

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Versorgungsforschung
in der Dermatologie und bei Pflegeberufen

Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Augustin

Die diagnostische Treffsicherheit im Sinne der Number Needed to Treat beim Malignen Melanom der Haut

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Juliane Reusch
aus Westerland/Sylt

Hamburg 2021

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: **23.08.2021**

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: **Prof. Dr. Christoffer Gebhardt**

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: **Prof. Dr. Matthias Augustin**

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
1. Arbeitshypothese und Fragestellung	8
2. Einleitung	9
2.1 <i>Malignes Melanom der Haut</i>	9
2.1.1 Epidemiologie	9
2.1.2 Ätiopathogenese	12
2.1.3 Klinik	12
2.1.4 Diagnostische Techniken	13
2.1.5 Therapie	14
2.1.6 Kosten	15
2.2 <i>Hautkrebsscreening in Deutschland</i>	17
2.3 <i>Die Number Needed to Treat</i>	18
3. Material und Methoden	20
3.1 <i>Systematische Literaturrecherche</i>	20
3.2 <i>Studiendesign und Studiendurchführung</i>	21
3.2.1 Einschlusskriterien	22
3.2.2 Zielparameter	22
3.2.3 Ausschlusskriterien	23
3.2.4 Auswertung der Daten	23
3.2.5 Vergleichende Auswertung	23
4. Ergebnisse	24
4.1 <i>Ergebnisse der Literaturrecherche</i>	24
4.1.1 Herkunftsländer und Studiendesign	24
4.1.2 Behandler	24
4.1.3 Klinisches Setting	29
4.1.4 Grundlage der Berechnung der NNT	29
4.1.5 NNT bei klinischem Melanom-Verdacht	30
4.1.6 NNT Ergebnisse	33
4.1.7 NNT in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Körperlokalisierung	34
4.2 <i>Ergebnisse der Querschnittsanalyse (Datensatz „4 KW“)</i>	37
4.2.1 Analyse histologisch gesicherter maligner Melanome	37
4.2.2 Analyse klinisch Melanom-verdächtiger und daraus histologisch bestätigter maligner Melanome mit Berechnung der NNT	38

4.2.3 Analyse klinisch Melanom-verdächtiger, aber histologisch nicht bestätigter Läsionen	39
4.2.4 Analyse histologisch gesicherter, klinisch nicht detektierter maligner Melanome	42
4.2.5 NNT in Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten	45
4.2.6 NNT in Abhängigkeit vom Patienten-Geschlecht	46
4.2.7 NNT in Abhängigkeit von der Körperlokalisierung	46
4.3. <i>Vergleichende Analyse des Datensatzes „MM“</i>	47
4.3.1 Analyse aller histologisch gesicherten malignen Melanome	48
4.3.2 Analyse der klinisch Melanom-verdächtigen und daraus histologisch detektierten malignen Melanome	49
4.3.3 Analyse der klinisch nicht detektierten malignen Melanome	50
5. Diskussion	51
5.1 <i>NNT</i>	51
5.2 <i>Berechnungsgrundlage der NNT</i>	51
5.3 <i>Analyse der Datensätze</i>	53
5.4 <i>Analyse der Ergebnisse, Beantwortung der Forschungsfragen und ableitbare Trends</i>	54
5.4.1 Beantwortung der Forschungsfragen und Trends der systemischen Literaturrecherche:	54
5.4.2 Ergebnisse der Subgruppenanalyse	57
5.5 <i>Fazit</i>	59
6. Zusammenfassung	60
7. Summary	61
8. Abkürzungsverzeichnis	62
9. Literaturverzeichnis	63
10. Danksagung	67
11. Lebenslauf	68
12. Eidesstattliche Versicherung	69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C43, Deutschland 2015-2016	9
Abbildung 2: Epidemiologie des malignen Melanoms der Haut im Jahr 2016	10
Abbildung 3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C43, Deutschland 1999-2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020	11
Abbildung 4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C43, Deutschland 2015-2016	12
Abbildung 5: Stadien-adaptierte jährliche Kosten pro Fall beim malignen Melanom, (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014)	16
Abbildung 6: Flussdiagramm zur Studienauswahl im Rahmen der systematischen Literaturrecherche	20
Abbildung 7: Number Needed to Treat in Abhängigkeit vom Patientenalter in den untersuchten Publikationen.....	34
Abbildung 8: Number Needed to Treat in Abhängigkeit vom Patientenalter in den untersuchten Publikationen (Fortsetzung)	35
Abbildung 9: Number Needed to Treat in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht in den untersuchten Publikationen	35
Abbildung 10: Number Needed to Treat in Abhängigkeit von der Körperlokalisierung der Patienten in den untersuchten Publikationen.....	36
Abbildung 11: Vertikale Tumordicke in mm (in situ vs. invasiv) aller histologisch gesicherten malignen Melanome (n=70) des Datensatzes „4 KW“	38
Abbildung 12: Histologisches Ergebnis klinisch Melanom-verdächtiger Läsionen (n=208) des Datensatzes „4 KW“	38
Abbildung 13: Vertikale Tumordicke in mm (in situ vs. invasiv) aller klinisch Melanom-verdächtigen und histologisch bestätigten malignen Melanome (n=36) des Datensatzes „4 KW“	39
Abbildung 14: Prozentuale Aufteilung nach histologischem Ergebnis der klinisch Melanom-verdächtigen, aber histologisch nicht bestätigten Läsionen (n=172) des Datensatzes „4 KW“	40

Abbildung 15: Gesamtmenge histologisch gesicherter maligner Melanome (n=70) des Datensatzes „4 KW“, prozentual aufgeteilt nach klinischer Detektion.....	42
Abbildung 16 : Klinisch nicht detektierte maligne Melanome (n=34) des Datensatzes „4 KW“, prozentual aufgeteilt nach klinischer Verdachtsdiagnose.....	43
Abbildung 17: Vertikale Tumordicke in mm (in situ vs. invasiv) aller klinisch nicht detektierten malignen Melanome (n=34) des Datensatzes „4 KW“	45
Abbildung 18: Klinisch Melanom-verdächtige Läsionen des Datensatzes „4 KW“ in Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten in Dekaden	45
Abbildung 19: Klinisch Melanom-verdächtige Läsionen des Datensatzes „4 KW“ in Abhängigkeit vom Patienten-Geschlecht	46
Abbildung 20: Klinisch Melanom-verdächtige Läsionen des Datensatzes „4 KW“ in Abhängigkeit von der Körperlokalisation	47
Abbildung 21: Gesamtmenge histologisch gesicherter maligner Melanome (n=4.824) des Datensatzes „MM“, prozentual aufgeteilt nach klinischer Detektion.....	47
Abbildung 22: Vertikale Tumordicke in mm (in situ vs. invasiv) aller histologisch gesicherten malignen Melanome (n=4.824) des Datensatzes „MM“	48
Abbildung 23: Vertikale Tumordicke in mm (in situ vs. invasiv) klinisch Melanom-verdächtigter und daraus histologisch bestätigter maligner Melanome (n=2.508) des Datensatzes „MM“	49
Abbildung 24: Vertikale Tumordicke in mm (in situ vs. invasiv) klinisch nicht detektierter maligner Melanome (n=2.316) des Datensatzes „MM“	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche (1)	25
Tabelle 2: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche (2)	26
Tabelle 3: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche (3)	27
Tabelle 4: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche (4)	28
Tabelle 5: Number Needed to Treat-Ergebnisse in Abhängigkeit von der Spezialisierung des Behandlers (aus Tabelle 1)	33
Tabelle 6: Klinische Verdachtsdiagnosen und histologische Ergebnisse der histologischen Einsendungen des Datensatzes „4 KW“	37
Tabelle 7: Klinisch Melanom-verdächtige, aber histologisch nicht bestätigte Läsionen des Datensatzes „4 KW“, sortiert nach histologischer Diagnose in Prozent und absoluter Häufigkeit	41
Tabelle 8: Klinisch nicht detektierte maligne Melanome des Datensatzes „4 KW“, sortiert nach klinischer Verdachtsdiagnose in Prozent und absoluter Häufigkeit	43
Tabelle 9: Klinisch nicht detektierte maligne Melanome des Datensatzes „4 KW“, sortiert nach angegebener klinischer Differentialdiagnose in Prozent und absoluter Häufigkeit	44

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

In der Versorgungsforschung wird für das maligne Melanom der Haut die Number Needed to Treat (NNT) als Parameter der diagnostischen Treffsicherheit verwendet (Linertová et al., 2016; Nelson et al., 2019; Petty et al., 2020). Bisher existiert keine einheitliche Definition der NNT beim kutanen malignen Melanom, was die Vergleichbarkeit internationaler Forschungsarbeiten einschränkt (Nelson et al., 2019; Rosendahl et al., 2012).

Ziel dieser Doktorarbeit ist es, die in der Fachliteratur beschriebenen NNTs zum malignen Melanom der Haut in Bezug auf die diagnostische Treffsicherheit dar- und gegenüberzustellen, um Unterschiede in ihrer Definition und Berechnung herauszuarbeiten. Anschließend soll ein Vorschlag für eine allgemeingültige und vergleichbare Berechnungsgrundlage der NNT erstellt werden.

Anhand eines retrospektiv erhobenen Datensatzes aus einem in Deutschland bundesweit aufgestellten dermatohistopathologischen Einsendelabor soll die NNT für das maligne Melanom berechnet und das Ergebnis in die bestehende Datenlage eingeordnet werden. Anschließend sollen anhand des Datensatzes die folgenden Forschungsfragen beantwortet und Subgruppenanalysen durchgeführt werden:

- Wie häufig wird die klinische Verdachtsdiagnose eines malignen Melanoms histologisch nicht bestätigt und was sind in diesen Fällen die häufigsten histologischen Ergebnisse?
- Wie häufig wird ein malignes Melanom klinisch nicht detektiert und welche klinischen Verdachtsdiagnosen werden in diesen Fällen gestellt?
- Korreliert das Patientenalter mit der NNT?
- Korreliert das Geschlecht des Patienten mit der NNT?
- Korreliert die Lokalisation des malignen Melanoms mit der NNT?

2. Einleitung

2.1 Malignes Melanom der Haut

Das maligne Melanom der Haut ist ein bösartiger Tumor, der seinen Ursprung im melanozytären Zellsystem findet (Lodde et al., 2020). Unter den Hauttumoren hat es die höchste Metastasierungsrate und ist für mehr als 90% aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich, daher ist eine frühe Erkennung für die bestmögliche Behandlung wichtig (Krensel et al., 2019a; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

2.1.1 Epidemiologie

Das maligne Melanome tritt bevorzugt im fortgeschrittenen Lebensalter auf (Krensel et al., 2019), so lag das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2016 für Frauen bei 60 Jahren, für Männer bei 68 Jahren (Robert-Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2019). Aber auch schon im früheren Lebensalter ist eine Erkrankung möglich (vergleiche (vgl.) Abbildung 1).

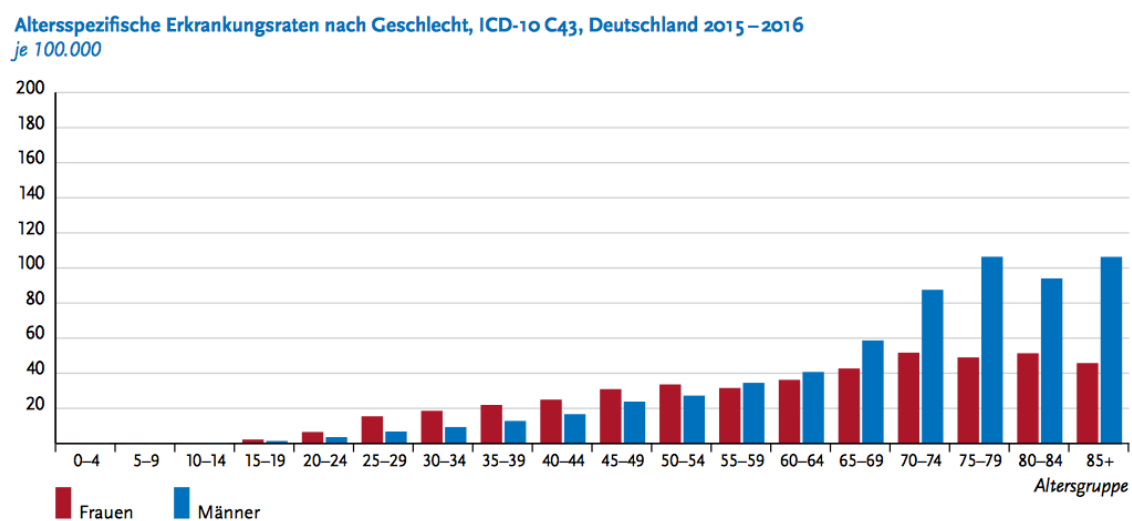


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C43, Deutschland 2015-2016

Robert-Koch-Institut (Hrsg.), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), 2019, Krebs in Deutschland | 2015/2016, 12. Auflage. Berlin, S. 65, Abbildung 3.13.2.

2016 belegte das maligne Melanom bei Frauen den vierten, bei Männern den fünften Platz der häufigsten Tumorlokalisationen aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland (Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2019).

	2016	
	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	11.150	12.090
standardisierte Erkrankungsrate ¹	19,9	21,0
Sterbefälle	1.226	1.700
standardisierte Sterberate ¹	1,5	2,7
5-Jahres-Prävalenz	51.000	50.900
10-Jahres-Prävalenz	92.900	88.100
relative 5-Jahres-Überlebensrate	93 %	91 %
relative 10-Jahres-Überlebensrate	92 %	88 %
¹ je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach altem Europastandard		

Abbildung 2: Epidemiologie des malignen Melanoms der Haut im Jahr 2016

Robert-Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, Berlin, 2019 [Online im Internet]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_node.html;jsessionid=63961325E2EA8EB7DE667F4464D033DC.2_cid381 [Stand 29.04.2020 17:16].

Die Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland ist zunehmend (Krensel et al., 2019), seit den 1970er Jahren ist sie mindestens um das Fünffache gestiegen (Lodde et al., 2020). Im Jahr 2016 lag diese für Frauen bei 11.150, für Männer bei 12.090 (vgl. Abbildung 2). Eine Verdopplung der Inzidenzraten bei Männern in den nächsten 20 Jahren und bei Frauen in den nächsten 30 Jahren ist zu erwarten (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Der langfristige Anstieg der Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland ist vor allem durch das veränderte Freizeitverhalten der Bevölkerung (zum Beispiel (z.B.) Outdoor-Sport, Sonnenbaden, Urlaub in äquatornahen Gegenden) und den demographischen Wandel der Gesellschaft zu erklären (J. Augustin et al., 2016; Barnes et al., 2016a).

Die weltweit höchsten Inzidenzraten finden sich in Australien und Neuseeland; hohe Zunahmen sind aber auch in anderen Ländern mit einer hellhäutigen Bevölkerung und starker Besonnung wie z.B. in Skandinavien oder den Niederlanden zu verzeichnen (J. Augustin et al., 2016; Lodde et al., 2020). Bei einem deutlich geringeren Anstieg der Mortalitätsraten gegenüber den steigenden Inzidenzraten ist von einer relativen Stabilisierung der Mortalitätsraten auszugehen (Katalinic et al., 2014; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019) (vgl. Abbildung 3).

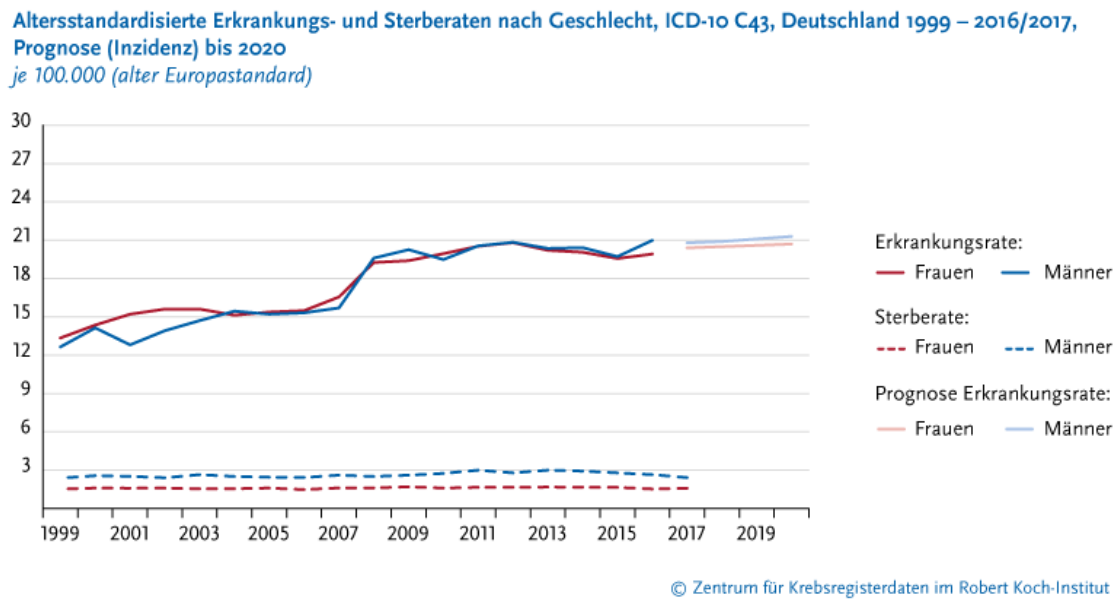


Abbildung 3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C43, Deutschland 1999-2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020

Robert-Koch-Institut (Hrsg.), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), 2019, Krebs in Deutschland | 2015/2016, 12. Auflage. Berlin, S. 65, Abbildung 3.13.1a.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die sich mit zunehmendem Tumorstadium verschlechtert (vgl. Abbildung 4) (Katalinic et al., 2014), lag für Frauen im Jahr 2016 bei 93%, für Männer bei 91% (Robert-Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2019).

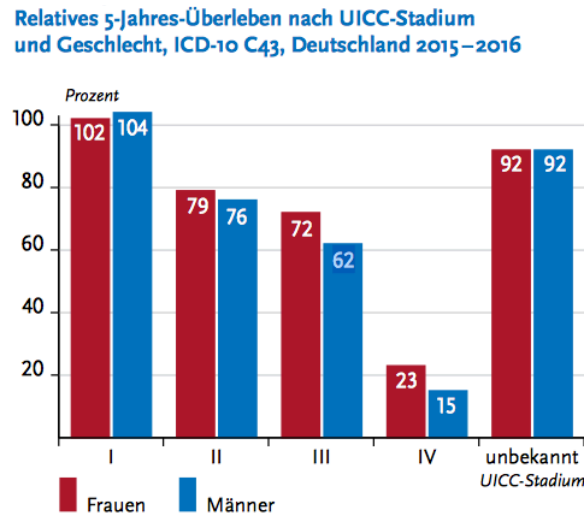


Abbildung 4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C43, Deutschland 2015-2016

Robert-Koch-Institut (Hrsg.), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), 2019, *Krebs in Deutschland | 2015/2016*, 12. Auflage. Berlin, S. 65, Abbildung 3.13.5.

2.1.2 Ätiopathogenese

Risikofaktoren für ein malignes Melanom der Haut sind neben einem hellen Hautlichttyp, genetischer Vorbelastung und einer höheren Anzahl an Pigmentmalen, vor allem die ultraviolette (UV) Strahlung (J. Augustin et al., 2016; Lodde et al., 2020). Dabei handelt es sich insbesondere um eine hohe, intermittierende UV-Belastung mit Sonnenbränden in der Kindheit und Jugend (Lodde et al., 2020).

2.1.3 Klinik

Maligne Melanome der Haut zeichnen sich klinisch meist durch Asymmetrie, eine unregelmäßige Begrenzung und Mehrfarbigkeit aus (Lodde et al., 2020). Klinisch und histologisch erfolgt die Einteilung in verschiedene Subtypen, die vier häufigsten bei Kaukasiern sind:

- Superfiziell spreitendes Melanom (60-70%)

- Noduläres Melanom (15-30%)
- Lentigo-Maligna-Melanom (5-15%)
- Akrolentiginöses Melanom (5-10%) (Plewig, G. et al., 2015).

