlecht

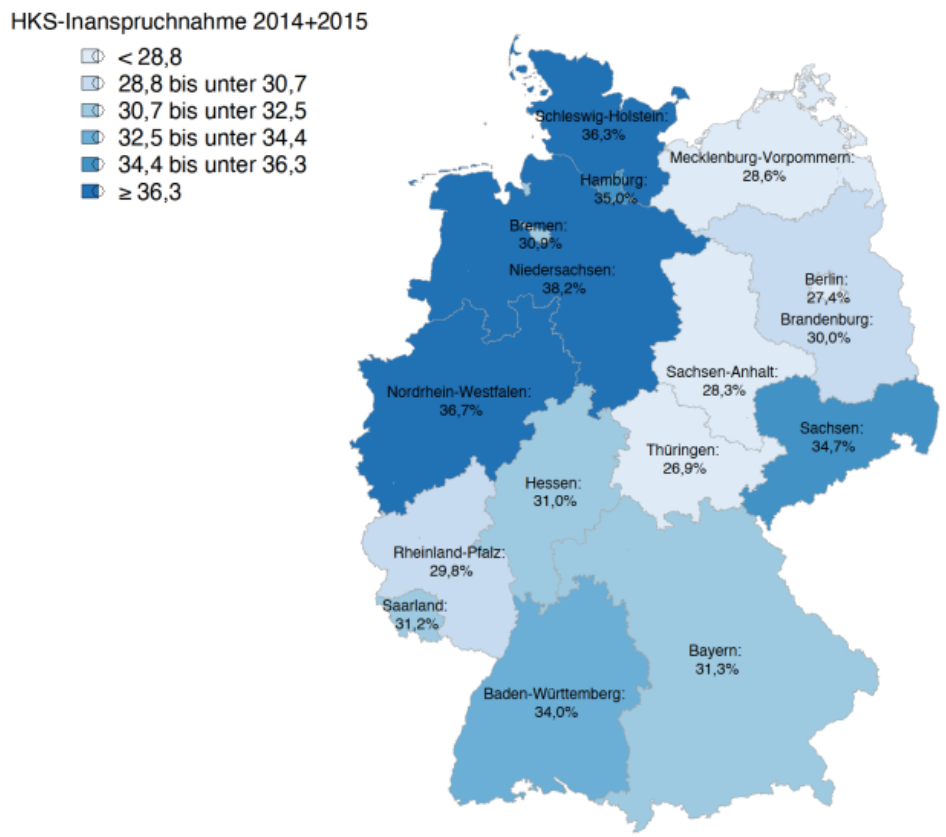


Abbildung 4 HKS-Teilnahmerate von Versicherten ab 35 Jahren in Periode III (2014+2015), stratifiziert nach Bundesland

Tabelle 1 Anteil von Versicherten ab 35 Jahren mit einem im HKS-detektierten inzidenten Hautkrebs mit Exzision unter allen Versicherten ab 35 Jahren mit einem HKS nach Facharztgruppe (Tumordetektionsrate I)

Facharztgruppe	VS mit HKS und HK	VS mit HKS	%	95 %-KI
----------------	-------------------	------------	---	---------

Dermatolog:in	24.950	306.435	8,14	8,04	8,24
Hausarzt:in	4.120	377.275	1,09	1,06	1,12
Andere	38	1.327	2,86	1,96	3,76
Gesamt *	27.733	673.546	4,12	4,07	4,17

Anmerkung: VS=Versicherte; HK=Inzidente Hautkrebsdiagnose mit vorangegangener Exzision; KI=Konfidenzintervall.

* Werte nicht additiv, da mehrere Screenings in einem Quartal durchgeführt werden können.