Zu den häufigsten klinischen Differentialdiagnosen eines malignen Melanoms sind im Bereich der melanozytären Tumoren beispielsweise melanozytäre Nävi (insbesondere atypisch oder dysplastisch), im Bereich der epithelialen Tumoren pigmentierte Basalzellkarzinome, pigmentierte (irritierte) Verrucae seborrhoicae oder Lentigines (seniles) und im Bereich der vaskulären Tumoren Angiokeratome oder Granulomata pyrogenica zu nennen (Plewig, G. et al., 2015).

2.1.4 Diagnostische Techniken

Bei der klinischen Untersuchung des Patienten steht die Inspektion des gesamten Integuments inklusive angrenzender einsehbarer Schleimhäute an erster Stelle (Blum et al., 2015). Die sichere Abgrenzung zwischen einem dysplastischen Nävus oder anderen oben genannten (o.g.) Differentialdiagnosen und einem malignen Melanom ist oft schwierig und kann unter Hinzunahme eines Dermatoskops (Auflichtmikroskopie) durch 10- bis 20-fache Vergrößerung der Läsion erleichtert werden (Blum et al., 2017; Plewig, G. et al., 2015). In verschiedenen Metaanalysen im klinischen sowie experimentellen Setting konnte durch den Einsatz von Dermatoskopie beim erfahrenen Untersucher eine Verbesserung der diagnostischen Treffsicherheit mit signifikanter Reduktion der NNT gezeigt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; Rosendahl et al., 2012), sodass die Dermatoskopie seit dem 01.04.2020 (fakultativer) Leitungsbestandteil des Hautkrebsscreenings ist (KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2019).

Weitere diagnostische Hilfsmittel sind beispielsweise die sequenzielle digitale Dermatoskopie (SDD) und die konfokale Laserscanningmikroskopie (CLSM) (Fink und Haenssle, 2016; Sies et al., 2020).

Bei der SDD wird dermatoskopisches Bildmaterial digital analysiert, sodass neben kurzzeitigen Veränderungen auch ein langfristiges Screening von pigmentierten Läsionen erfolgen kann (Fink und Haenssle, 2016).

Mithilfe der CLSM, einem lichtmikroskopischen Verfahren mit Laserstrahlung, ist eine Beurteilung der Epidermis und oberen Dermis möglich und kann die Unterscheidung

zwischen dysplastischen Nävi, malignen Melanomen und z.B. anderen pigmentierten Läsionen vereinfacht werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; Sies et al., 2020).

Die CLSM oder SDD haben bisher keinen Eingang als etabliertes Verfahren in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen gefunden (KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2019).

2.1.5 Therapie

Goldstandard bei klinischem Verdacht auf ein malignes Melanom der Haut ist die zeitnahe Komplettexzision des Primärtumors (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Mittels histopathologischer Untersuchung erfolgt die Diagnosestellung, das histologische Staging mit Bestimmung der Tumordicke nach Breslow, Beurteilung des Vorhandenseins einer Ulzeration sowie eine Beurteilung der Schnittländer. Der Tumor wird anschließend anhand der gültigen TNM-Klassifikation nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) eingeordnet (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Die Tumordicke stellt den wichtigsten prognostischen Parameter dar, so besteht ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen der Tumordicke und der statistisch zu erwartenden 10-Jahres-Überlebensrate (Plewig, G. et al., 2015).

Die Nachexzision mit einem Sicherheitsabstand in Abhängigkeit von der Tumordicke zur Verhinderung lokaler Tumorrezidive wird nach der deutschen Leitlinie empfohlen, bei in situ Melanomen wird ein Sicherheitsabstand von 0,5 cm diskutiert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Eine stadienadaptierte Ausbreitungsdiagnostik (Lymphknotensonographie, Schnittbildgebung, laborchemische Tumormarker) zur Detektion einer möglichen Metastasierung wird empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; Plewig, G. et al., 2015).

Ab einer Tumordicke von 1,0 mm (bei dünneren Primärtumoren (0,75-1 mm) mit Ulzeration, erhöhter Mitoserate und/oder jüngeren Lebensalter (<40 Jahren)) und keinem Hinweis auf eine lokoregionale oder Fernmetastasierung wird nach der deutschen Leitlinie eine Wächterlymphknoten-Biopsie empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Hierbei handelt es sich um eine diagnostische Maßnahme zur Festlegung des Stadiums und gegebenenfalls Einleitung einer adjuvanten Therapie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Nach jahrzehntelanger Verwendung von Chemotherapien ohne signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebensraten sind mittlerweile mehrere medikamentöse zielgerichtete (Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF, c-Kit, MEK)) und immunmodulatorische Therapien (Checkpoint-Inhibitoren (CTLA4-, PD1-Antikörper)) für metastasierte Melanom-Patienten im Stadium III oder IV nach AJCC 2017 zur Standardtherapie geworden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; Plewig, G. et al., 2015). Während die Prognose metastasierter Melanom-Patienten vor wenigen Jahren mit einem Gesamtüberleben von sieben bis acht Monaten und einer Gesamt-Überlebensrate von ca. 5% sehr schlecht war, wird unter den beginnend im Jahre 2011 eingeführten o.g. Systemtherapien ein 3-Jahres-Überleben von 58% (kombinierte Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie) und 44% (Signaltransduktionsinhibitortherapie) beschrieben (Terheyden et al., 2019). Eine Stadien-adaptierte Nachsorge von Melanom-Patienten für einen Zeitraum von zehn Jahren wird empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

2.1.6 Kosten

Laut Krankheitskostenrechnung des statistischen Bundesamtes beliefen sich die aktuellsten Kosten für das maligne Melanom und den nicht-melanotischen Hautkrebs im Jahr 2008 für Frauen auf 240 Millionen Euro, für Männer auf 263 Millionen Euro (Barnes et al., 2016b). Im Vergleich zum Jahr 2002 ist das für Frauen ein Zuwachs von 44,6% und für Männer von 81,4% (Barnes et al., 2016b).

Die jährlichen direkten Kosten (medizinischen Interventionen) aller Melanom-Neuerkrankungen betragen laut deutscher Leitlinie nach Hochrechnung Anfang der 2000er Jahre pro Jahr rund 132 Millionen Euro mit in Abbildung 5 dargestellten Stadien-adaptierten (nach AJCC 2017) Kosten pro Fall (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014).

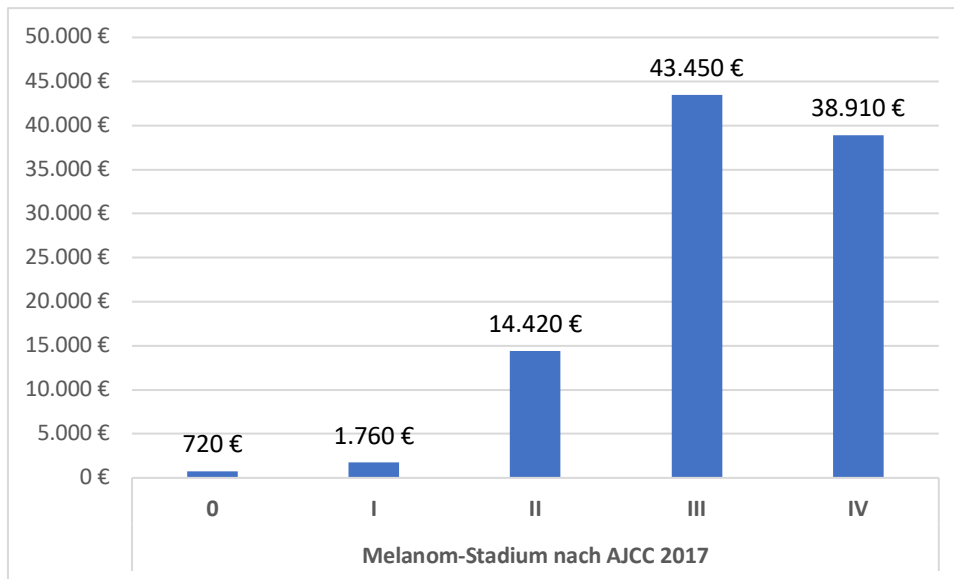


Abbildung 5: Stadien-adaptierte jährliche Kosten pro Fall beim malignen Melanom, (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014)

Vor allem in fortgeschrittenen Stadien des malignen Melanoms führen vermehrte stationäre Aufenthalte, notwendige apparative Untersuchungen, die medikamentöse Behandlung mit immunmodulatorischen beziehungsweise (bzw.) zielgerichteten Therapien sowie vorzeitige Mortalität oder Produktivitätsverlust durch Morbidität zu vermehrten Krankheitskosten (Krensel et al., 2019a). So belaufen sich exemplarische Jahrestherapiekosten pro Patient für eine Immuntherapie mit dem Wirkstoff Pembrolizumab bei nicht resezierbarem oder metastasiertem malignen Melanom bei Erwachsenen auf etwa 144.000 Euro (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016).

Je früher Hautkrebs detektiert wird, desto effektiver und kostengünstiger kann er in der Regel therapiert werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008; Krensel et al., 2019a).

2.2 Hautkrebsscreening in Deutschland

Hautkrebs stellt in Deutschland die häufigste Krebserkrankung dar (Andrees et al., 2020) und gehört zu den häufigsten Behandlungsanlässen in der dermatologischen Praxis (M. Augustin et al., 2016). Die in Zukunft deutlich steigende Inzidenz von nicht-melanotischem Hautkrebs (NMSC=Non-Melanoma-Skin-Cancer) und des malignen Melanoms, auch in Hinblick auf den demographischen Wandel mit Zunahme der älteren Bevölkerung und sinkenden Verfügbarkeit von ärztlichem Personal, insbesondere in ländlichen Gebieten, stellt eine große versorgerische Herausforderung dar (M. Augustin et al., 2016). Vor allem beim malignen Melanom, welches unter den Hauttumoren die höchste Letalität aufweist, hängt die Überlebensrate vom Tumorstadium ab (Andrees et al., 2020), somit ist eine zielgenaue Früherkennung wichtig.

Die erhebliche Bedeutung der dermatologischen Versorgung des Hautkrebses war einer der zentralen Gründe für die Etablierung des gesetzlichen Hautkrebsscreenings als Maßnahme der bundesweiten Sekundärprävention (M. Augustin et al., 2016; Krensel et al., 2019b).

Seit Juli 2008 haben gesetzlich Versicherte ab dem 35. Lebensjahr in Deutschland alle zwei Jahre den Anspruch auf ein visuelles Ganzkörperscreening zur Hautkrebsfrüherkennung (Eissing et al., 2017; Katalinic et al., 2015). Die Untersuchung kann von Fachärzten für Dermatologie oder hausärztlich tätigen Fachärzten für Allgemeinmedizin, Internisten, praktischen Ärzten und Ärzten ohne Gebietsbezeichnung durchgeführt werden, die im Rahmen einer achtstündigen Fortbildung geschult wurden (Katalinic et al., 2015). Eine Evaluation der Schulungsergebnisse zeigte eine signifikante Verbesserung der Trefferquote der Nicht-Dermatologen (insbesondere von Allgemeinmedizinern) nach absolvierter Schulung (7,45 von 12 Läsionen vor der Schulung detektiert; 9,26 von 12 nach der Schulung); Dermatologen erreichten im Vergleich zu den restlichen Berufsgruppen vor und nach der Schulung eine bessere diagnostische Treffsicherheit (vor der Schulung 10,03 von 12 Läsionen, nach der Schulung 10,21 von 12 detektiert) (Anders et al., 2017).

Die Teilnahmeraten am Hautkrebsscreening beliefen sich im Jahr 2010 auf ca. 15-30% der Bevölkerung (J. Augustin et al., 2016; Katalinic et al., 2015).

Seit der Einführung des Hautkrebsscreenings zeigt sich ein Anstieg der Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland (Katalinic et al., 2015). Hierbei handelt es sich vermehrt um frühe Erkrankungsstadien (in situ bzw. pT1-Melanome) wie den Typ des superfiziell spreitenden Melanoms, welches wie auch das Lentigo-Maligna-Melanom, im Vergleich zu

anderen Subtypen, eine günstigere Prognose aufweist und die im Vergleich zu den Inzidenzraten geringer ansteigenden Mortalitätsraten erklären könnte (Barnes et al., 2016a). Untersuchungen zum Einfluss des Ganzkörperscreenings auf die Inzidenz des malignen Melanoms in Queensland, Australien, zeigten einen Rückgang des Anteils von diagnostizierten malignen Melanomen mit größerer Eindringtiefe ($>0,75$ mm), und einen steigenden Anteil von malignen Melanomen mit geringerer Eindringtiefe ($\leq 0,75$ mm) (Aitken et al., 2010). Ein Ganzkörperscreening in den letzten drei Jahren vor der Diagnose eines malignen Melanoms verringert laut Aitken et al. das Risiko eines malignen Melanoms mit größerer Eindringtiefe ($>0,75$ mm) um 14% und erhöht die Chance eines malignen Melanoms mit geringerer Eindringtiefe ($< 0,75$ mm) um 38%. Die Auswirkung des gesetzlichen Hautkrebsscreenings in Deutschland bleibt Gegenstand weiterer Forschung und Diskussionen.

2.3 Die Number Needed to Treat

Die NNT ist eine statistische Maßzahl, die angibt, wie viele Patienten über einen bestimmten Zeitraum mit einer bestimmten Therapie bzw. Intervention behandelt werden müssen, um ein Ereignis zu verhindern, welches mit der Kontrollbehandlung (häufig Placebo) eintritt (Jaehde, 2017). So wird sie unter anderem in klinischen Studien eingesetzt, um beispielsweise die Wirksamkeit von Medikamenten zu beurteilen (Jaehde, 2017).

Weiterhin wird die NNT in der Versorgungsforschung als Parameter der diagnostischen Treffsicherheit z.B. bei der Detektion des malignen Melanoms oder von NMSC verwendet (Nelson et al., 2019; Petty et al., 2020). Ihre Synonyme stellen die Number Needed to Biopsy (NNB) oder Number Needed to Excise (NNE) dar (Nelson et al., 2019; Petty et al., 2020). Im folgenden Text wird der Begriff „NNT“ einheitlich für alle Synonyme verwendet werden.

Unter vergleichbaren klinischen Bedingungen und ähnlicher Prävalenz des malignen Melanoms kann die NNT als Parameter der diagnostischen Treffsicherheit insbesondere zum Vergleich größerer Gruppen von Ärzten dienen (Marchetti et al., 2020).

Mithilfe der NNT als sogenannter Performance Indikator wurde bereits die diagnostische Treffsicherheit verschiedener Behandler dargestellt und in Folge daraus nationale und internationale Vergleiche z.B. in der Versorgungsforschung gezogen (Baade et al., 2008;

Nelson et al., 2019; Sidhu et al., 2012). Eine einheitliche Definition zur Berechnung der NNT beim malignen Melanom existiert in der internationalen Literatur bisher nicht und differiert in hohem Maß zwischen den Autoren, sodass praktisch keine Vergleichbarkeit gegeben ist (Nelson et al., 2019; Rosendahl et al., 2012).

Neben der NNT existieren noch weitere Parameter der diagnostischen Treffsicherheit wie das „Nevi:Melanoma Ratio“, „Benign:Malignant Ratio“, „Malignant Lesions:Melanoma Ratio“, der prädiktive Vorhersagewert, die Spezifität und Sensitivität, die in der internationalen Literatur verwendet werden (Linertová et al., 2016; Marchetti et al., 2020; Nelson et al., 2019; Petty et al., 2020). Die NNT ist dabei der am meisten verwendete Parameter der diagnostischen Treffsicherheit im Bereich Hautkrebs (Marchetti et al., 2020), sodass in dieser Arbeit der Schwerpunkt auf die NNT gelegt wurde.

3. Material und Methoden

3.1 Systematische Literaturrecherche

Zum Überblick über die Studienlage der NNT als Parameter der diagnostischen Treffsicherheit beim malignen Melanom erfolgte initial eine systematische Literaturrecherche mittels der medizinischen Datenbank PubMed.gov (letzte Suche am 11.04.20) unter Kombination der Suchbegriffe „melanoma“, „pigmented nevus“, „NNT“, „number needed to treat“, „NNE“, „number needed to excise“, „NNB“, „number needed to biopsy“, „melanoma detection“ und „diagnostic accuracy“.

Wie in Abbildung 6 dargestellt, ergaben sich daraus 21 Treffer zu Veröffentlichungen, die die NNT, NNB oder NNE als Parameter der diagnostischen Treffsicherheit beim malignen Melanom bei erwachsenen Patienten verwendeten und eine Berechnungsgrundlage dieser angaben. Darüber hinaus wurden anhand dieser Suchstrategie drei zusätzliche, zur Thematik passende Reviews identifiziert.

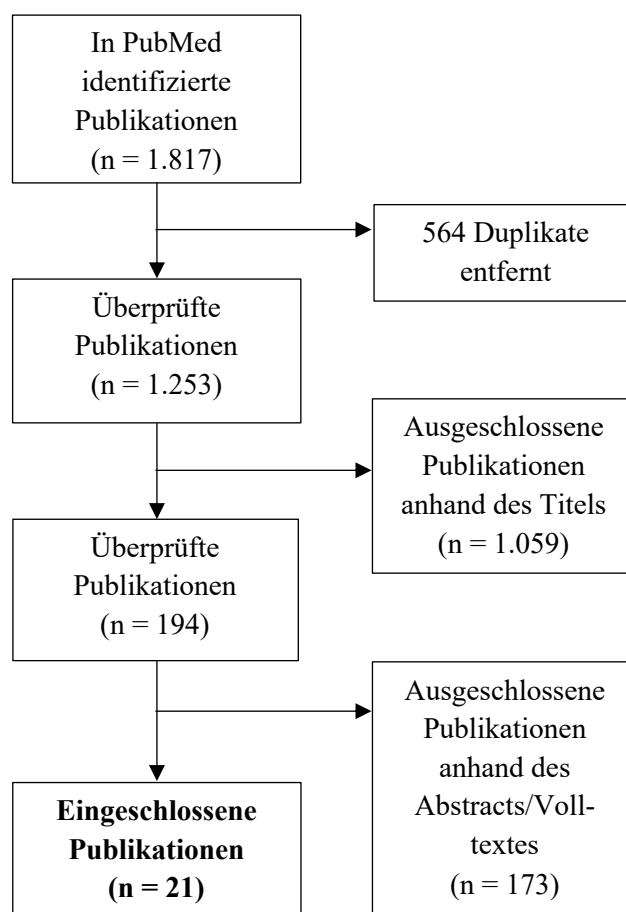


Abbildung 6: Flussdiagramm zur Studienauswahl im Rahmen der systematischen Literaturrecherche

3.2 Studiendesign und Studiendurchführung

Im Anschluss führten wir eine retrospektive Querschnittsstudie mit versorgungswissenschaftlicher und klinischer Analyse auf der Grundlage gesicherter histopathologischer Befunde sowie zugehöriger Verdachts- und Differentialdiagnosen der Einsender des dermatohistopathologischen Einsendelabors (Reusch/Reusch/Mielke, Hamburg) mit bundesweitem Einzugsgebiet durch. Die eingesendeten Präparate stammten aus insgesamt 109 dermatologischen Praxen in Deutschland.

Zur Erstellung eines Datensatzes wurden alle eingehenden Einsendungen des Jahres 2010 unabhängig von den Verdachts-/Differentialdiagnosen des Einsenders sowie vom histopathologischen Befund für vier Kalenderwochen (KW) (KW 6, 17, 32, 40) erfasst und entsprechende Zusatzinformationen aus dem Managementsystem des dermatohistopathologischen Einsendelabors dc-Pathos (dc-systeme Informatik GmbH, Deutschland) extrahiert.

Die Befunde wurden nach Einsendenummer sortiert und jedem Befund im Anschluss eine Laufnummer zugewiesen, um die eindeutige Zuordnung sicherzustellen. Anhand des histopathologischen Befundbogens wurden das Geburtsdatum des Patienten, das Patientengeschlecht, die Verdachtsdiagnose sowie bis zu fünf Differentialdiagnosen des Einsenders, die Lokalisation der Exzision, der histopathologische Befund (ohne Abkürzungen) sowie die Eindringtiefe in Millimetern dokumentiert.