Tabelle 2 Anteil von Versicherten ab 35 Jahren mit einem HKS-detektierten inzidenten Hautkrebs mit Exzision unter allen Versicherten ab 35 Jahren mit einer inzidenten HK-Diagnose mit Exzision nach Geschlecht und Alter (Tumordetektionsrate II)

Altersgruppe*	Gesamt					Männer					Frauen				
	VS mit HK	VS mit HK + HKS	%	95 %-KI		VS mit HK	VS mit HK + HKS	%	95 %-KI		VS mit HK	VS mit HK + HKS	%	95 %-KI	
35-39	458	255	55,68	51,13	60,23	148	79	53,38	45,34	61,42	310	176	56,77	51,26	62,28
40-44	857	489	57,06	53,75	60,37	215	121	56,28	49,65	62,91	642	368	57,32	53,49	61,15
45-49	1.637	941	57,48	55,09	59,87	389	216	55,53	50,59	60,47	1.248	725	58,09	55,35	60,83
50-54	2.301	1.308	56,84	54,82	58,86	672	375	55,80	52,05	59,55	1.629	933	57,27	54,87	59,67
55-59	3.148	1.724	54,76	53,02	56,50	1.002	554	55,29	52,21	58,37	2.146	1.170	54,52	52,41	56,63
60-64	4.756	2.704	56,85	55,44	58,26	1.769	1.040	58,79	56,50	61,08	2.987	1.664	55,71	53,93	57,49
65-69	6.271	3.397	54,17	52,94	55,40	2.528	1.397	55,26	53,32	57,20	3.743	2.000	53,43	51,83	55,03
70-74	11.426	5.906	51,69	50,77	52,61	4.631	2.425	52,36	50,92	53,80	6.795	3.481	51,23	50,04	52,42
75-79	11.683	5.707	48,85	47,94	49,76	5.125	2.530	49,37	48,00	50,74	6.558	3.177	48,44	47,23	49,65
80-84	6.553	2.966	45,26	44,05	46,47	2.914	1.354	46,47	44,66	48,28	3.639	1.612	44,30	42,69	45,91
85+	6.285	2.336	37,17	35,98	38,36	2.381	944	39,65	37,69	41,61	3.904	1.392	35,66	34,16	37,16
Gesamt	55.375	27.733	50,08	49,66	50,50	21.774	11.035	50,68	50,02	51,34	33.601	16.698	49,69	49,16	50,22

Anmerkung: VS=Versicherte; HK=Inzidente Hautkrebsdiagnose mit vorangegangener Exzision; KI=Konfidenzintervall.

* Alter im HK-Diagnosejahr

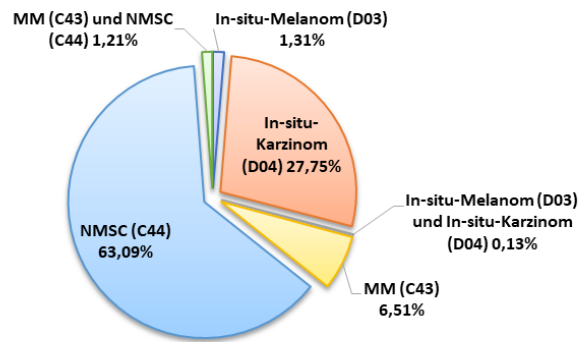


Abbildung 5 Anteile der Diagnosearten von HKS-detektierten inzidenten HK-Diagnosen bei Versicherten ab 35 Jahren (N=27.733)

Tabelle 3 Anteil von Versicherten ab 35 Jahren mit einem Intervallkarzinom im Vergleich zu Versicherten mit einer inzidenten HK-Diagnose zwischen 2014 und 2015 ohne HKS zwischen 2014 und 2015, stratifi-ziert nach Diagnoseart

Diagnoseart	Intervallkarzinome		Vergleichskohorte (erwartete Inzidenz)		Beobachtete/erwartete Inzidenzen		
	VS	%	VS	%	Verhältnis	95 %-KI	
In-situ-Melanom	93	1,42	71	0,92	1,31	1,06	1,60
In-situ-Karzinom	2.038	31,05	2.004	26,02	1,02	0,97	1,06
In-situ-Melanom und In-situ-Karzinom	4	0,06	6	0,08	0,67	0,18	1,71
MM	394	6,00	369	4,79	1,07	0,96	1,18
NMSC	3.978	60,61	5.168	67,11	0,77	0,75	0,79
MM und NMSC	56	0,85	83	1,08	0,67	0,51	0,88
Gesamt	6.563	100,00	7.701	100,00	0,85	0,83	0,87