Aus diesem Datensatz von insgesamt 8.988 Einsendungen aus vier Kalenderwochen wurde ein separater Datensatz in Excel, Version 16.30, (Microsoft, USA) erstellt. Dieser beinhaltete alle Fälle mit Angabe von klinischem Melanom-Verdacht in den Verdachts- und Differentialdiagnosen sowie alle histologisch detektierten malignen Melanome und wurde als Datensatz „4 KW“ bezeichnet.

3.2.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für histologisch gesicherte maligne Melanome waren das Vorkommen folgender Begriffe im histopathologischen Befundbericht:

- „Melanom“
- „Lentigo maligna“
- „Melanoma in situ“

Einschlusskriterien für eine klinisch Melanom-verdächtige Läsion waren das Vorkommen folgender Begriffe in der Verdachtsdiagnose und/oder in den bis zu fünf Differentialdiagnosen des Einsenders:

- „Melanom“ (oder Abkürzung „MM“)
- „Lentigo maligna“
- „Melanoma in situ“
- Abkürzungen („SSM“ = superfiziell spreitendes Melanom, „ALM“ = akrolentiginöses Melanom, „NM“/“NMM“ = noduläres (malignes) Melanom, „UM“/“UMM“ = ulzeriertes (malignes) Melanom, „AM“/“AMM“ = amelanotisches (malignes) Melanom)
- „Malignität“ in Kombination mit „Nävus“ oder „Nävuszellnävus“

3.2.2 Zielparameter

Für die Analyse des Datensatzes „4 KW“ wurden die folgenden Parameter untersucht:

- Patientenalter
- Patientengeschlecht
- Verdachtsdiagnose sowie bis zu fünf Differentialdiagnosen des Einsenders
- Lokalisation der Läsion
- Histopathologischer Befund
- Eindringtiefe in mm

3.2.3 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien stellten Nachexzisionen bereits histologisch gesicherter maligner Melanome sowie Melanom-Metastasen in der Verdachtsdiagnose, den Differentialdiagnosen oder im histopathologischen Befund dar.

3.2.4 Auswertung der Daten

Es erfolgte eine deskriptive Auswertung der Daten mit statistischen Standardmaßen (absolute und prozentuale Häufigkeiten bei kategorialen Daten) mit der Software IBM SPSS Statistics, Version 26. Weiterhin wurden multiple Diagramme zur visuellen Darstellung der Daten in Excel, Version 16.30, (Microsoft, USA) erstellt.

Zur weiteren Analyse der Daten erfolgte eine Berechnung der NNT anhand folgender Formel (Zur Begründung der verwendeten Formel vgl. 5.2):

$$\frac{\text{Anzahl klinisch Melanom – verdächtiger Läsionen}}{\text{Anzahl daraus histologisch gesicherter maligner Melanome}} = NNT$$

3.2.5 Vergleichende Auswertung

Darüber hinaus erfolgte die Auswertung eines weiteren Datensatzes des dermatohistopathologischen Einsendelabors zur vergleichenden Analyse, in welchem alle histologisch gesicherten malignen Melanome (in situ und invasiv) der Jahre 2009 bis 2013 anhand einer Volltextrecherche im Managementsystem dc-Pathos (dc-systeme Informatik GmbH, Deutschland) in Excel, Version 16.30, (Microsoft, USA) dokumentiert wurden. Neben der histologischen Diagnose wurden die vertikale Eindringtiefe in Millimetern, die Verdachtsdiagnose des Einsenders und bis zu fünf Differentialdiagnosen aus dem histopathologischen Bericht extrahiert. Der Datensatz wird zukünftig als Datensatz „MM“ (= „malignes Melanom“) betitelt.

Unter Anwendung der o.g. Einschluss- und Ausschlusskriterien (vgl. 3.2.1 und 3.2.3) besteht dieser Datensatz aus 4.824 histologisch gesicherten malignen Melanomen.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Insgesamt wurden 21 Publikationen identifiziert, in denen die NNT unter Angabe der Berechnungsgrundlage dargestellt wurde. Die Publikationen wurden je nach Definition der NNT in drei Subgruppen („Klinisch Melanom-suspekte Läsionen und histologische Sicherung“, „Pigmentierte/melanozytäre Läsionen ohne explizite klinische Angabe von Melanom-Verdacht und histologische Sicherung“, „Weder klinische Angabe von Melanom-Verdacht noch histologische Sicherung“) unterteilt (vgl. Tabelle 1 bis 4).

4.1.1 Herkunftsländer und Studiendesign

Zehn der Publikationen stammten aus Australien, vier aus den USA, zwei aus Großbritannien und jeweils eine aus Schweden, Österreich und Italien; eine Studie wurde multizentrisch erhoben. 15 Studien wurden retrospektiv erhoben, sechs prospektiv. Die Anzahl an histologisch gesicherten malignen Melanomen pro Studie lag zwischen 20 und 17.172. (vgl. Tabelle 1 bis 4).

4.1.2 Behandler

In acht der Studien waren Dermatologen die behandelnden Ärzte, in weiteren acht, überwiegend in Australien durchgeführten Studien „General Practitioner“ (=GP), zu deutsch „Allgemeinmediziner“ (vgl. Tabelle 1 bis 4). Die GPs wurden zum Teil (z.T.) mit wechselnden Definitionen anhand ihres Spezialisierungsgrades im Bereich Hautkrebs in Untergruppen unterteilt (Baade et al., 2008; Hansen et al., 2009; Rosendahl et al., 2012; Youl et al., 2007) (vgl. Tabelle 1 bis 4). In den restlichen Studien waren die Behandler Ärzte anderer Fachrichtungen (z.B. plastische Chirurgie), im Bereich Dermatologie ausgebildetes Pflegepersonal oder eine Kombination aus Dermatologen und GPs (z.T. GPs mit Spezialisierung auf Hautkrebs) (vgl. Tabelle 1 bis 4).

Tabelle 1: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche (1)

	Einschluss klinisch Melanom-suspekter Läsionen mit histologischer Sicherung				
Autor	Chia AL et al.	Kofler L et al.	Privalle A et al.	Rosendahl C et al.	Wilson RL et al.
Titel	Melanoma diagnosis: Australian dermatologists' number needed to treat.	Sequential digital dermatoscopic imaging. How much time is required per patient?	Number of skin biopsies needed per malignancy: Comparing the use of skin biopsies among dermatologists and nondermatologist clinicians.	The impact of subspecialization and dermatoscopy use on accuracy of melanoma diagnosis among primary care doctors in Australia.	How good are US dermatologists at discriminating skin cancers? A number-needed-to-treat analysis.
Jahr	2008	2014	2019	2012	2012
Herkunftsland	Australien	Österreich	USA	Australien	USA
NNT (95% CI)	3,5	7,54	<u>Insgesamt</u> : 19,25 (15,34-23,15) <u>Dermatology physicians</u> : 14,33 <u>Dermatology APPs</u> : 20,78 <u>Nondermatology PCPs</u> : 27,8 <u>Other nondermatology clinicians</u> : 53,56	<u>GP</u> : 17,0 (14,5-20,7) <u>GPSICS</u> : 9,4 (8,8-10,1) <u>DSCP</u> : 8,5 (8,1-9,0)	15
Definition der NNT	"Total number of definitely clinically suspected melanomas divided by the number of histologically confirmed melanomas."	"Ratio aus benignen exzidierten Läsionen zu malignen exzidierten Läsionen."	"Dividing the total number of biopsied lesions by the number of histologically proven skin cancers."	"Total number of new lesions treated where "exclude melanoma" was selected, divided by the number of new lesions with histological diagnosis of melanoma."	"Total number of pigmented skin lesions that were suspicious for melanoma divided by the number of melanomas diagnosed."
Klinische Verdachtsdiagnose vorliegend & für NNT Berechnung berücksichtigt (1=ja, 0=nein)	1	1	1	1	1
Histologische Sicherung (=1), Abrechnungsdaten (=0)	1	1	1	1	1
Behandler (1= Dermatologie, 2= GP, 3= Nicht-Dermatologe (GP, Gynäkologe, Plastische Chirurgie, Urologe, andere), 4=Dermatology APP, 5 = Physicians assistant)	1	1	1, 2, 3, 4	2	1
Setting der Exzision	n.a.	Dermatologie-Praxis (Muttermal-Screening)	n.a.	n.a.	University departement of dermatology
Studientyp (prospektiv =p, retrospektiv =r)	r	p	r	p	r
Anzahl teilnehmender Behandler	37	n.a.	201	193	8
Anzahl Exzisionen	686	98	1.517	21.900	410
Anzahl histologisch gesicherter Melanome	195	13	79	2.367	28
Legende: APP = Advanced practice professional, BN = Benign nevi, CI = Konfidenzintervall, DN = Dysplastic nevi, DSCP= Dedicated skin cancer professional, FMP = Family medicine practitioner, GP = General practitioner, GPSIC: General practioner with special interest in skin cancer, GPWSI = General practitioner with special interest, MM= Malignant melanoma, NNT = Number Needed to Treat, NNB = Number Needed to Biopsy, NSCS = Non-specialised clinical setting, PCP = Primary care physician, SCS = Specialised clinical setting, SK = Seborrhoische Keratose					

Tabelle 2: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche (2)

Einschluss pigmentierter/melanozytärer Läsionen ohne explizite klinische Angabe von Melanom-Verdacht mit histologischer Sicherung					
Autor	Ahnlide I et al.	Anderson M.A. et al.	Argenziano G et al.	Argenziano G et al.	Baade PD et al.
Titel	Diagnosis of pigmented skin tumours in a dermatological setting: different aspects of the number needed to excise as a measure of efficiency.	Accuracy of Skin Cancer Diagnosis by Physician Assistants Compared With Dermatologists in a Large Health Care System.	Melanoma detection in Italian pigmented lesion clinics.	Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey.	Factors associated with the number of lesions excised for each skin cancer: a study of primary care physicians in Queensland, Australia
Jahr	2014	2018	2014	2012	2008
Herkunftsland	Schweden	USA	Italien	Multizentrisch	Australien
NNT (95% CI)	6,5 (ohne SK) 6,8 (mit SK)	<u>Dermatologist</u> : 25,4 (20,6-31,3) <u>Physicians assistant</u> : 39,4 (31,1-49,8)	<u>1.</u> : 7,9 <u>2.</u> : 7,1	<u>SCS</u> : 8,7 <u>NSCS</u> : 29,4	19,6 (CI 16,2-22,9)
Definition der NNT	"Dividing the number of excised pigmented tumours (common naevus, dysplastic naevus, melanoma in situ and invasive melanoma, (+ seborrhic Keratosis)) by the number of excised melanomas."	"Inverse of the absolute risk of melanoma per biopsy. Number of pigmented lesions needed to biopsy to diagnose one case of melanoma."	1. "Dividing the total number of excised benign lesions and melanomas by the number of melanomas." 2. "Dividing the total number of excised melanocytic lesions by the number of melanomas."	"Dividing the total number of excised lesions (melanocytic nevi and cutaneous melanoma) by the number of melanomas."	"For pigmented lesions NNE is the number of excisions or biopsies of lesions divided by the number of melanomas excised." (Melanoma, dysplastic nevi, benign nevi, other pigmented benign lesions)
Klinische Verdachtsdiagnose vorliegend & für NNT Berechnung berücksichtigt (1=ja, 0=nein)	0	0	0	0	0
Histologische Sicherung (=1), Abrechnungsdaten (=0)	1	1	1	1	1
Behandler (1= Dermatologie, 2= GP, 3= Nicht-Dermatologe (GP, Gynäkologe, Plastische Chirurgie, Urologe, andere), 4=Dermatology APP, 5 = Physicians assistant)	1	1, 5	1	1, 2	2
Setting der Exzision	Departement of Dermatology at Helsingborg Hospital	University of Pittsburgh Medical Center-affiliated dermatology offices	Italian dermatology Pigmented lesion clinics	Hospitals, academic units, private units. (SCS&NSCS)	Primary care skin cancer clinics & mainstream general practice
Studientyp (prospektiv =p, retrospektiv =r)	p	r	r	r	p
Anzahl teilnehmender Behandler	10	30	n.a.	n.a.	154
Anzahl Exzisionen	1.717	4.039	8.229	300.215	2.977
Anzahl histologisch gesicherter Melanome	252	149	866	17.172	152
Legende: APP = Advanced practice professional, BN = Benign nevi, CI = Konfidenzintervall, DN = Dysplastic nevi, DSCP= Dedicated skin cancer professional, FMP = Family medicine practitioner, GP = General practitioner, GPSIC: General practioner with special interest in skin cancer, GPwSI = General practitioner with special interest, MM= Malignant melanoma, NNT = Number Needed to Treat, NNB = Number Needed to Biopsy, NSCS = Non-specialised clinical setting, PCP = Primary care physician, SCS = Specialised clinical setting, SK = Seborrhoische Keratose					

Tabelle 3: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche (3)

	Einschluss pigmentierter/melanozytärer Läsionen ohne explizite klinische Angabe von Melanom-Verdacht mit histologischer Sicherung				
Autor	English DR et al.	Esdaile B et al.	Hansen C et al.	Heal C et al.	Nault A et al.
Titel	Factors influencing the number needed to excise: excision rates of pigmented lesions by general practitioners.	Diagnosing melanoma: how do we assess how good we are?	How good are skin cancer clinics at melanoma detection? Number needed to treat variability across a national clinic group in Australia.	Minor skin excisions in general practice in North Queensland.	Biopsy Use in Skin Cancer Diagnosis: Comparing Dermatology Physicians and Advanced Practice Professionals.
Jahr	2004	2014	2009	2006	2015
Herkunftsland	Australien	UK	Australien	Australien	USA
NNT (95% CI)	29 (mit SK) 21 (ohne SK)	<u>General clinic physician + Dermatology (2006)</u> : 3,46 <u>Dermatology (2011)</u> : 2,74	<u>GPwSI</u> : 30 (mit SK), 23 (ohne SK)	8,4	<u>All professions</u> : 21,4 (CI 12,9-30,0) <u>Physicians</u> : 17,4 (CI 9,3-25,4) <u>Advanced practice professional</u> : 32,8 (CI 7,0-58,7)
Definition der NNT	"Number of pigmented lesions (naevi, seborrhic keratoses, melanoma) needed to be excised to identify one melanoma."	"Number of nevi needed to be removed to discover a melanoma. (BN + DN + MMIS + MM/(MM + MMIS))."	"Total number of excised pigmented skin lesions divided by the number of melanoma."	"Number of benign or dyplastic naevi that were excised per melanoma."	"Dividing the total number of pigmented lesions by the number of histologically proven melanomas."
Klinische Verdachtsdiagnose vorliegend & für NNT Berechnung berücksichtigt (1=ja, 0=nein)	0	0	0	0	0
Histologische Sicherung (=1), Abrechnungsdaten (=0)	1	1	1	1	1
Behandler (1= Dermatologie, 2= GP, 3= Nicht-Dermatologie (GP, Gynäkologe, Plastische Chirurgie, Urologe, andere), 4=Dermatology APP, 5 = Physicians assistant)	2	1, 2	2	2	1
Setting der Exzision	General Practices	General clinics, Skin cancer clinics	National network of skin cancer clinics	General Practice	Dermatology departement
Studientyp (prospektiv =p, retrospektiv =r)	r	r	r	p	r
Anzahl teilnehmender Behandler	468	n.a.	57	16	13
Anzahl Exzisionen	4.699	1.380	10.612	1.247	1.102
Anzahl histologisch gesicherter Melanome	160	454	348	20	492
Legende: APP = Advanced practice professional, BN = Benign nevi, CI = Konfidenzintervall, DN = Dysplastic nevi, DSCP= Dedicated skin cancer professional, FMP = Family medicine practitioner, GP = General practitioner, GPSIC: General practitioner with special interest in skin cancer, GPwSI = General practitioner with special interest, MM= Malignant melanoma, NNT = Number Needed to Treat, NNB = Number Needed to Biopsy, NSCS = Non-specialised clinical setting, PCP = Primary care physician, SCS = Specialised clinical setting, SK = Seborrhoische Keratose					

Tabelle 4: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche (4)

	Einschluss pigmentierter/melanozytärer Läsionen ohne explizite klinische Angabe von Melanom-Verdacht mit histologischer Sicherung				Keine klinische Angabe von Melanom-Verdacht oder histologischer Sicherung	
Autor	Pescarini E et al.	Rolfe HM et al.	Sidhu S et al.	Youl PH et al.	Byrnes P et al.	Wilkinson D et al.
Titel	Diagnostic effectiveness of dermoscopy performed by plastic surgery registrars trained in melanoma diagnosis.	Accuracy in skin cancer diagnosis: a retrospective study of an Australian public hospital dermatology department.	The number of benign moles excised for each malignant melanoma: the number needed to treat.	Diagnosing skin cancer in primary care: how do mainstream general practitioners compare with primary care skin cancer clinic doctors?	Management of skin cancer in Australia--a comparison of general practice and skin cancer clinics.	Skin cancer clinics in Australia: workload profile and performance indicators from an analysis of billing data.
Jahr	2020	2012	2012	2007	2007	2006
Herkunftsland	Italien	Australien	UK	Australien	Australien	Australien
NNT (95% CI)	10 (mit SK) 9 (ohne SK)	11,9	6,3	GP: 20,7 (CI 14,4-27,0) Skin cancer clinic doctors: 19,0 (CI 14,9-23,1)	39	28,6
Definition der NNT	"The number of excised pigmented skin lesions for every melanoma ."	"Number of pigmented lesions (seborrheic keratoses, naevi, melanoma) removed to identify one melanoma."	"The ratio of the total number of excisions to malignant Melanoma ((BN + DN + MM)/MM)."	"Number of pigmented lesions excised per melanoma."	"Number of benign pigmented and non pigmented lesions excised plus number of melanomas excised divided by the number of melanomas excised."	"Number of benign lesions (pigmented or non-pigmented)excised plus number of melanomas excised divided by the number of melanomas excised."
Klinische Verdachtsdiagnose vorliegend & für NNT Berechnung berücksichtigt (1=ja, 0=nein)	0	0	0	0	0	0
Histologische Sicherung (=1), Abrechnungsdaten (=0)	1	1	1	1	0	0
Behandler (1= Dermatologie, 2= GP, 3= Nicht-Dermatologe (GP, Gynäkologe, Plastische Chirurgie, Urologe, andere), 4=Dermatology APP, 5 = Physicians assistant)	3	1	1	2	2	2
Setting der Exzision	University hospital	Public hospital dermatology departement	Dermatology departement	General Practices, Skin cancer clinics	General practices	Skin cancer clinic
Studientyp (prospektiv =p, retrospektiv =r)	r	r	r	p	r	r
Anzahl teilnehmender Behandler	3	n.a.	9	154	n.a.	20
Anzahl Exzisionen	466	6.546	4.691	11.116	1.417	8.055
Anzahl histologisch gesicherter Melanome	34	55	750	152	31	116

Legende: APP = Advanced practice professional, BN = Benign nevi, CI = Konfidenzintervall, DN = Dysplastic nevi, DSCP= Dedicated skin cancer professional, FMP = Family medicine practitioner, GP = General practitioner, GPSIC: General practioner with special interest in skin cancer, GPwSI = General practitioner with special interest, MM= Malignant melanoma, NNT = Number Needed to Treat, NNB = Number Needed to Biopsy, NSCS = Non-specialised clinical setting, PCP = Primary care physician, SCS = Specialised clinical setting, SK = Seborrhoische Keratose

4.1.3 Klinisches Setting

Neben Referenzzentren für pigmentierte Läsionen (Argenziano et al., 2014) gehörten dermatologische Praxen und Krankenhäuser der Regelversorgung (Kofler et al., 2014; Rolfe, 2012; Sidhu et al., 2012) sowie Praxen und Krankenhäuser ohne Spezialisierung auf Hautkrebs oder Dermatologie zur Versorgungsstruktur (Byrnes et al., 2007; English et al., 2004; Heal et al., 2006) (vgl. Tabelle 1 bis 4).

4.1.4 Grundlage der Berechnung der NNT

Aus 21 Suchergebnissen wurde in fünf Publikationen für die Berechnung der NNT die klinische Verdachtsdiagnose eines malignen Melanoms sowie das histologische Ergebnis der exzidierten Läsionen eingeschlossen (vgl. Tabelle 1).

In den restlichen 16 Publikationen wurde die NNT ohne Berücksichtigung bzw. genaue Angabe der klinischen Verdachtsdiagnose berechnet (vgl. Tabelle 2 bis 4). Grundlage der Berechnung waren in diesen Fällen entweder histopathologische Befundberichte selektierter, histologisch gesicherter Diagnosen oder Abrechnungsdaten ohne Berücksichtigung der histopathologischen Ergebnisse (vgl. Tabelle 2 bis 4). Bezüglich der selektierten, histopathologischen Diagnosen wurden überwiegend pigmentierte Läsionen (vor allem Nävi, maligne Melanome und seborrhoische Keratosen (SK)) eingeschlossen, wobei die NNT in einigen Fällen unter Ausschluss sowie unter Einschluss von seborrhoischen Keratosen berechnet wurde (vgl. Tabelle 2 bis 4). In vier Publikationen wurde als Grund der Exzision ein Hautkrebscreening oder Routine-Melanom-Screening genannt, die Anzahl der dabei tatsächlich als Melanom-suspekt exzidierten Läsionen wurde nicht beschrieben bzw. in die Berechnung der NNT eingeschlossen (Anderson et al., 2018; Argenziano et al., 2014; Esdaile et al., 2014; Nault et al., 2015).

Auf Grund ihrer variierenden Berechnungsgrundlagen der NNT, werden die in Tabelle 2 bis 4 aufgeführten Studien hier nicht weiter analysiert (vgl. 5.2).

4.1.5 NNT bei klinischem Melanom-Verdacht

In den fünf in Tabelle 1 dargestellten Publikationen wurde die NNT anhand der angegebenen klinischen Verdachtsdiagnose eines malignen Melanoms unter Einbeziehung der dazugehörigen histopathologisch gesicherten Diagnose berechnet. Die Studien unterschieden sich anhand ihres NNT-Ergebnisses, des Settings und der eingeschlossenen Läsionen:

1. Die NNT der retrospektiven Studie von Chia et al. aus Australien lag mit 3,5 im niedrigen einstelligen Bereich. Für die NNT wurde die Anzahl klinisch definitiv als malignes Melanom eingeschätzter Läsionen durch die Anzahl histologisch gesicherter maligner Melanome geteilt. In einem Jahr wurden insgesamt 686 definitiv klinisch als Melanom-suspekt (= „Melanoma“, „Malignant melanoma“, „Lentigo maligna“, „Hutchinson’s melanotic freckle“) eingeschätzte Läsionen identifiziert; 195 davon ergaben histologisch ein malignes Melanom (Chia et al., 2008). Weiterhin wurden 118 histologisch gesicherte, zusätzliche maligne Melanome identifiziert, die anhand der Verdachtsdiagnose nicht in die Einschlusskriterien „definitiv klinisch Melanom-suspekte Läsionen“ eingestuft wurden. Re-Exzisionen oder vorher biopsierte Läsionen wurden ausgeschlossen. Das Setting wurde nicht genauer benannt. (Chia et al., 2008)
2. In der Publikation von Kofler et al. aus Österreich wurden alle Patienten, die zum Muttermal-Screening in einer privaten Praxis vorstellig wurden, prospektiv in die Studie eingeschlossen. Bei den Patienten wurde eine Untersuchung mittels sequentieller digitaler Dermatoskopie durchgeführt. Klinisch suspekte melanozytäre Läsionen (z.B. asymmetrisches Wachstum, unregelmäßige Begrenzung, unregelmäßige Oberflächenstruktur etc.) wurden exzidiert, Exzisionen aus kosmetischen Gründen wurden ausgeschlossen. Die Ratio aus benignen, exzidierten Läsionen zu malignen Läsionen ergab die NNT. Die klinische Verdachtsdiagnose wurde mit der histologischen Diagnose korreliert: Aus 98 klinisch suspekten Läsionen wurden 13 maligne Melanome histologisch gesichert, was in einer NNT von 7,54 resultierte. (Kofler et al., 2014)

3. Privalle et al. berechneten in ihrer retrospektiven Studie aus den USA die NNT für das maligne Melanom anhand pigmentierter Läsionen unter Einbezug der klinischen Verdachtsdiagnose und des histopathologischen Ergebnisses. Läsionen wurden in die Kategorie „pigmentiert“ gezählt, wenn sie durch den Kliniker als solche beschrieben wurden und der Verdacht auf ein malignes Melanom in den klinischen Angaben geäußert wurde. Neben Dermatologen waren die teilnehmenden Kliniker „Dermatology Advanced Practice Professionals“ (APP), zu deutsch dermatologisch geschultes Pflegepersonal, nicht-dermatologisch ausgebildete GPs und andere Fachärzte (z.B. Urologen oder Gynäkologen). Für alle teilnehmenden Kliniker zusammen lag die NNT bei 19,25, für Dermatologen bei 14,33, die damit die geringste NNT erreichten (vgl. Tabelle 1). Durch Privalle et al. wurde keine statistische Relevanz der Unterschiede der NNT zwischen den verschiedenen Fachbereichen beim malignen Melanom beschrieben. Entzündliche Hauterkrankungen, oder Exzisionen aus kosmetischen oder funktionalen Gründen wurden nicht eingeschlossen. (Privalle et al., 2020)

4. In der prospektiven Studie von Rosendahl et al. wurde die NNT für das maligne Melanom für „Primary Care Doctors“, zu deutsch Allgemeinmediziner, in Australien erhoben. Zur Berechnung der NNT wurden die Läsionen, die zum Ausschluss eines malignen Melanoms exzidiert wurden, durch die Läsionen, die histologisch ein malignes Melanom ergaben, geteilt. Die Kliniker hatten bei der Exzision einer für Hautkrebs-suspekten Läsionen die Auswahlmöglichkeit zwischen „Exclude Melanoma“ und „Exclude NMSC“ (Rosendahl et al., 2012). Die „Primary Care Doctors“ wurden in drei Subgruppen unterteilt: „GPs“, „GPs mit besonderem Interesse an Hautkrebs“ (=General Practitioner with Special Interest in Skin Cancer = GPSISC) und GPs mit Spezialisierung auf Hautkrebs (=Dedicated Skin Cancer Practitioner = DSCP). Insgesamt wurden 21.900 Läsionen exzidiert, um maligne Melanome auszuschließen; 2.367 ergaben histopathologisch ein malignes Melanom. Zusätzlich wurden 191 maligne Melanome aus 89.463 Exzisionen detektiert, um NMSC auszuschließen, sowie zehn maligne Melanome aus Prozeduren, wo kein Verdacht auf Malignität angegeben wurde. Die NNT lag für GPs bei 17,0, für GPSISC bei 9,4 und für DSCP bei 8,5. Darüber hinaus wurde auch der Einfluss von Dermatoskopie auf die NNT untersucht: Hier lag die NNT bei keinem bzw. geringem Dermatoskopie-Einsatz bei 14,6, bei „mittlerem Gebrauch“ bei 10,9 und bei „hohem

Gebrauch“ bei 8,5. Dermatoskopie verbessert laut Rosendahl et al. die diagnostische Treffsicherheit, sowie das Verhältnis von Hautkrebs zu den exzidierten Läsionen. Rosendahl et al. beschreiben außerdem einen Zusammenhang zwischen der NNT und der Spezialisierung des Arztes. (Rosendahl et al., 2012)

5. Bei Wilson et al. wurden die Daten in den USA in einer dermatologischen Universitätsklinik retrospektiv anhand histologischer Befunde erhoben. Für die Berechnung der NNT wurden alle pigmentierten Läsionen, die klinisch suspekt für ein malignes Melanom waren, durch die Anzahl histologisch diagnostizierter maligner Melanome geteilt. Aus 410 Biopsien von pigmentierten Läsionen waren 28 histologisch mit einem malignen Melanom vereinbar, wobei noch zwei weitere histologisch gesicherte maligne Melanome bei klinisch nicht pigmentierten Läsionen detektiert wurden. Insgesamt lag die NNT bei 15. (Wilson et al., 2012) Kriterien, die eine Läsion Melanom-verdächtig machten, wurden nicht genannt.

Zusammenfassend berücksichtigten Wilson et al. und Privalle et al. klinisch als pigmentiert eingeschätzte, Melanom-suspekte Läsionen und teilten diese durch die daraus histologisch gesicherten malignen Melanome (Privalle et al., 2020; Wilson et al., 2012).

Kofler et al. bildeten aus klinisch suspekt imponierenden, melanozytären Läsionen eine Ratio aus benignen Läsionen und den histologisch gesicherten malignen Melanomen (Kofler et al., 2014).

Chia et al. und Rosendahl et al. schlossen alle klinisch Melanom-suspekten Läsionen in die Berechnung der NNT ein (Chia et al., 2008; Rosendahl et al., 2012).

Bei Chia et al. wurden nur als definitiv Melanom-suspekt eingeschätzte Läsionen berücksichtigt, bei Rosendahl et al. wurden Läsionen eingeschlossen, bei denen der Kliniker auf dem Pathologie-Anforderungsschein „Exclude Melanoma“ angegeben hatte, wobei die Kliniker in dieser Studie die Auswahl zwischen der Angabe „Exclude Melanoma“ und „Exclude NMSC“ hatten (Rosendahl et al., 2012).

4.1.6 NNT Ergebnisse

Insgesamt lag die NNT für Dermatologen in den in Tabelle 1 dargestellten Studien zwischen 3,5 und 15 mit einem Mittelwert von 10,1. GPs erreichten NNTs zwischen 17,0 und 27,8, GPs mit einer Spezialisierung im Bereich Hautkrebs 8,5 bis 9,4. Nicht-Dermatologen (ohne GPs) und Dermatology APPs erreichten NNTs zwischen 20,8 und 27,8. (vgl. Tabelle 5)

Tabelle 5: Number Needed to Treat-Ergebnisse in Abhängigkeit von der Spezialisierung des Behandlers (aus Tabelle 1)

Berufsgruppen	n=	Mittelwert	Höchste NNT	Niedrigste NNT
GP (spezialisiert)	2	9	9,4	8,5
Dermatologen	4	10,1	15	3,5
Dermatology APPs	1	20,8	20,8	20,8
GP	2	22,4	27,8	17
Nicht-Dermatologen (ohne GPs)	1	27,8	27,8	27,8

Unter Berücksichtigung aller 21 Publikationen lag die NNT bei Dermatologen zwischen 2,74 und 25,4, für GPs zwischen 8,4 und 39 und für GPs mit Spezialisierung im Bereich Hautkrebs zwischen 8,5 und 30 (vgl. Tabelle 1 bis 4).

Diese Ergebnisse lassen sich in die Ergebnisse des Reviews von Nelson et al. einordnen, die insgesamt eine NNT zwischen 2,2 und 30,5, mit einem Mittelwert von 14,8 beschrieben (Nelson et al., 2019). Für Dermatologen wurde im Review eine gemittelte NNT von 7,5 errechnet, für australische „Primary care physicians“ von 14,6 (Nelson et al., 2019).

4.1.7 NNT in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Körperlokalisation

Eine Berechnung der NNT nach Alter, Geschlecht und Körperlokalisation wurde von den Autoren der in Tabelle 1 aufgeführten Publikationen nicht durchgeführt. Aus den in Tabelle 2 bis 4 aufgeführten Publikationen lassen sich folgende Trends ableiten:

NNT in Abhängigkeit vom Patientenalter (vgl. Abbildung 7 und Abbildung 8):

Die höchste NNT (224,4) fand sich in der Altersgruppe „0-20 Jahre“ (Argenziano et al., 2012), die geringste NNT (1,8) in der Altersgruppe „>80 Jahre“ (Ahnlide et al., 2014). Insgesamt zeigte sich mit zunehmendem Patientenalter eine abnehmende NNT.

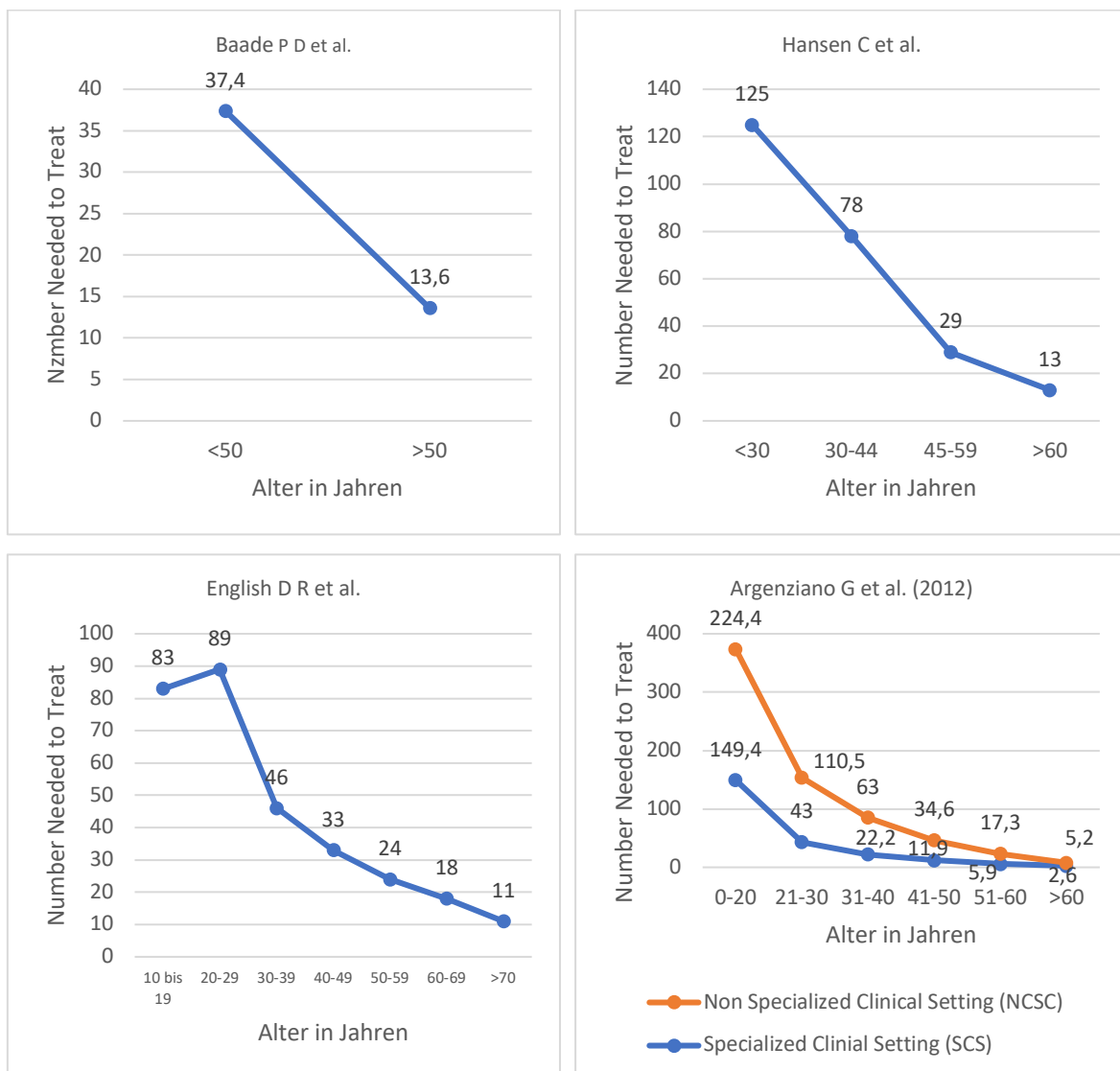


Abbildung 7: Number Needed to Treat in Abhängigkeit vom Patientenalter in den untersuchten Publikationen

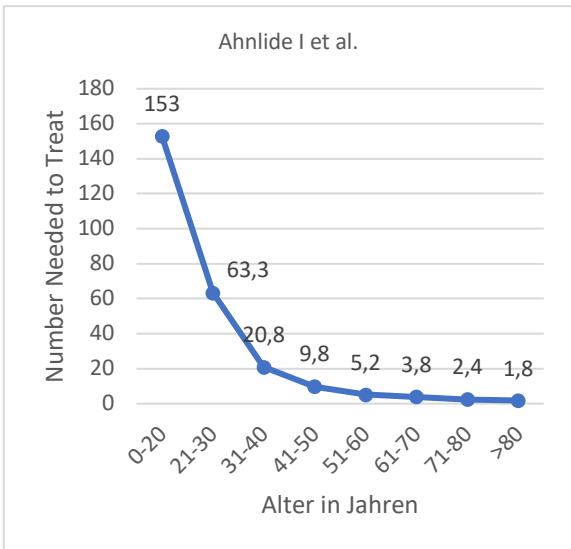


Abbildung 8: Number Needed to Treat in Abhängigkeit vom Patientenalter in den untersuchten Publikationen (Fortsetzung)

NNT in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht (vgl. Abbildung 9):

Die NNT war in fünf Publikationen für Frauen höher als für Männer (Ahnlide et al., 2014; Baade et al., 2008; English et al., 2004; Hansen et al., 2009; Sidhu et al., 2012). Die höchste NNT fand sich bei Hansen et al. mit einer NNT von 42 für Frauen und 24 für Männer, die geringste NNT bei Sidhu et al. mit 7,6 für Frauen und 4,8 für Männer.

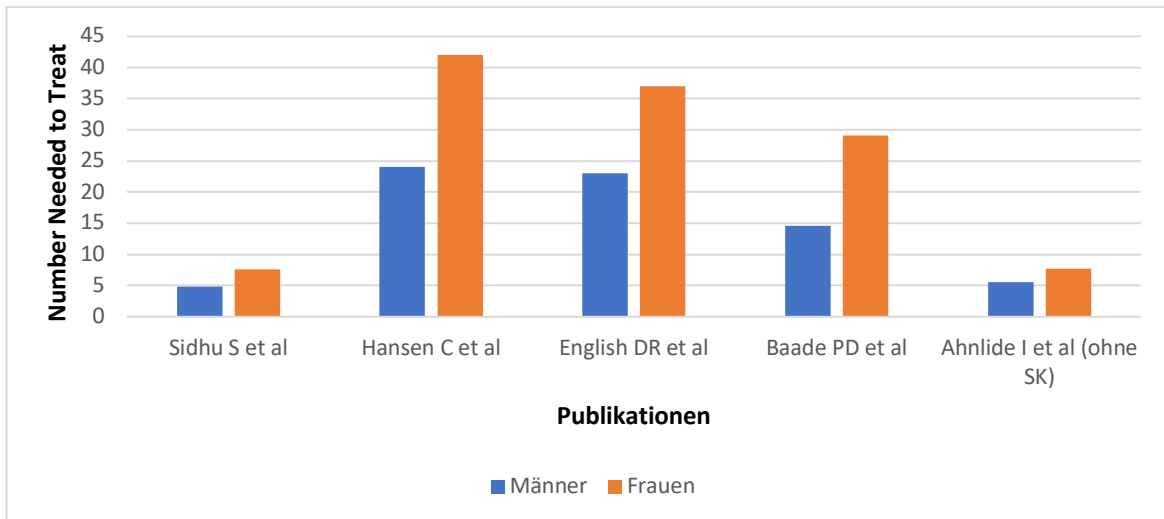


Abbildung 9: Number Needed to Treat in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht in den untersuchten Publikationen

NNT in Abhängigkeit von der Lokalisation (vgl. Abbildung 10):

In vier Publikationen wurde die NNT in Abhängigkeit von der Körperlokalisierung untersucht; hierbei lag keine einheitliche Einteilung und Bezeichnung der Körperlokalisierungen vor (Ahnlide et al., 2014; Argenziano et al., 2012; Baade et al., 2008; Hansen et al., 2009).

Die höchste NNT (52,5) fand sich in einer australischen Studie bei GPs in der Region „Chest“ (Baade et al., 2008). Die geringste NNT (2,4) wurde in einer Publikation aus Schweden für Dermatologen im Bereich der „oberen Extremität“ beschrieben (Ahnlide et al., 2014). Gemittelt lag die höchste NNT (37,2) im Bereich „Rumpf“, die geringste NNT (11,1) im Bereich „Kopf/Hals“.