Tabelle 4 Anzahl und Anteil von Versicherten ab 35 Jahren mit einem HKS zwischen 2012 und 2013 und einer inzidenten HK-Diagnose und Exzision innerhalb von acht Quartalen nach dem HKS, aufgeteilt in im HKS-detektierte Tumoren und Intervallkarzinome nach Geschlecht (N=462.590)

Geschlecht	VS mit HKS und HK (=100 %)	VS mit Detekt.	%	95 %-KI		VS mit Intervallkarzinom	%	95 %-KI	
Männer	7.995	5.395	67,48	66,45	68,51	2.600	32,52	31,49	33,55
Frauen	11.986	8.023	66,94	66,10	67,78	3.963	33,06	32,22	33,90
Gesamt	19.981	13.418	67,15	66,50	67,80	6.563	32,85	32,20	33,50

Anmerkung: VS=Versichert; HK= Inzidente Hautkrebsdiagnose mit vorangegangener Exzision; Detekt.=Detektion; KI=Konfidenzintervall.

Tabelle 5 Anzahl und Anteil von Versicherten ab 35 Jahren mit einem HKS zwischen 2012 und 2013 und einer inzidenten HK-Diagnose und Exzision innerhalb von acht Quartalen nach dem HKS, aufgeteilt in im HKS-detektierte Tumoren und Intervallkarzinome nach klinischen Merkmalen

Detektion				Intervallkarzinom			
ICD-Diagnose Stadium	+	VS	%	ICD-Diagnose Stadium	+	VS	%

MM				MM		
Stadium 0	205	1,53* (16,04**)		Stadium 0	93	1,42* (19,10**)
Stadium 1+2	1.057	7,88* (82,71**)		Stadium 1+2	386	5,88* (79,26**)
Stadium 3+4	16	0,12* (1,25**)		Stadium 3+4	8	0,12* (1,64**)
Gesamt	1.278	9,52* (100,00**)		Gesamt	487	7,42* (100,00**)
NMSC				NMSC		
Stadium 0	3.642	27,14* (30,59**)		Stadium 0	2.038	31,05* (33,88**)
Stadium 1+2	8.202	61,13* (68,90**)		Stadium 1+2	3.950	60,19* (65,66**)
Stadium 3+4	60	0,45* (0,50**)		Stadium 3+4	28	0,43* (0,47**)
Gesamt	11.904	88,72* (100,00**)		Gesamt	6.016	91,67* (100,00**)
Ohne Stadium-Einteilung				Ohne Stadium-Einteilung		
MM+NMSC	213	1,59* (100,00**)		MM+NMSC	56	0,85* (100,00**)
In-situ-Melanom + In-situ-Karzinom	23	0,17* (100,00**)		In-situ-Melanom + In-situ-Karzinom	4	0,06* (100,00**)
Gesamt	13.418	100,00* (100,00**)		Gesamt	6.563	100,00* (100,00**)

* Prozente innerhalb von Detektion bzw. Intervallkarzinom

** Prozente innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen

Tabelle 6 Anzahl von Versicherten ab 35 Jahren mit einer inzidenten HK-Diagnose mit Exzision und mindestens einer in Anspruch genommenen hautkrebsspezifischen Leistung innerhalb von vier Quartalen nach der Diagnose nach HKS-Teilnahme

	VS mit HK und HKS (N=600)				VS mit HK und ohne HKS (N=711)			
	MW	MD	SD	Min - Max	MW	MD	SD	Min - Max
Anzahl an Aufenthalten	1,07	1	0,29	1 - 4	1,14	1	0,39	1 - 4

Aufenthaltsdauer (Tage)	5,69	5	4,02	1 - 50	6,83	5	6,53	1 - 69
Kosten (€)	2.745	2.547	1.344	0 - 10.059	3.059	2.549	2.507	0 - 35.052

Anmerkung: VS=Versicherte; HK=Inzidente Hautkrebsdiagnose mit vorangegangener Exzision; MW=Mittelwert; MD=Median; SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum.