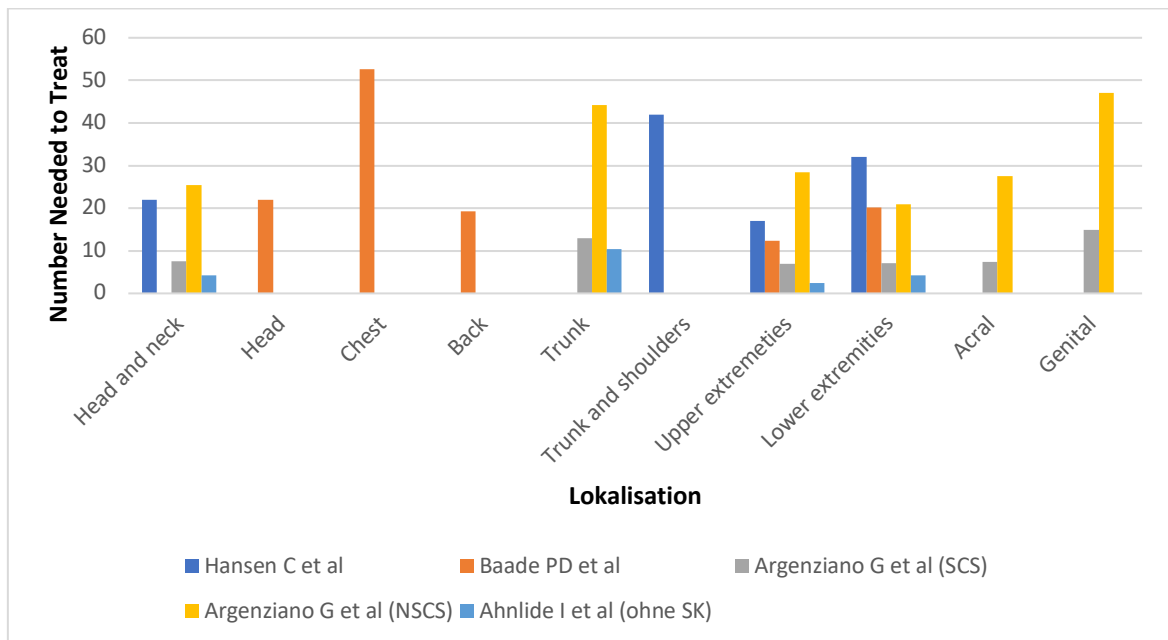


Abbildung 10: Number Needed to Treat in Abhängigkeit von der Körperlokalisierung der Patienten in den untersuchten Publikationen

4.2 Ergebnisse der Querschnittsanalyse (Datensatz „4 KW“)

Aus den 8.988 histologischen Einsendungen konnten nach Anwendung der unter 3.2.1 beschriebenen Einschlusskriterien 208 Läsionen mit klinischem Melanom-Verdacht sowie 70 histologisch gesicherte maligne Melanome detektiert werden (= Datensatz „4 KW“) (vgl. Tabelle 6).

Der Datensatz „4 KW“ besteht aus 137 weiblichen und 105 männlichen Patienten. Die Altersverteilung der Patienten mit Melanom-verdächtigen Läsionen wird unter 4.2.5 genauer beschrieben.

Tabelle 6: Klinische Verdachtsdiagnosen und histologische Ergebnisse der histologischen Einsendungen des Datensatzes „4 KW“

	Histologisch Melanom	Histologisch kein Melanom	Anzahl Einsendungen
Klinisch Melanom-Verdacht	36	172	208
Klinisch kein Melanom-Verdacht	34	8746	8780
Gesamt	70	8918	8988

4.2.1 Analyse histologisch gesicherter maligner Melanome

Anhand der histopathologischen Befundberichte erfolgte eine Differenzierung der 70 histologisch gesicherten malignen Melanome nach ihrer maximalen vertikalen Tumordicke nach Breslow in Millimetern (vgl. Abbildung 11):

- 50% (n=35) der Läsionen waren in situ Melanome, 50% (n=35) wiesen ein invasives Wachstum auf.
- Nach weiterer Unterteilung gehörten insgesamt 23% (n=8) aller in situ Melanome zum Typ der Lentigo maligna.
- Eine Unterteilung der invasiven malignen Melanome ergab bei 68,6% (n=24) eine vertikale Tumordicke von „ $\leq 1\text{mm}$ “. Bei 11,4% (n=4) war die Tumordicke „ $> 1\text{mm}-2\text{mm}$ “, bei 14,3% (n=5) „ $> 2\text{mm}-4\text{mm}$ “ und bei 5,7% (n=2) „ $> 4\text{mm}$ “.

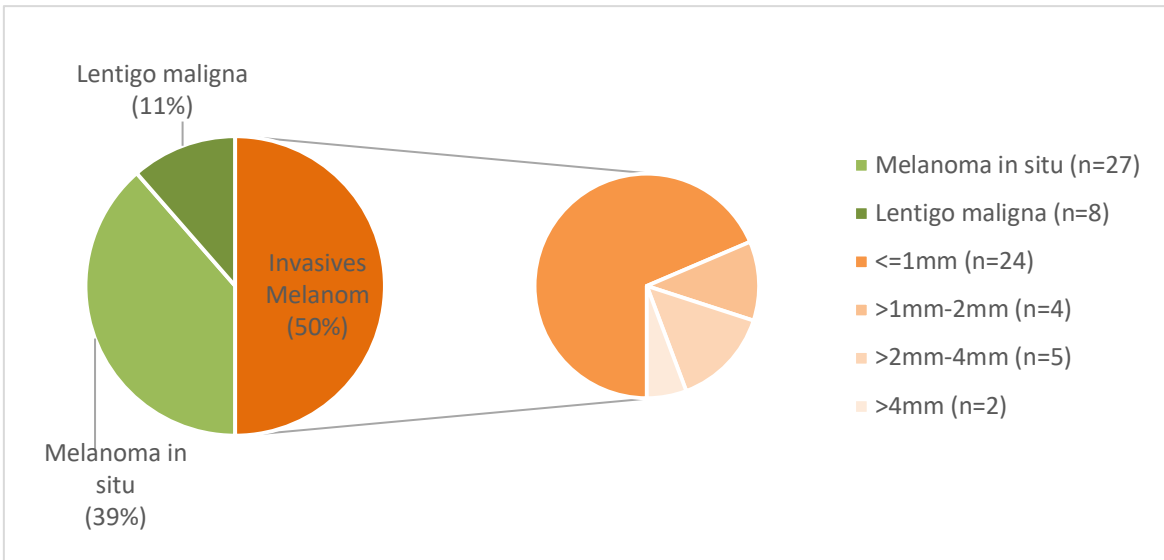


Abbildung 11: Vertikale Tumordicke in mm (in situ vs. invasiv) aller histologisch gesicherten malignen Melanome (n=70) des Datensatzes „4 KW“

4.2.2 Analyse klinisch Melanom-verdächtiger und daraus histologisch bestätigter maligner Melanome mit Berechnung der NNT

Aus den 208 klinisch Melanom-verdächtigen Läsionen wurde in 17% der Fälle (n=36) histologisch ein malignes Melanom detektiert (vgl. Tabelle 6 und Abbildung 12). Unter Anwendung der in 3.2.4 aufgeführten Formel ließ sich daraus eine NNT von 5,8 berechnen.

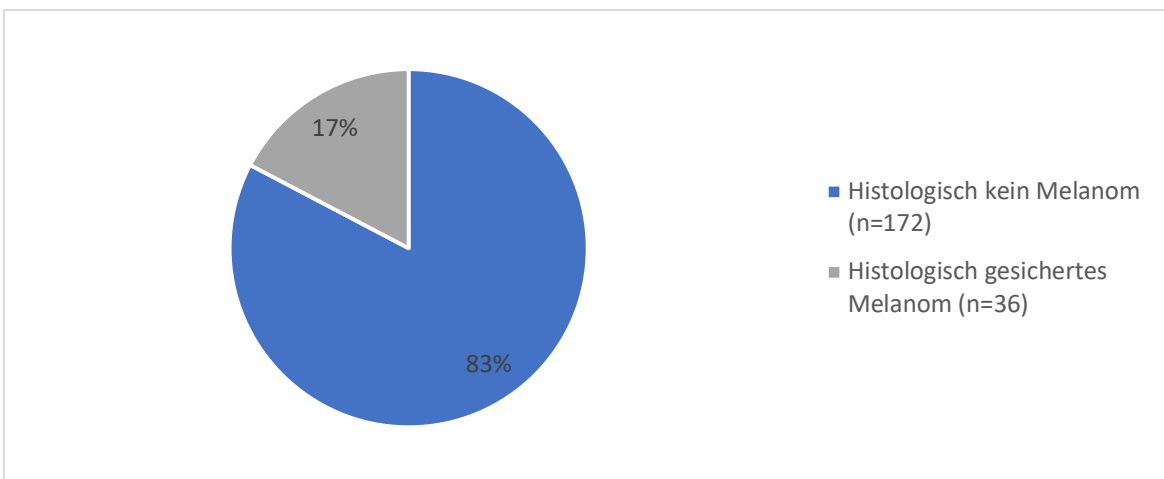


Abbildung 12: Histologisches Ergebnis klinisch Melanom-verdächtiger Läsionen (n=208) des Datensatzes „4 KW“

Abbildung 13 stellt die Unterteilung der 36 klinisch Melanom-verdächtigen und histologisch bestätigten malignen Melanome anhand ihrer vertikalen Tumordicke in Millimetern dar:

- 52,8% (n=19) der malignen Melanome waren in situ Melanome, 47,2% (n=17) hatten ein invasives Wachstum.
- 42,1% (n=8) aller in situ Melanome gehörten zum Typ der Lentigo maligna.
- Eine genauere Unterteilung der invasiven malignen Melanome ergab bei 70,6% (n=12) eine vertikale Tumordicke von „ ≤ 1 mm“. 17,6% (n=3) hatten eine Tumordicke von „ > 1 mm-2mm“, 11,8% (n=2) von „ > 2 mm-4mm“.

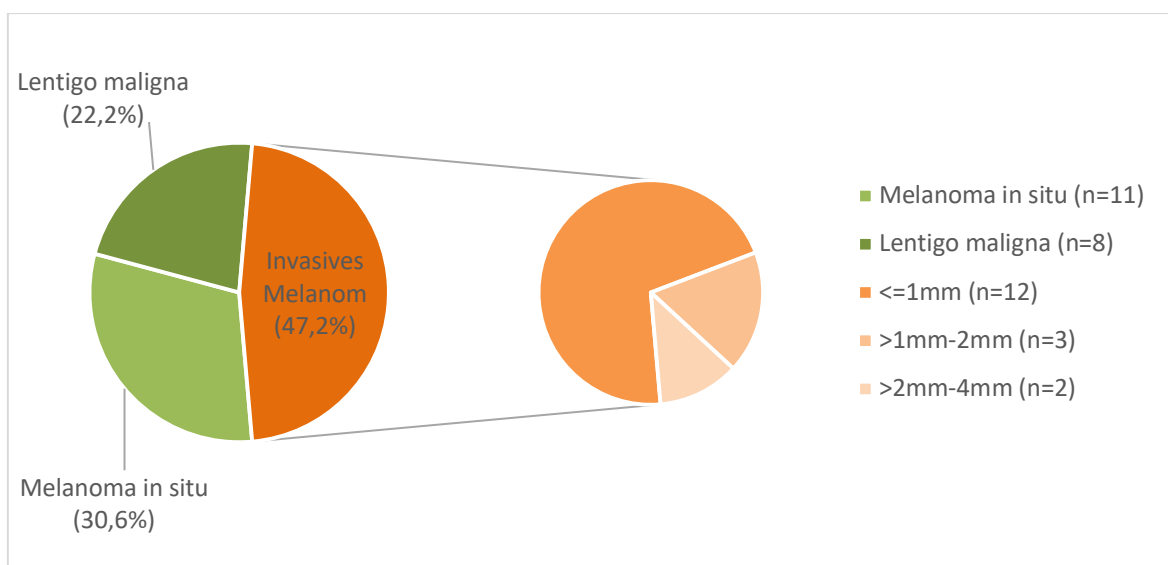


Abbildung 13: Vertikale Tumordicke in mm (in situ vs. invasiv) aller klinisch Melanom-verdächtigen und histologisch bestätigten malignen Melanome (n=36) des Datensatzes „4 KW“

4.2.3 Analyse klinisch Melanom-verdächtiger, aber histologisch nicht bestätigter Läsionen

In Abbildung 14 werden die 172 Läsionen mit klinischem Melanom-Verdacht dargestellt, bei denen histologisch kein malignes Melanom diagnostiziert wurde (vgl. Tabelle 6 und Abbildung 12).

Bei mehr als der Hälfte der Läsionen (57%, n=98) handelte es sich um melanozytäre Läsionen, bei 30,8% (n=53) um benigne, nicht-melanozytäre Läsionen und in 12,2% (n=21) um NMSC (vgl. Abbildung 14 und Tabelle 7).

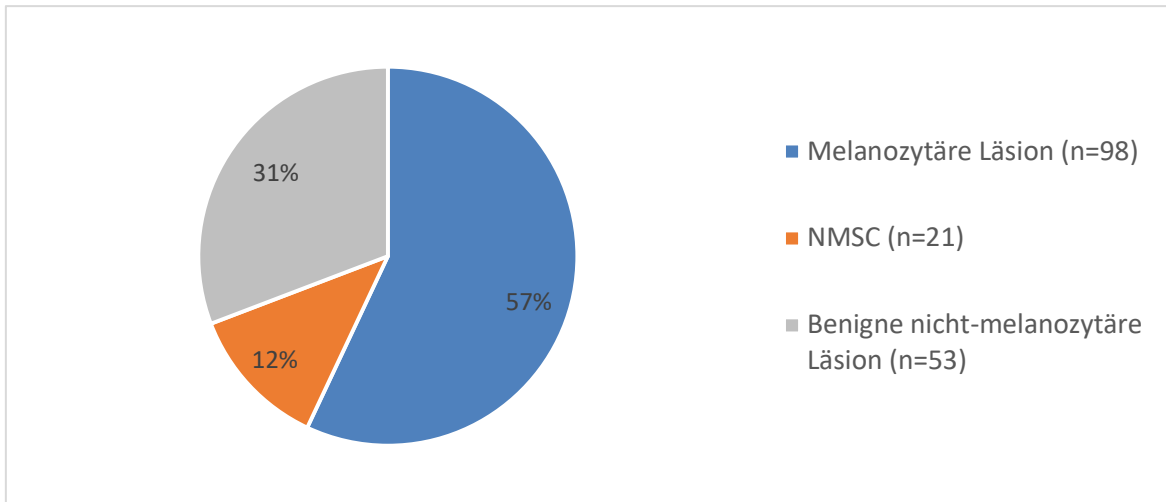


Abbildung 14: Prozentuale Aufteilung nach histologischem Ergebnis der klinisch Melanom-verdächtigen, aber histologisch nicht bestätigten Läsionen (n=172) des Datensatzes „4 KW“

Wie in Tabelle 7 dargestellt war der größte Anteil der 172 klinisch Melanom-verdächtigen Läsionen melanozytären Ursprunges mit der häufigsten histologischen Diagnose eines dysplastischen Nävus (25,6%, n=44), gefolgt von der Diagnose eines Nävuszellnävus (24,4%, n=42). Bei je 0,6 bis 2,9% der 172 Läsionen wurde histologisch die Diagnose eines blauen Nävus, irritierten Nävuszellnävus oder eines Spitz-/Spindelzellnävus gestellt.

Den größten Anteil der benignen, nicht-melanozytären Läsionen macht in Tabelle 7 die Diagnose der Lentigo senilis (12,8%, n=22) gefolgt von der seborrhoischen Keratose (7,6%, n=13) und der irritierten seborrhoischen Keratose (2,9%, n=5) aus. Weiterhin wurden bei je 0,6 bis 1,7% der 172 Läsionen histologisch ein Angiom, Dermatofibrom, eine Lentigo simplex oder Verruca vulgaris diagnostiziert (vgl. Tabelle 7).

12,2% (n=21) der klinisch Melanom-verdächtigen Läsionen wurden histologisch als NMSC eingeordnet (vgl. Abbildung 14). Hierzu gehörten die Diagnosen eines Basalzellkarzinoms (7%, n=7), pigmentierten Basalzellkarzinoms (2,9%, n=5) und der pigmentierten aktinischen Keratose (4,1%, n=7) (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7: Klinisch Melanom-verdächtige, aber histologisch nicht bestätigte Läsionen des Datensatzes „4 KW“, sortiert nach histologischer Diagnose in Prozent und absoluter Häufigkeit

Histologische Diagnose	Prozent	Absolute Häufigkeit
Dysplastischer Nävuszellnävus	25,6	44
Nävuszellnävus	24,4	42
Blauer Nävuszellnävus	2,9	5
Irritierter Nävuszellnävus	1,7	3
Irritierter Spindelzellnävus (Reed)/Irritierter Spitz-Nävus	1,2	2
Atypischer Spitz-Nävus	0,6	1
Pigmentierter Spindelzellnävus (Reed)	0,6	1
Lentigo senilis	12,8	22
Seborrhoische Keratose	7,6	13
Irritierte seborrhoische Keratose	2,9	5
Pigmentierte lichenoidale Keratose	1,7	3
Angiom	1,2	2
Dermatofibrom	0,6	1
Eingeblutete Entzündungsreaktion	0,6	1
Follikuläre Zyste	0,6	1
Hyperpigmentierte Narbe	0,6	1
Lentigo simplex	0,6	1
Lupus erythematosus mit postinflammatorischer Hyperpigmentierung	0,6	1
Subunguale Einblutung	0,6	1
Verruca vulgaris	0,6	1
Basalzellkarzinom	4,1	7
Pigmentierte aktinische Keratose	4,1	7
Pigmentiertes Basalzellkarzinom	2,9	5
Aktinische Keratose	0,6	1
Morbus Bowen	0,6	1
Gesamt	100,0	172

Legende: blau = melanozytär, orange = NMSC, grau = benigne, nicht melanozytär

4.2.4 Analyse histologisch gesicherter, klinisch nicht detektierter maligner Melanome

Wie in Tabelle 6 dargestellt, wurden aus 8.988 Läsionen 70 maligne Melanome histologisch diagnostiziert. 49% (n=34) der malignen Melanome wurden nach Anwendung der in 3.2.1 genannten Einschlusskriterien klinisch nicht detektiert (vgl. Abbildung 15).

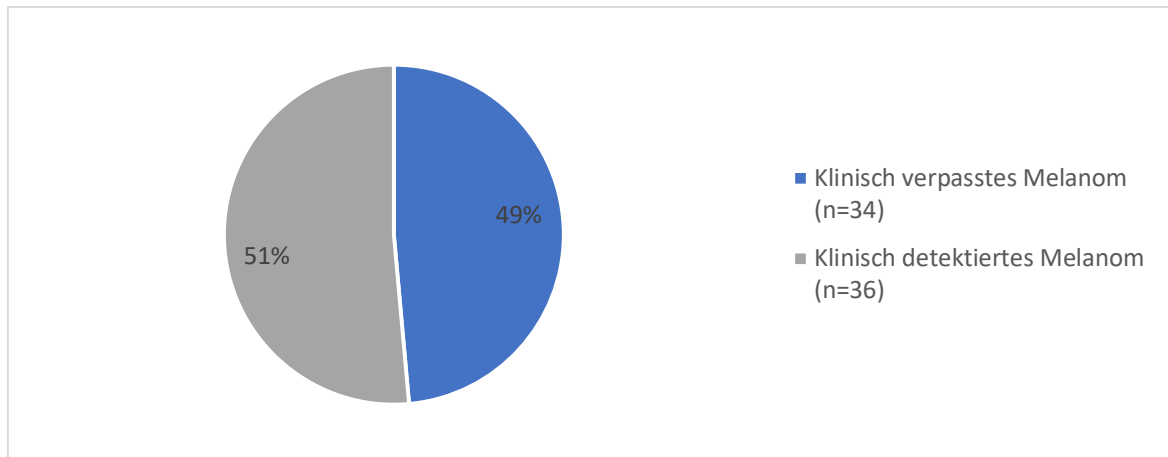


Abbildung 15: Gesamtmenge histologisch gesicherter maligner Melanome (n=70) des Datensatzes „4 KW“, prozentual aufgeteilt nach klinischer Detektion

In Abbildung 16 und Tabelle 8 erfolgt eine genauere Analyse der Verdachtsdiagnosen klinisch nicht detektierter maligner Melanome:

- 76% (n=26) hatten Verdachtsdiagnosen melanozytären Ursprungs (50% (n=17) dysplastischer Nävuszellnävus, 11,8% (n=4) atypischer Nävuszellnävus, 5,9% (n=2) schwer dysplastischer Nävuszellnävus, 5,9% (n=2) suspekter Nävuszellnävus, 2,9% (n=1) Nävuszellnävus).
- 12% (n=26) der klinischen Verdachtsdiagnosen waren benignen, nicht-melanozytären Ursprungs (5,9% (n=2) seborrhoische Keratose, 2,9% (n=1) Angiom, 2,9% (n=1) Lentigo).
- NMSC wurde bei 12% der klinisch nicht detektierten malignen Melanome vermutet (5,9% (n=2) aktinische Keratose, 2,9% (n=1) Basalzellkarzinom, 2,9% (n=1) pigmentiertes Basalzellkarzinom).

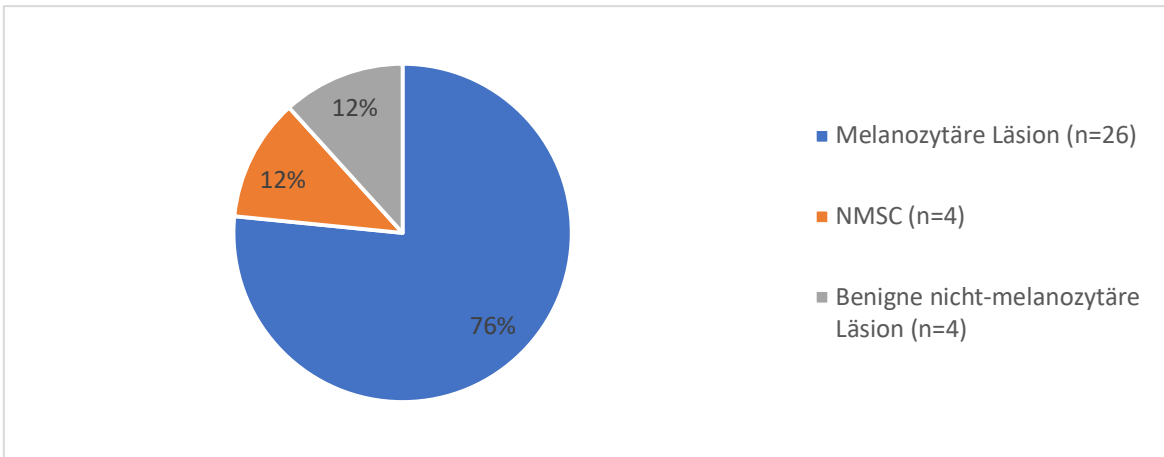


Abbildung 16 : Klinisch nicht detektierte maligne Melanome (n=34) des Datensatzes „4 KW“, prozentual aufgeteilt nach klinischer Verdachtsdiagnose

Tabelle 8: Klinisch nicht detektierte maligne Melanome des Datensatzes „4 KW“, sortiert nach klinischer Verdachtsdiagnose in Prozent und absoluter Häufigkeit

Klinische Verdachtsdiagnose	Prozent	Absolute Häufigkeit
Dysplastischer Nävuszellnävus	50,0	17
Atypischer Nävuszellnävus	11,8	4
Schwer dysplastischer Nävuszellnävus	5,9	2
Suspekter Nävuszellnävus	5,9	2
Nävuszellnävus	2,9	1
Seborrhoische Keratose	5,9	2
Angiom	2,9	1
Lentigo	2,9	1
Aktinische Keratose	5,9	2
Basalzellkarzinom	2,9	1
Pigmentiertes Basalzellkarzinom	2,9	1
Gesamt	100,0	34

Legende: blau = melanozytär, orange = NMSC, grau = benigne, nicht melanozytär

Tabelle 9 stellt die klinischen Differentialdiagnosen der 34 klinisch nicht detektierten malignen Melanome dar. Insgesamt wurde bei fünf Läsionen eine klinische Differentialdiagnose angegeben.

Jeweils einmal (2,9%) wurde durch den Einsender die Differentialdiagnose eines Adnextumors, Akanthoms, Basalzellkarzinoms oder Plattenepithelkarzinoms genannt. In einem weiteren Fall wurde Malignität als Differentialdiagnose der Verdachtsdiagnose einer seborrhoischen Keratose angegeben.

Tabelle 9: Klinisch nicht detektierte maligne Melanome des Datensatzes „4 KW“, sortiert nach angegebener klinischer Differentialdiagnose in Prozent und absoluter Häufigkeit

Klinische Differentialdiagnose	Prozent	Absolute Häufigkeit
Adnextumor	2,9	1
Malignität	2,9	1
Akanthom	2,9	1
Basalzellkarzinom	2,9	1
Plattenepithelkarzinom	2,9	1
Keine Angabe	85,5	29
Gesamt	100	34

Legende: orange = NMSC, grau = benigne, nicht melanozytär, weiß = Malignität

Weiterhin erfolgte eine Analyse aller klinisch nicht detektierten malignen Melanome anhand der vertikalen Tumordicke wie in Abbildung 17 dargestellt:

- 47% (n=16) der Läsionen waren in situ Melanome, 53% (n=18) hatten ein invasives Wachstum.
- Von den 16 in situ Melanomen war keines vom Typ der Lentigo maligna.
- Eine Unterteilung der 18 invasiven malignen Melanome ergab in 66,7% (n=12) der Fälle eine vertikale Tumordicke von „ $\leq 1\text{mm}$ “. Bei 5,6% (n=1) war die Tumordicke „ $>1\text{mm}-2\text{mm}$ “, bei 16,7% (n=3) „ $>2\text{mm}-4\text{mm}$ “ und bei 11% (n=2) „ $>4\text{mm}$ “.

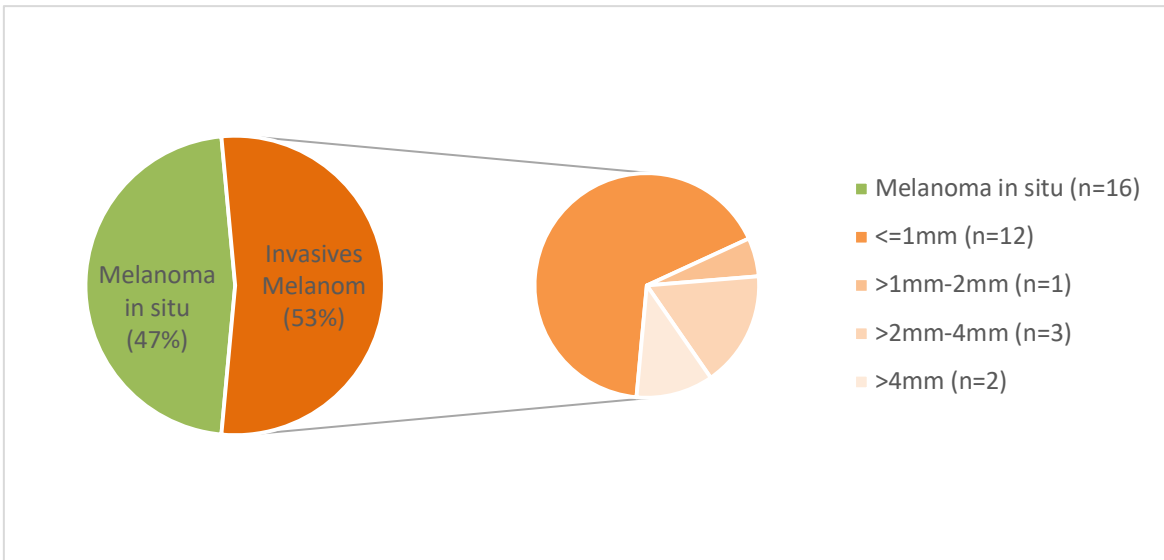


Abbildung 17: Vertikale Tumordicke in mm (in situ vs. invasiv) aller klinisch nicht detektierten malignen Melanome (n=34) des Datensatzes „4 KW“

4.2.5 NNT in Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten

Es erfolgte eine Einteilung der 208 klinisch Melanom-verdächtigen Läsionen anhand des Lebensalters der Patienten in Dekaden (vgl. Abbildung 18).

Die größte Altersgruppe mit 43 Läsionen war die Dekade „60 bis 69 Jahre“. Die geringste NNT (3,5) fand sich in der Dekade „80 bis 89“. Die höchste NNT lag mit 5,9 in der Dekade „70 bis 79“. Keine Detektion von malignen Melanomen fand in den Altersgruppen „0 bis 29“ und „90+“ statt.

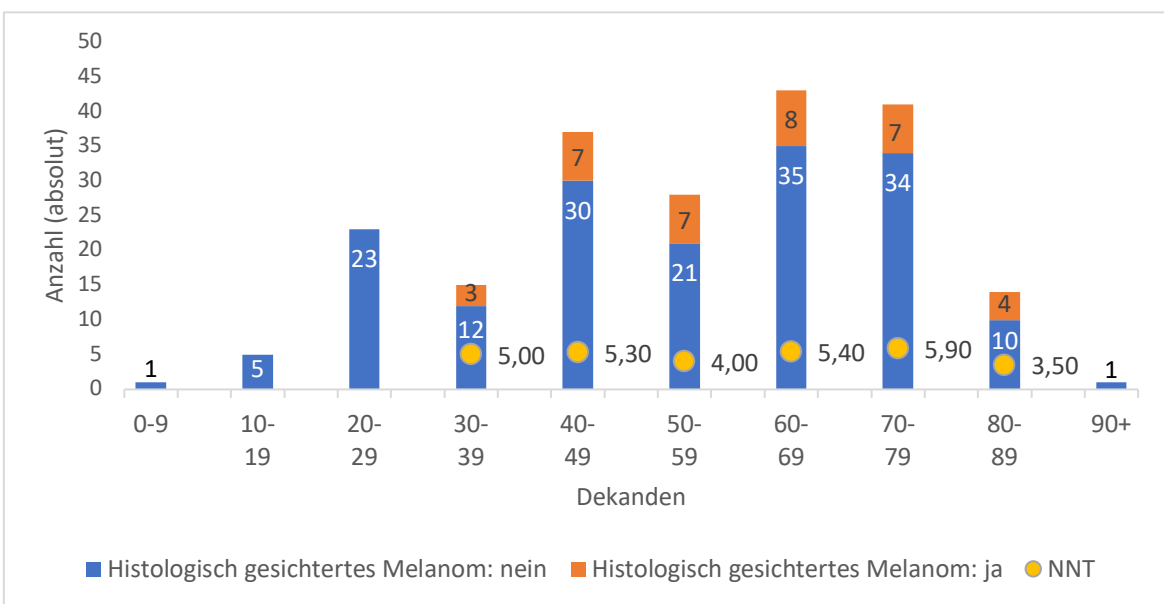


Abbildung 18: Klinisch Melanom-verdächtige Läsionen des Datensatzes „4 KW“ in Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten in Dekaden

4.2.6 NNT in Abhängigkeit vom Patienten-Geschlecht

Von den 208 klinisch Melanom-verdächtigen Läsionen wurden 119 Läsionen bei weiblichen Patientinnen und 89 bei männlichen Patienten exzidiert (vgl. Abbildung 19).

24 von 119 Melanom-verdächtigen Läsionen waren bei Frauen histologisch vereinbar mit einem malignen Melanom, was in einer NNT von fünf resultiert. Bei 12 von 89 Läsionen wurde bei Männern histologisch ein malignes Melanom gesichert, was eine NNT von 7,4 ergibt.

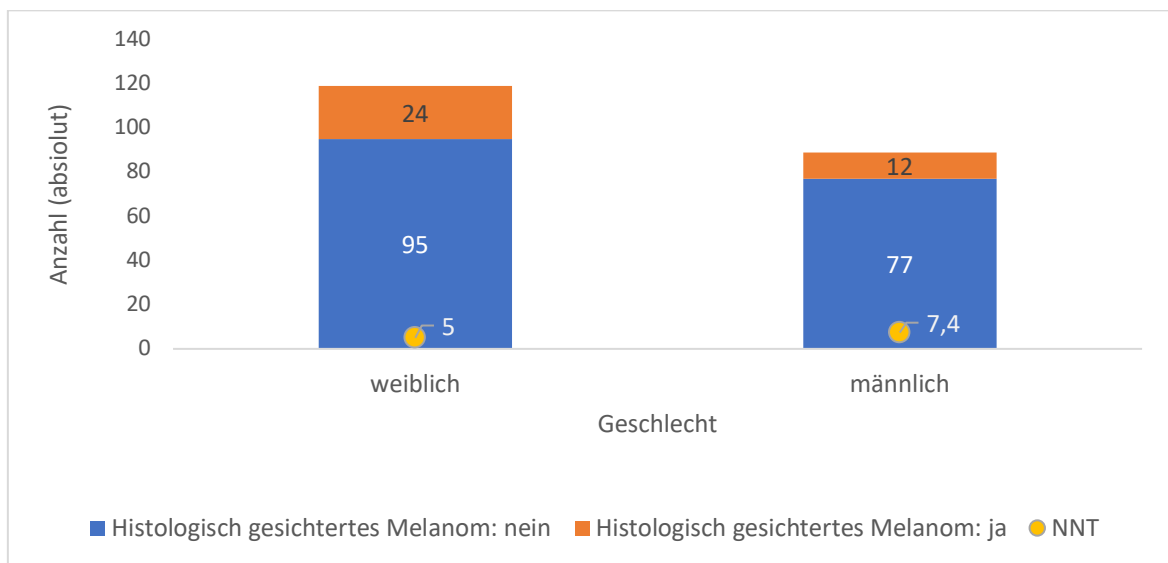


Abbildung 19: Klinisch Melanom-verdächtige Läsionen des Datensatzes „4 KW“ in Abhängigkeit vom Patienten-Geschlecht

4.2.7 NNT in Abhängigkeit von der Körperlokalisierung

Es erfolgte eine Analyse der 208 Melanom-verdächtigen Läsionen anhand der auf dem Einsendeschein angegebenen Lokalisation (vgl. Abbildung 20).

Die meisten Läsionen wurden am Rumpf exzidiert; aus 89 Exzisionen wurde hier in 16 Fällen histologisch ein malignes Melanom diagnostiziert, was eine NNT von 5,6 ergibt. Im Kopf/Hals-Bereich wurden aus insgesamt 57 Exzisionen acht maligne Melanome histologisch detektiert, was in einer NNT von 7,1 resultiert. An der unteren Extremität liegt die NNT bei 6,1 mit 7 gesicherten malignen Melanomen aus 43 Einsendungen. Die geringsten Einsendungen lagen für den Bereich der oberen Extremität mit 16 vor. Hiervon konnten fünf maligne Melanome histologisch gesichert werden, was eine NNT von 3,2 ergibt. Für drei Läsionen lag keine Angabe der Lokalisation vor.

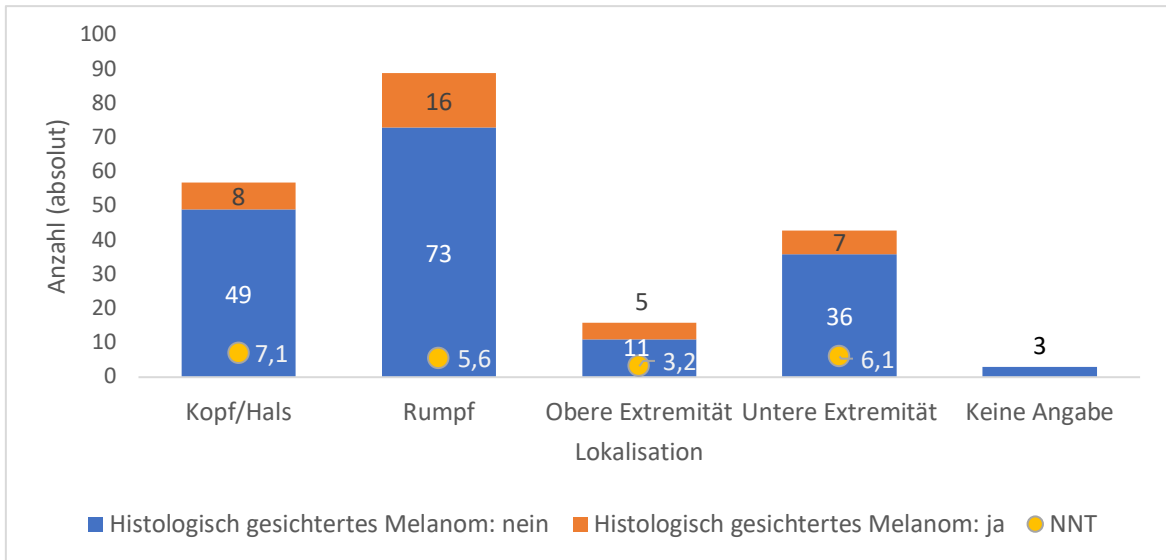


Abbildung 20: Klinisch Melanom-verdächtige Läsionen des Datensatzes „4 KW“ in Abhängigkeit von der Körperlokalisierung

4.3. Vergleichende Analyse des Datensatzes „MM“

Zur vergleichenden Analyse und Verifikation der Ergebnisse des oben analysierten Datensatzes „4 KW“ wurde der Datensatz „MM“ bestehend aus 4.824 histologisch gesicherten malignen Melanomen des histologischen Einsendelabors der Jahre 2009 bis 2013 anhand der vertikalen Tumordicke sowie anhand der klinischen Detektion der malignen Melanome aufgearbeitet.

Insgesamt wurden, wie in Abbildung 21 dargestellt, 52% (n=2.509) aller 4.824 malignen Melanome nach Analyse der klinischen Verdachts- und Differentialdiagnosen des Einsenders unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (vgl. 3.2.1) klinisch detektiert.

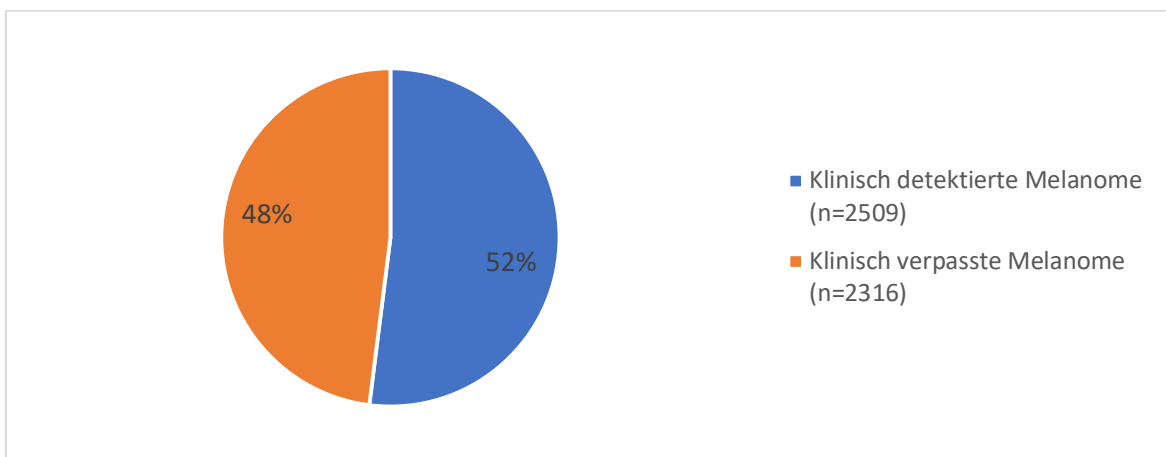


Abbildung 21: Gesamtmenge histologisch gesicherter maligner Melanome (n=4.824) des Datensatzes „MM“, prozentual aufgeteilt nach klinischer Detektion

4.3.1 Analyse aller histologisch gesicherten malignen Melanome

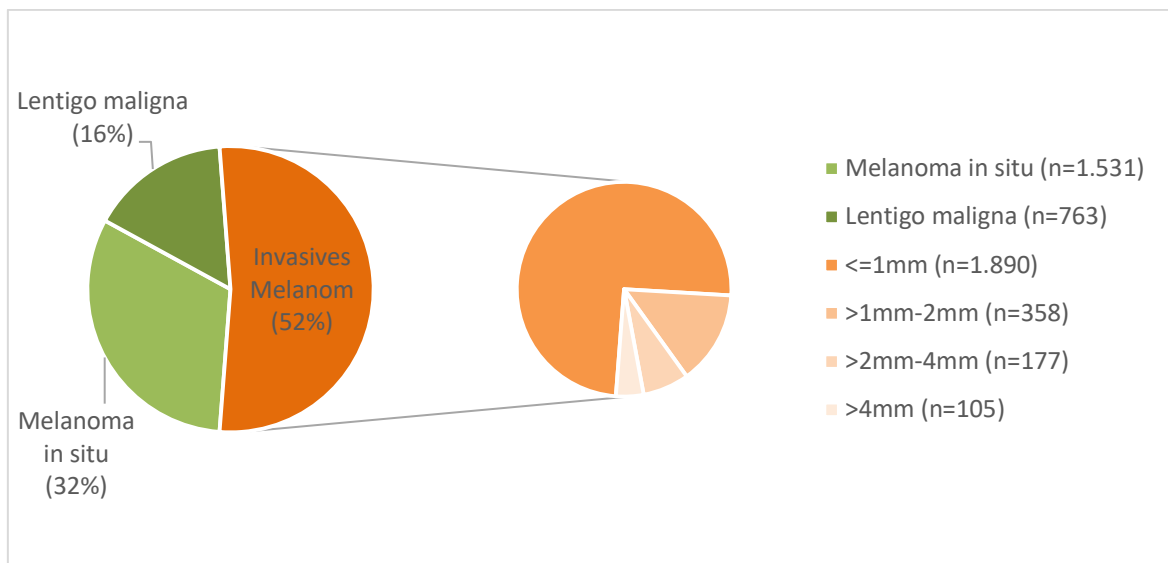


Abbildung 22: Vertikale Tumordicke in mm (in situ vs. invasiv) aller histologisch gesicherten malignen Melanome (n=4.824) des Datensatzes „MM“

Abbildung 22 stellt eine Analyse der 4.824 histologisch gesicherten malignen Melanome anhand ihrer vertikalen Tumordicke in Millimetern dar:

- 48% (=2.294) der Läsionen waren in situ Melanome, 52% (n= 2.530) hatten ein invasives Wachstum.
- 33,3% (=763) der in situ Melanome gehörten zum Typ der Lentigo maligna.
- 74,7% (n=1.890) der invasiven malignen Melanome hatten eine Tumordicke von „≤1mm“. 14,1% (n=358) waren „>1mm-2mm“, 7% (n=177) waren „>2mm-4mm“ und 4,2% (n=105) „>4mm“.