Tabelle 7 Anzahl von Versicherten ab 35 Jahren mit einer inzidenten HK-Diagnose mit Exzision und mindestens einer in Anspruch genommenen ambulant abgerechneten Leistung innerhalb von vier Quartalen nach der Diagnose nach HKS-Teilnahmestatus (N=40.906)

	VS mit amb. Leistung, mit HKS (N=20.593)				VS mit amb. Leistung, ohne HKS (N=20.313)			
	VS mit VO	%	Anzahl VO	Anzahl VO/VS	VS mit VO	%	Anzahl VO	Anzahl VO/VS
Bildgebende Verfahren	5.029	24,42	9.602	1,91	5.003	24,63	9.946	1,99
Grundpauschalen	20.524	99,66	135.449	6,60	20.064	98,77	138.249	6,89
Labordiagnostik	17.845	86,66	62.405	3,50	16.923	83,31	57.858	3,42
Onkologische Behandlung	9.254	44,94	24.378	2,63	8.409	41,40	21.935	2,61
Palliative Behandlung	187	0,91	740	3,96	173	0,85	1.020	5,90
Postoperative Überwachung	11.437	55,54	28.318	2,48	11.976	58,96	29.220	2,44
Wundbehandlung	949	4,61	1.191	1,26	1.095	5,39	1.459	1,33
Zytostatische Therapie und Bestrahlung	1.858	9,02	13.433	7,23	1.955	9,62	14.674	7,51
Gesamt*	20.593	100,00	275.516	13,38	20.313	100,00	274.361	13,51

Anmerkung: VS=Versicherte; amb.=ambulante; VO=Verordnung;

* Werte nicht additiv, da mehrere ambulante Leistungen in einem Quartal abgerechnet werden können.

Tabelle 8 Anzahl an Arzneimittelverordnungen von Versicherten ab 35 Jahren mit einer inzidenten HK-Diagnose und Exzision, mit einem HKS vor der Diagnose und mindestens einer Arzneimittelverordnung innerhalb von vier Quartalen nach der Diagnose (N=4.835)

	VS mit AM-VO	%	Anzahl AM-VO	Anzahl AM-VO/VS	Anzahl DDD	Anzahl DDD/VS
Antianämika	2.920	60,39	5.016	1,72	59.354	20,33
Antibiotika	2.590	53,57	3.707	1,43	20.097	7,76
Antiemetika	1.488	30,78	3.230	2,17	51.688	34,74
Antiöstrogene	141	2,92	470	3,33	41.675	295,57
Chemotherapie	620	12,82	1.787	2,88	38.621	62,29
Cortison	385	7,96	714	1,85	26.065	67,70
Immuntherapie	21	0,43	150	7,14	3.946	187,90

Interferone	45	0,93	266	5,91	14.008	311,29
Bisphosphonate	372	7,69	1.079	2,90	107.038	287,74
Gesamt*	4.835	100,00	11.998	2,48	316.330	65,43

Anmerkung: VS=Versicherte; AM-VO=Arzneimittelverordnung; DDD=Defined daily dose.

* Werte nicht additiv, da mehrere Arzneimittel in einem Quartal verordnet werden können.

Tabelle 9 Anzahl an Arzneimittelverordnungen von Versicherten ab 35 Jahren mit einer inzidenten HK-Diagnose und Exzision, ohne HKS vor der Diagnose und mindestens einer Arzneimittelverordnung innerhalb von vier Quartalen nach der Diagnose (N=5.243)

	VS AM-VO	mit %	Anzahl AM- VO	Anzahl AM- VO/VS	Anzahl DDD	Anzahl DDD/VS
Antianämika	3.213	61,28	5.913	1,84	75.247	23,42
Antibiotika	2.782	53,06	4.112	1,48	22.072	7,93
Antiemetika	1.719	32,79	3.863	2,25	67.422	39,22
Antiöstroge ne	157	2,99	574	3,66	49.583	315,82
Chemothera pie	591	11,27	1.742	2,95	37.443	63,36
Cortison	447	8,53	796	1,78	30.775	68,85
Immunthera pie	27	0,51	220	8,15	6.918	256,22
Interferone	65	1,24	347	5,34	15.388	236,74
Bisphosphon ate	417	7,95	1.275	3,06	125.439	300,81
Gesamt*	5.243	100,00	13.934	2,66	377.440	71,99

Anmerkung: AM-VO=Arzneimittelverordnung; DDD=Defined daily dose.