4.3.2 Analyse der klinisch Melanom-verdächtigen und daraus histologisch detektierten malignen Melanome

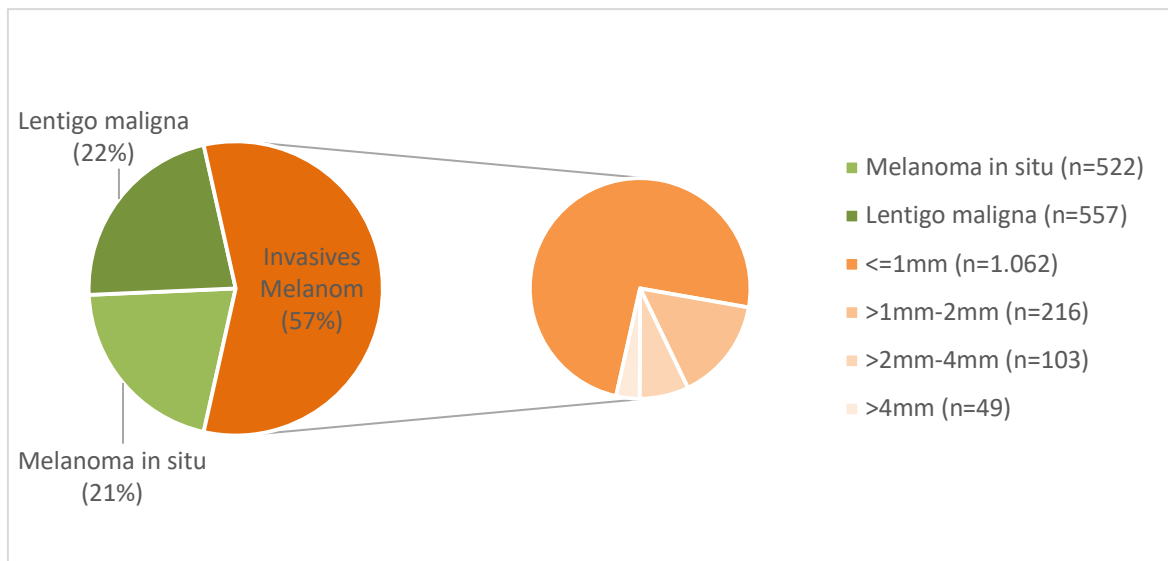


Abbildung 23: Vertikale Tumordicke in mm (in situ vs. invasiv) klinisch Melanom-verdächtiger und daraus histologisch bestätigter maligner Melanome (n=2.508) des Datensatzes „MM“

Eine Analyse der malignen Melanome, die als klinisch Melanom-verdächtig eingeordnet und histologisch als malignes Melanom bestätigt wurden (n=2.508), erfolgt in Abbildung 23:

- 43% (n=1.079) der Läsionen waren in situ Melanome, 57% (n=1.430) hatten ein invasives Wachstum.
- 51,6% (n=557) der in situ Melanomen waren vom Typ der Lentigo maligna.
- Der größte Anteil der invasiven malignen Melanome hatte mit 74,3% (n=1.062) eine vertikale Tumordicke „≤ 1mm“. 15,1% (n=216) der invasiven malignen Melanome hatte eine Tumordicke von „>1mm-2mm“, 7,2% (n=103) von „>2mm-4mm“ und 3,4% (n=49) von „>4mm“.

4.3.3 Analyse der klinisch nicht detektierten malignen Melanome

Eine Analyse der klinisch nicht detektierten malignen Melanome (n=2.316) anhand der vertikalen Tumordicke wird in Abbildung 24 dargestellt:

- 53% (n=1.216) der Läsionen waren in situ Melanome, 47% (n=1.100) waren invasiv.
- 17% (n=206) der in situ Melanomen waren vom Typ der Lentigo maligna.
- 75,3% (n=828) der invasiven malignen Melanome hatten eine vertikale Tumordicke von „ $\leq 1\text{mm}$.“ Bei 12,9% (n=142) lag die Tumordicke bei „ $>1\text{mm}-2\text{mm}$ “, bei 6,7% (n=74) bei „ $>2\text{mm}-4\text{mm}$ “ und bei 5,1% (n=56) bei „ $>4\text{mm}$ “.

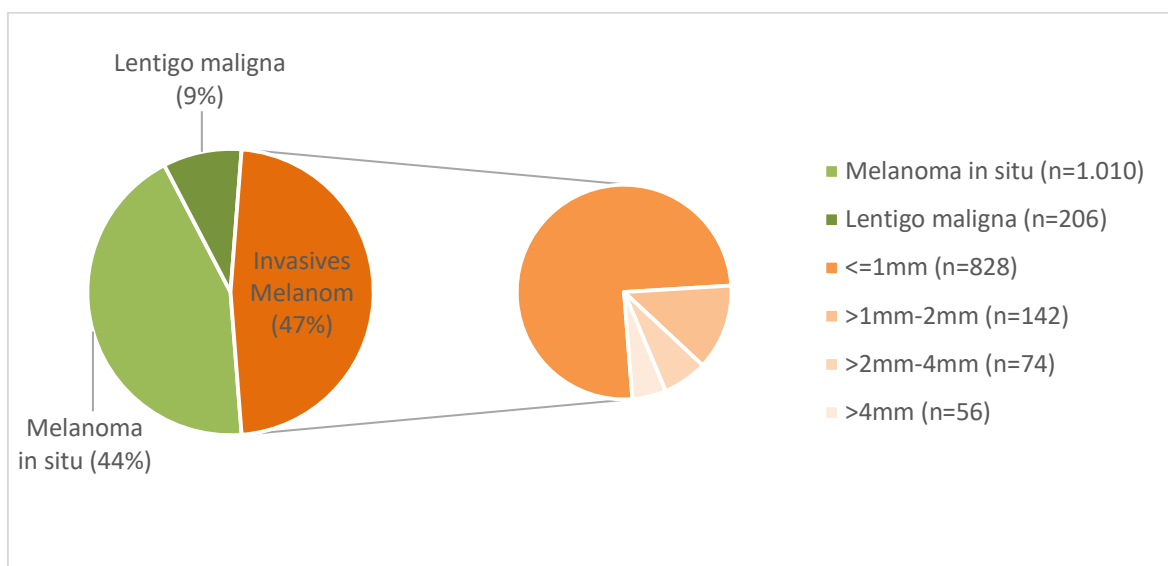


Abbildung 24: Vertikale Tumordicke in mm (in situ vs. invasiv) klinisch nicht detektierter maligner Melanome (n=2.316) des Datensatzes „MM“

5. Diskussion

5.1 NNT

Die NNT ist der am häufigsten verwendete, statistische Parameter der diagnostischen Treffsicherheit im Bereich des Hautkrebses (Marchetti et al., 2020). Darüber hinaus existieren in der internationalen Literatur noch weitere Parameter der diagnostischen Treffsicherheit wie der prädiktive Vorhersagewert, die Spezifität oder Sensitivität und in Bezug auf den schwarzen Hautkrebs das „Nevi:Melanoma Ratio“, „Benign:Malignant Ratio“ oder „Malignant Lesions:Melanoma Ratio“ (Linertová et al., 2016; Marchetti et al., 2020; Nelson et al., 2019; Petty et al., 2020).

Aus dieser Auswahl potentiell zu verwendender Parameter der diagnostischen Treffsicherheit bietet die NNT den Vorteil, dass unter Verwendung einer einheitlichen Definition und vergleichbaren Rahmenbedingungen, keine selektierten Diagnosen, sondern die tatsächliche Einschätzung des Klinikers sowie das entsprechende histologische Ergebnis erfasst und untereinander verglichen werden können.

Im Vergleich zu den drei detektierten Reviews zur NNT (Linertová et al., 2016; Nelson et al., 2019; Petty et al., 2020) ist die Anzahl der in dieser Arbeit eingeschlossenen Publikationen (n=21) geringer. Dieses ist durch den Einschluss weiterer Parameter der diagnostischen Treffsicherheit („Nevi:Melanoma Ratio“, „Benign:Malignant Ratio“, „Malignant Lesions:Melanoma Ratio“) in die Kategorie „NNT“ in den Reviews zu erklären. Darüber hinaus wurde die NNT z.T. eigenständig durch die Autoren der Reviews berechnet (anhand in den Publikationen angegebener Anzahl exzidiertes Läsionen und histologischer Ergebnisse, auch ohne Angabe der klinischen Verdachtsdiagnose) (Nelson et al., 2019; Petty et al., 2020).

Im Gegensatz dazu wurden in dieser Arbeit ausschließlich Publikationen zur NNT mit Angabe der jeweiligen Berechnungsgrundlage eingeschlossen (vgl. Ergebnisse 4.1).

5.2 Berechnungsgrundlage der NNT

Die Analyse der systematischen Literaturrecherche zur NNT ergab eine große Variabilität und Heterogenität in der Berechnung der NNT in Veröffentlichungen zum malignen

Melanom, was bereits in einer Meta-Analyse von Nelson et al. beschrieben wurde (Nelson et al., 2019). Vor allem die variierende Angabe bzw. Berücksichtigung des klinischen Melanom-Verdachts in der NNT-Berechnung erschwerte den direkten Vergleich zwischen den vorliegenden Publikationen (Nelson et al., 2019).

In lediglich fünf von 21 in dieser Arbeit eingeschlossenen Publikationen wurde die klinische Verdachtsdiagnose (Melanom-verdächtigen Läsion) und das entsprechende histologische Ergebnis zur Kalkulation der NNT verwendet (vgl. Tabelle 1 bis Tabelle 4).

In den restlichen 16 Publikationen wurde die NNT anhand selektierter histologischer Ergebnisse oder anhand von Abrechnungsdaten, ohne Einbezug der klinischen Verdachtsdiagnose berechnet. Dieses führt aus Sicht der Autorin zu einer Verfälschung der NNT.:

- Bei der Berechnung anhand von Abrechnungsdaten liegen weder die klinische Verdachtsdiagnose, noch die korrekte Anzahl histologisch gesicherter maligner Melanome vor (Byrnes et al., 2007; Wilkinson et al., 2006).
- Der Ausschluss selektierter histologischer Diagnosen ist ebenfalls kritisch zu betrachten:
 - Bei Hansen et al., English et al. und Ahnlide et al. wurde die NNT unter Ein- und Ausschluss seborrhoischer Keratosen berechnet, wobei die NNT unter Ausschluss von seborrhoischen Keratosen geringer ausfiel (vgl. Tabelle 2 und 3). Seborrhoische Keratosen gehören aber zu den häufigsten pigmentierten Hauttumoren, vor allem mit zunehmendem Alter (Ahnlide et al., 2014) und können klinisch als Differentialdiagnosen eines malignen Melanoms eingeschätzt werden.
Das Verhältnis von seborrhoischen Keratosen zum malignen Melanom überstieg in einer Studie von Marks et al. die Ratio von Nävi zum malignen Melanom bei Patienten über 60 Jahren (Marks et al., 1997).
 - Bei Sidhu et al. wurden seborrhoische Keratosen, Dermatofibrome und Hämangiome als pigmentierte Läsionen beschrieben und nicht für die NNT berücksichtigt, da die Läsionen klinisch in der Regel gut zu diagnostizieren seien (Sidhu et al., 2012). Letztendlich führt die Exklusion dieser benignen Läsionen anhand der histologischen Diagnose ohne Berücksichtigung der klinischen Verdachtsdiagnose zu keiner aussagekräftigen bzw. verlässlichen Berechnungsgrundlage der NNT.

In Zusammenschau der Ergebnisse der Literaturrecherche und der Heterogenität der vorliegenden NNT-Definitionen stellt in den Augen der Autorin der Quotient der Anzahl exzidiertes, klinisch Melanom-verdächtiger Läsionen und der Anzahl daraus histologisch gesicherter maligner Melanome eine aussagekräftige Berechnungsgrundlage der NNT dar.

$$NNT = \frac{\text{Exzidierte Melanom – verdächtige Läsionen}}{\text{Daraus histologisch gesicherte, maligne Melanome}}$$

5.3 Analyse der Datensätze

Die eigenständige Berechnung der NNT nach o.g. Formel wurde anhand eines retrospektiv erhobenen Datensatzes bestehend aus 208 klinisch Melanom-verdächtigen Läsionen mit entsprechenden histologischen Ergebnissen durchgeführt (Datensatz „4 KW“). Weiterhin erfolgte eine Subgruppenanalyse der 208 Melanom-verdächtigen Läsionen sowie von insgesamt 70 histologisch detektierten malignen Melanomen.

Die Daten wurden aus den 8.988 histologischen Einsendungen aus vier Kalenderwochen des Jahres 2010 extrahiert. Es erfolgte keine vorherige Selektion nach bestimmten histologischen Diagnosen.

Eine Limitation dieser Datenanalyse stellt die Auswahl Melanom-verdächtiger Läsionen anhand selbst selektierter Einschlusskriterien nach angegebener klinischer Verdachtsdiagnosen dar. Eine Unsicherheit bezüglich der tatsächlichen Einschätzung des Klinikers bleibt somit bestehen. In die Kategorie „klinisch Melanom-verdächtige Läsionen“ wurden Verdachts- bzw. Differentialdiagnosen, in denen die Begriffe „Melanom“, „Lentigo maligna“ oder „Nävuszellnävus“ und „Malignität“ vorkamen, eingeschlossen. Andere klinische Diagnosen wie z.B. „schwer dysplastischer Nävus“ oder „suspekter Nävuszellnävus“ wurden nicht als „klinisch Melanom-verdächtige Läsion“ gewertet.

Die Einschätzung des Klinikers sollte als Bewertungsdimension im Rahmen einer zukünftigen prospektiven Studie in die Datenerfassung mit einfließen, um eine verlässliche Aussage über die klinische Verdachtsdiagnose zu gewinnen.

Der Umfang des Datensatzes („4 KW“) mit 208 klinisch Melanom-verdächtigen Läsionen und daraus 36 histologisch gesicherten malignen Melanomen war in der Anzahl histologisch detektierter Melanome mit Studien ähnlicher NNT-Berechnungsgrundlagen vergleichbar (vgl. Tabelle 1).

Zur Verifikation der Ergebnisse des Datensatzes („4 KW“) erfolgte ein Vergleich mit einem weiteren Datensatz des histologischen Einsendelabors bestehend aus 4.824 histologisch gesicherten malignen Melanomen (Datensatz „MM“). Da der Datensatz „MM“ ausschließlich histologisch gesicherte maligne Melanome enthielt, konnte keine Angabe zu klinisch Melanom-verdächtigen, aber histologisch nicht als solche bestätigten Läsionen gemacht werden.

Insgesamt handelt es sich im deutschsprachigen Raum um die erste in diesem Umfang durchgeführte Analyse.

5.4 Analyse der Ergebnisse, Beantwortung der Forschungsfragen und ableitbare Trends

Anhand o.g. Formel ließ sich für den Datensatz „4 KW“ eine NNT von 5,8 für die einsendenden Dermatologen des histologischen Einsendelabors in Deutschland berechnen. Das Ergebnis lässt sich gut in die internationale Datenlage vergleichbarer Berechnungsgrundlagen einordnen. Mit einer NNT von 5,8 liegt diese im unteren Bereich der bereits vorliegenden internationalen NNT-Ergebnisse bei Dermatologen (3,5 bis 15) (vgl. Tabelle 1). Ein Vergleich zu weiteren international vorliegenden NNTs war auf Grund der großen Unterschiede in der Berechnungsgrundlage nicht sinnvoll (vgl. Tabelle 2 bis 4).

5.4.1 Beantwortung der Forschungsfragen und Trends der systemischen Literaturrecherche:

- *Wie häufig wird die klinische Verdachtsdiagnose eines malignen Melanoms histologisch nicht bestätigt und was sind in diesen Fällen die häufigsten histologischen Ergebnisse?* Insgesamt wurden 83% (n=172) der klinisch Melanom-verdächtigen Läsionen des Datensatzes „4 KW“ histologisch nicht als malignes Melanom bestätigt (vgl. Abbildung 12). Passend zur bestehenden Datenlage waren 57% dieser Läsionen melanozytären

Ursprungs mit der häufigsten histologischen Diagnose eines dysplastischen Nävuszellnävus (25,6%), gefolgt von der Diagnose eines Nävuszellnävus (23,8%) (vgl. 2.1.3 und Abbildung 14).

Neben den melanozytären Läsionen wurden aber auch nicht-melanozytäre, benigne Läsionen (am häufigsten Lentigo senilis (12,8%) und seborrhoische Keratosen (10,5%), z.T. auch irritiert) sowie NMSC (12%), vor allem pigmentiert, nachgewiesen.

Eine wie in der Literatur beschriebene Exklusion histologisch nicht-melanozytärer Läsionen hätte in diesem Datensatz etwa 40% der klinisch Melanom-verdächtigen Läsionen ausgeschlossen und die NNT verfälscht.

- *Wie häufig wird ein malignes Melanom klinisch nicht detektiert und welche klinischen Verdachtsdiagnosen werden in diesen Fällen gestellt?*

Insgesamt wurden 49% (n=34) aller histologisch gesicherten malignen Melanome des Datensatzes „4 KW“ unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien einer „klinisch Melanom-verdächtige Läsion“ (vgl. 3.2.1) nicht unter der Verdachtsdiagnose eines malignen Melanoms eingeschickt (vgl. Abbildung 15).

Dieses Ergebnis konnte unter Verwendung der gleichen Einschlusskriterien anhand des Datensatzes „MM“ von insgesamt 4.824 histologisch gesicherten malignen Melanomen verifiziert werden, in welchem 48% aller gesicherten malignen Melanome klinisch nicht als Melanom-verdächtig eingeschätzt wurden (vgl. Abbildung 21).