* Werte nicht additiv, da mehrere Arzneimittel in einem Quartal verordnet werden können.

Tabelle 10 Kosten der in Anspruch genommenen hautkrebspezifischen Leistungen von Versicherten ab 35 Jahren mit einer inzidenten HK-Diagnose und Exzision, mit HKS vor der Diagnose, differenziert nach klinischen Merkmalen

ICD-Diagnose Stadium	+	VS HK und mit HKS		Kosten, Mittelwert (€)			
		Anzahl	%	Ambul. Leistungen	Stationäre Aufenthalte	Arzneimittel	Gesamtkosten
MM							
Stadium 0		324	1,57	187,93	68,31	377,51	633,75
Stadium 1+2		1.602	7,78	241,09	393,57	183,21	817,87
Stadium 3+4		21	0,10	597,42	903,58	3.563,53	5.064,53
Gesamt		1.947	9,45	236,09	344,94	252,00	833,04
NMSC							
Stadium 0		5.619	27,27	150,56	3,10	114,11	267,78
Stadium 1+2		12.580	61,06	220,08	59,99	98,47	378,54

Stadium 3+4	102	0,50	523,48	74,78	2.635,16	3.233,41
Gesamt	18.301	88,83	200,43	42,61	117,41	360,44
Ohne Stadium-Einteilung						
MM+NMSC	319	1,55	304,55	587,19	138,46	1.030,20
In-situ-Melanom + In-situ-Karzinom	36	0,17	225,18	236,06	9,63	470,87
Gesamtkosten mit HKS						
	20.603	100,00	205,45	79,95	130,26	415,67

Anmerkung: VS=Versicherte; HK=Inzidente Hautkrebsdiagnose mit vorangegangener Exzision; ambul.=ambulante.

Tabelle 11 Kosten der in Anspruch genommenen hautkrebspezifischen Leistungen von Versicherten ab 35 Jahren mit einer inzidenten HK-Diagnose und Exzision, ohne HKS vor der Diagnose, differenziert nach klinischen Merkmalen

ICD-Diagnose Stadium	+	VS mit HK und ohne HKS		Kosten, Mittelwert (€)			
		Anzahl	%	Ambul. Leistungen	Stationäre Aufenthalte	Arzneimittel	Gesamtkosten
MM							
Stadium 0		226	1,11	177,61	118,58	53,41	349,59
Stadium 1+2		1.040	5,11	277,85	687,61	796,19	1.761,65
Stadium 3+4		21	0,10	379,21	782,09	3.707,67	4.868,97
Gesamt		1.287	6,33	261,90	589,23	713,26	1.564,39
NMSC							
Stadium 0		5.952	29,27	161,34	4,02	101,88	267,25
Stadium 1+2		12.783	62,86	227,74	90,64	105,48	423,86
Stadium 3+4		118	0,58	719,54	241,77	3.921,88	4.883,18
Gesamt		18.853	92,70	209,86	64,24	128,23	402,33
Ohne Stadium-Einteilung							
MM+NMSC		182	0,89	329,75	1.117,98	159,88	1.607,61
In-situ-Melanom + In-situ-Karzinom		15	0,07	197,87	152,57	20,05	370,49
Gesamtkosten ohne HKS							
		20.337	100,00	214,22	106,96	165,46	486,63

Anmerkung: VS=Versicherte; HK=Inzidente Hautkrebsdiagnose mit vorangegangener Exzision; ambul.=ambulante.