Bei 76% der klinisch nicht detektierten malignen Melanome im Datensatz „4 KW“ war die klinische Verdachtsdiagnose melanozytären Ursprungs, wobei der dysplastische Nävuszellnävus den größten Anteil (50%) der klinischen Verdachtsdiagnosen einnahm (vgl. Tabelle 8). Weitere klinische Verdachtsdiagnosen melanozytären Ursprungs waren der atypische, schwer dysplastische oder suspekter Nävuszellnävus (vgl. Tabelle 8). Zu jeweils 12% wurden klinisch nicht detektierte maligne Melanome als nicht-melanozytäre, benigne Läsion oder als NMSC (tlw. pigmentiert) eingeschätzt (vgl. Abbildung 16).

Die klinische Detektion von nur der Hälfte aller histologisch gesicherten malignen Melanome ist möglicherweise auf die Einschlusskriterien klinisch Melanom-verdächtiger Läsionen zurückzuführen. Eine Ausweitung der Einschlusskriterien auf klinisch „suspekter Nävi“ und „schwer dysplastische Nävi“ hätte den prozentualen Anteil klinisch detektierte maligne Melanome durch Hinzunahme von 150 klinisch Melanom-

verdächtigen Läsionen von 51% auf 57% im Datensatz „4 KW“ mit einer Vergrößerung der NNT von 5,8 auf 9 bewirkt.

Sicherlich stellt eine prospektive Studie zur Verifikation dieser Ergebnisse und Beleuchtung möglicher Ursachen für das klinische nicht-Detektieren von malignen Melanomen in Zukunft eine sinnvolle Methode dar. Weiterhin wären weitere Untersuchungen der klinischen Melanom-Detektion in Bezug auf den Ausbildungsstand des Kliniklers und Auswirkungen einer potentiellen Unterstützung in der Melanom-Detektion durch künstliche Intelligenz in der Zukunft sinnvoll.

Zu diskutieren bleibt außerdem, ob tatsächlich nur die histologische Diagnose eines malignen Melanoms als „Erfolg“ zu werten ist, oder nicht auch schon Vorstufen wie ein stark dysplastischer Nävuszellnävus einen Behandlungserfolg im Sinne der Prävention darstellen und somit in die NNT des Melanoms mit einfließen sollten.

Trotz variierender NNT-Definitionen und damit eingeschränkter Vergleichbarkeit konnten verschiedene Trends aus den untersuchten Publikationen der systematischen Literaturrecherche abgeleitet werden, die allerdings nicht mittels der Analyse des Datensatzes „4 KW“ bestätigt werden konnten. Dieses ist am ehesten durch die unterschiedlichen NNT-Berechnungsgrundlagen sowie die geringe Größe des Datensatzes „4 KW“ zu erklären:

- *Korreliert das Patientenalter mit der NNT?*

Die systematische Literaturrecherche ergab mit zunehmendem Alter den Trend einer fallenden NNT (vgl. 4.1.7). Die höhere NNT für Patienten jüngeren Lebensalters könnte durch eine großzügigere Indikationsstellung der Exzision von klinisch suspekten Läsionen, um kein malignes Melanom zu verpassen, erklärt werden. Weiterhin findet sich das Lentigo maligna Melanom vor allem bei älteren Menschen im Gesicht und Hals-Bereich, was häufig klinisch gut zu detektieren ist und eine geringere NNT erklären könnte (vgl. 5.4.2).

- *Korreliert das Geschlecht des Patienten mit der NNT?*

In der Literaturrecherche fand sich bei Frauen im Vergleich zu Männern eine höhere NNT (vgl. 4.1.7), was gegebenenfalls durch ein höheres Maß an Gesundheitsbewusstsein im Vergleich zu Männern zu erklären ist (Gebhardt and Steinert, 2000).

- *Korreliert die Lokalisation des Melanoms mit der NNT?*

Die NNT im Bereich des Oberkörpers war in Zusammenschau der Ergebnisse der Literaturrecherche im Vergleich zu den anderen Körperlokalisationen am höchsten (vgl. 4.1.7). Insgesamt ist diese Aussage auf Grund unterschiedlicher Berechnungsgrundlagen der NNT, sowie nicht einheitlichen Gebrauchs von Lokalisations-Bezeichnungen in der internationalen Literatur unter Vorbehalt zu sehen. Im Bereich des Rumpfes erfolgten im Datensatz „4 KW“ die meisten Exzisionen, die höchste NNT fand sich aber im Kopf/Hals-Bereich (vgl. Abbildung 20).

Weiterhin zeigten sich folgende Trends in der systematischen Literaturrecherche:

- Mit zunehmendem Grad an Spezialisierung der Ärzte war unter Berücksichtigung vergleichbarer NNT-Berechnungsgrundlagen eine geringere NNT zu verzeichnen (vgl. Tabelle 1). So erzielten Dermatologen (NNT 3,5 bis 15) im Vergleich zu GPs (NNT 17,0 bis 27,8) eine geringere NNT. Bei den GPs erzielten auf Hautkrebs spezialisierte GPs (NNT 8,5 bis 9,4) eine niedrigere NNT als nicht-spezialisierte GPs. Nicht-Dermatologen (ohne GPs) und Dermatology APPs erreichten NNTs zwischen 20,8 und 27,8.
- Die Verwendung diagnostischer Hilfsmittel wie z.B. die Dermatoskopie kann die NNT verbessern, wenn sie von Dermatoskopie-erfahrenen Untersuchern angewendet wird; so lag die NNT bei keinem bzw. geringem Dermatoskopie-Einsatz bei 14,6, bei „häufigem Gebrauch“ bei 8,5 (Rosendahl et al., 2012).

Dies unterstreicht den Stellenwert von Dermatologen in der Versorgung des malignen Melanoms, zeigt aber auch die Notwendigkeit einer guten Fortbildung von Nicht-Dermatologen, die auf diesem Gebiet praktizieren, auf, insbesondere in Hinblick auf den epidemiologischen Wandel, die steigende Inzidenz von Hautkrebs und die adäquate Versorgung der Patienten.

5.4.2 Ergebnisse der Subgruppenanalyse

Insgesamt waren die Hälfte aller 70 histologisch gesicherten malignen Melanome in situ Melanome, der Rest wies ein invasives Wachstum auf (vgl. Abbildung 11). Mithilfe des Datensatzes „MM“ konnte dieses Ergebnis bestätigt werden (52% invasive Melanome) (vgl. Abbildung 22).

Eine weitere Unterteilung der in situ Melanome ergab, dass bei histologisch gesicherten malignen Melanomen mit klinischem Melanom-Verdacht die Lentigo maligna in beiden Datensätzen knapp die Hälfte aller in situ Melanome ausmachte (vgl. Abbildung 13 und Abbildung 23).

Bei den klinisch nicht detektierten malignen Melanomen war der Anteil an in situ Melanomen vom Typ der Lentigo maligna deutlich geringer: Bei den 34 klinisch nicht detektierten Melanomen fand sich unter den in situ Melanomen keine Lentigo maligna, im Datensatz „MM“ machten diese nur 9% der in situ Melanome aus (vgl. Abbildung 17 und Abbildung 24).

Diese Beobachtung hebt die gute klinische Detektion der Lentigo maligna, am ehesten auf Grund ihrer typischen Charakteristika hervor.

Der große Anteil an histologisch gesicherten in situ Melanomen (50%) und insgesamt nur 11,4% maligner Melanome mit einer vertikalen Eindringtiefe von über 1 mm im Datensatz „4 KW“ spricht für eine frühe Detektion maligner Melanome durch die einsendenden Dermatologen in Deutschland (vgl. Abbildung 11), lässt sich gut in die bestehende epidemiologische Datenlage in Deutschland einordnen (Veit et al., 2015) und unterstreicht die Wichtigkeit einer dermatologischen, fachärztlichen Versorgung des Hautkrebses.

5.5 Fazit

Weltweit stark ansteigende Hautkrebs-Inzidenzen, insbesondere des malignen Melanoms, stellen eine große Herausforderung für die Gesundheitssysteme dar. Eine möglichst zielgenaue und frühzeitige Detektion des malignen Melanoms ist von zentraler medizinischer, aber auch gesundheitsökonomischer Bedeutung.

Die NNT ist ein geeignetes Instrument, um qualitative Unterschiede in der Versorgungsqualität des malignen Melanoms, z.B. von verschiedenen behandelnden Berufsgruppen, aber in Zukunft auch in der Bewertung von künstlicher Intelligenz als diagnostisches Hilfsmittel, zu quantifizieren und somit objektiv vergleichbar zu machen.

Die in dieser Arbeit dargestellte große Heterogenität bislang verwendeter Berechnungsgrundlagen für die NNT zur Behandlung des malignen Melanoms macht eine Vergleichbarkeit der erhobenen Daten und somit eine effektive Versorgungsforschung in diesem Bereich kaum möglich. Nur durch die Etablierung einer einheitlichen, sachgerechten Definition der NNT kann dieses wertvolle Instrument genutzt werden.

In dieser Arbeit erweist sich die NNT unter Einbeziehung von klinischen Verdachtsdiagnosen sowie des histologischen Ergebnisses ohne Ausschluss selektierter Diagnosen als für diesen Zweck zielführend.

Anhand des retrospektiv erhobenen Datensatzes „4 KW“ ließ sich mit einer NNT von 5,8 für Dermatologen aus Deutschland unter den Bedingungen einer „real world“ Versorgung eine recht hohe, zielgenaue Ansprechrate im internationalen Vergleich (NNT 3,5 bis 15 bei Dermatologen) feststellen.

Bei insgesamt 49% klinisch nicht detektierten malignen Melanomen der in dieser Arbeit durchgeführten Analyse, stellt sich die Frage, ob diese Läsionen vom Kliniker tatsächlich nicht als Melanom-verdächtig eingeschätzt wurden oder zumindest zu einem gewissen Teil wegen eines sehr geringen Melanom-Verdachts entfernt wurden. Dieses ließe sich nur in einem prospektiven Studiendesign überprüfen und zeigt den Bedarf für weitere Forschung in diesem Bereich auf.

6. Zusammenfassung

Das maligne Melanom ist für die überwiegende Anzahl der Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich (Krensel et al., 2019a). In Hinblick auf seine steigende Inzidenz mit Stadien-abhängigen Krankheitskosten besitzt es eine hohe epidemiologische und versorgungsforschende Relevanz (Krensel et al., 2019, 2019a), seine frühe Erkennung ist für die bestmögliche Behandlung wichtig (Katalinic et al., 2014).

Um die Effektivität von Maßnahmen in der Verbesserung der Detektion des malignen Melanoms darzustellen, wird die Number Needed to Treat (NNT) als Parameter der diagnostischen Treffsicherheit in der internationalen Versorgungsforschung am häufigsten verwendet (Marchetti et al., 2020).

Anhand einer systematischen Literaturrecherche wurden aus initial 1.253 überprüften Suchergebnissen 21 Publikationen zur diagnostischen Treffsicherheit beim malignen Melanom unter Angabe der Berechnungsgrundlage identifiziert. Hierbei konnte eine große Heterogenität in der Art und Weise der Datenerfassung und Berechnungsgrundlage in Bezug auf die NNT aufgezeigt werden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Etablierung einer einheitlichen Definition zur nationalen und internationalen Vergleichbarkeit im Bereich der Versorgungsforschung. Die NNT sollte dabei anhand histologisch gesicherter Daten sowie unter Einbezug klinischer Verdachtsdiagnosen erhoben werden.

Nach Erstellung eines Vorschlages für eine allgemeingültige und vergleichbare Berechnungsgrundlage der NNT wurde diese auf einen retrospektiv erhobenen Datensatz eines in Deutschland bundesweit aufgestellten dermatohistopathologischen Einsendelabors angewendet. Aus 8.988 histologischen Einsendungen jeglicher klinischer Verdachtsdiagnosen und histologischer Diagnosen aus vier Kalenderwochen des Jahres 2010 wurden nach Festlegung entsprechender Einschlusskriterien insgesamt 208 klinisch Melanom-verdächtigen Läsionen identifiziert, von denen 17% (n=36) histologisch als malignes Melanom bestätigt wurden. Anhand dieser Daten konnte eine NNT von 5,8 für die einsendenden Dermatologen berechnet werden.

Insgesamt wurden aus den 8.988 Einsendung 70 maligne Melanome histologisch gesichert. Unter Anwendung der vorher definierten Einschlusskriterien wurden davon 51% klinisch detektiert. Diese Beobachtung konnte anhand eines umfangreicheren Datensatzes bestehend aus 4.824 histologisch gesicherten malignen Melanomen bestätigt werden. Dieses Phänomen sollte zukünftig unter prospektiven Studienbedingungen insbesondere in Hinblick auf mögliche Ursachen überprüft werden.

7. Summary

Malignant melanoma is responsible for the vast majority of deaths from skin tumors (Krensel et al., 2019a). With increasing incidence of stage-dependent disease costs, it has high epidemiological and health care research relevance (Krensel et al., 2019, 2019a). Early detection is important for the best possible treatment (Katalinic et al., 2014).

The number needed to treat (NNT) is the most frequently used parameter of diagnostic accuracy in international health care research and is used to illustrate the effectiveness of measures to improve the detection of malignant melanoma (Marchetti et al., 2020).

Based on a systematic literature search, 21 publications on the diagnostic accuracy of malignant melanoma were identified from 1,253 reviewed search results. A great heterogeneity in the manner of data collection and basis of calculation of NNT was revealed. This underlines the necessity of establishing a uniform definition for national and international comparability in the field of health care research, where NNT should be calculated on the basis of histologically verified data and with reference to suspected clinical diagnoses.

After proposing a comparable calculation basis for NNT, it was applied to a retrospectively collected data set of a dermatohistopathological laboratory established nationwide in Germany. Out of 8,988 histological submissions of any suspected clinical and histological diagnoses from four calendar weeks in 2010, a total of 208 clinically melanoma suspicious lesions were identified after establishing appropriate inclusion criteria. Of these 17% (n=36) were histologically confirmed as malignant melanoma. Based on these data, an NNT of 5.8 was calculated for the participating dermatologists.

A total of 70 malignant melanomas were histologically confirmed from 8,988 submissions. Using the previously defined inclusion criteria, 51% malignant melanomas were clinically detected. This observation was confirmed by a more extensive data set consisting of 4,824 histologically confirmed malignant melanomas. This phenomenon should be examined in future prospective studies, especially with regard to possible causes.

8. Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
AM	Amelanotisches Melanom
APP	Advanced Practice Professionals
bzw.	Beziehungsweise
CLSM	Konfokale Laserscanningmikroskopie
DSCP	Dedicated Skin Cancer Practitioner
GP	General Practitioner
GPSISC	General Practitioner with Special Interest in Skin Cancer
KW	Kalenderwoche
mm	Millimeter
MM	Malignes Melanom
NM	Noduläres Melanom
NMSC	Non Melanoma Skin Cancer
NNB	Number Needed to Biopsy
NNE	Number Needed to Excise
NNT	Number Needed to Treat
o.g.	oben genannt
SDD	Sequentielle Digitale Dermatoskopie
SK	Seborrhoische Keratose
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
UICC	Union internationale contre le cancer
UM	Ulzeriertes Melanom
UV	ultraviolett
Vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

9. Literaturverzeichnis

- Ahnlide, I., Nielsen, K., Bjellerup, M., 2014. Diagnosis of pigmented skin tumours in a dermatological setting: different aspects of the number needed to excise as a measure of efficiency. *Acta Derm. Venereol.* 94(6): 683–686.
- Aitken, J.F., Elwood, M., Baade, P.D., Youl, P., English, D., 2010. Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. *International Journal of Cancer* 126(2): 450–458.
- Anders, M.P., Fengler, S., Volkmer, B., Greinert, R., Breitbart, E.W., 2017. Nationwide skin cancer screening in Germany: Evaluation of the training program. *International Journal of Dermatology* 56(10): 1046–1051.
- Anderson, A.M., Matsumoto, M., Saul, M.I., Secrest, A.M., Ferris, L.K., 2018. Accuracy of Skin Cancer Diagnosis by Physician Assistants Compared With Dermatologists in a Large Health Care System. *JAMA Dermatol* 154(5): 569–573.
- Andrees, V., Girbig, G., Krensel, M., Augustin, M., Zander, N., 2020. Zugang zum gesetzlichen Hautkrebsscreening. *Hautarzt* 71(1): 39–45.
- Argenziano, G., Cerroni, L., Zalaudek, I., Staibano, S., Hofmann-Wellenhof, R., Arpaia, N., Bakos, R.M., Balme, B., Bandic, J., Bandelloni, R., Brunasso, A.M.G., Cabo, H., Calcara, D.A., Carlos-Ortega, B., Carvalho, A.C., Casas, G., Dong, H., Ferrara, G., Filotico, R., Gómez, G., Halpern, A., Ilardi, G., Ishiko, A., Kandiloglu, G., Kawasaki, H., Kobayashi, K., Koga, H., Kovalyshyn, I., Langford, D., Liu, X., Marghoob, A.A., Mascolo, M., Massone, C., Mazzoni, L., Menzies, S., Minagawa, A., Nugnes, L., Ozdemir, F., Pellacani, G., Seidenari, S., Siamas, K., Stanganelli, I., Stoecker, W.V., Tanaka, M., Thomas, L., Tschandl, P., Kittler, H., 2012. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. *J. Am. Acad. Dermatol.* 67(1): 54–59.
- Argenziano, G., Moscarella, E., Annetta, A., Battarra, V.C., Brunetti, B., Buligan, C., Cantisani, C., Capizzi, R., Carbone, A., Carlino, A., Corsetti, V., Damiano, A., De Salvo, V., De Simone, P., Di Caterino, P., Fagnoli, M.C., Ferrari, A., Fossati, B., Frascione, P., Ghigliotti, G., González Inchaurreaga, M.A., Guerriero, C., Landi, C., Mazzoni, L., Mirizzi, S., Palazzo, G., Pedretti, A., Peris, K., Piemonte, P., Rossi, A., Satta, R., Savoia, F., Scalvenzi, M., Stanganelli, I., Stinco, G., Zampieri, P., Zalaudek, I., 2014. Melanoma detection in Italian pigmented lesion clinics. *G Ital Dermatol Venereol* 149(2): 161–166.
- Augustin, J., Schäfer, I., Reusch, M., Augustin, M., 2016. Risikomerkmale und Überlebensrate des malignen Melanoms in Deutschland und den Niederlanden. *Hautarzt* 67(12): 996–1002.
- Augustin, M., Anastasiadou, Z., Schaarschmidt, M.L., Krensel, M., Schäfer, I., Reusch, M., 2016. Versorgung des Hautkrebses in Deutschland. *Hautarzt* 67(7): 544–548.
- Baade, P.D., Youl, P.H., Janda, M., Whiteman, D.C., Del Mar, C.B., Aitken, J.F., 2008. Factors associated with the number of lesions excised for each skin cancer: a study of primary care physicians in Queensland, Australia. *Arch Dermatol* 144(11): 1468–1476.
- Barnes, B., Kraywinkel, K., Nowossadeck, E., Schönfeld, I., Starker, A., Wienecke, A., Wolf, U., 2016a. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg.), Berlin, 53–56.
- Barnes, B., Kraywinkel, K., Nowossadeck, E., Schönfeld, I., Starker, A., Wienecke, A., Wolf, U., 2016b. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg.), Berlin, 166–168.
- Blum, A., Kreusch, J., Stolz, W., Haenssle, H., 2015. Hautkrebsscreening in Deutschland.

- Hautarzt 66(7): 533–539.
- Blum, A., Kreusch, J., Stolz, W., Haenssle, H., Braun, R., Hofmann-Wellenhof, R., Tschandl, P., Zalaudek, I., Kittler, H., 2017. Dermatoskopie bei malignen und benignen Hauttumoren. *Hautarzt* 68(8): 653–673.
- Byrnes, P., Ackermann, E., Williams, I.D., Mitchell, G.K., Askew, D., 2007. Management of skin cancer in Australia--a comparison of general practice and skin cancer clinics. *Aust Fam Physician* 36(12): 1073–1075.
- Chia, A.L.K., Simonova, G., Dutta, B., Lim, A., Shumack, S., 2008. Melanoma diagnosis: Australian dermatologists' number needed to treat. *Australas. J. Dermatol.* 49(1): 12–15.
- Eissing, L., Schäfer, I., Strömer, K., Kaufmann, R., Enk, A., Reusch, M., Augustin, M., 2017. Die Wahrnehmung des gesetzlichen Hautkrebscreenings in der Allgemeinbevölkerung. *Hautarzt* 68(5): 371–376.
- English, D.R., Del Mar, C., Burton, R.C., 2004. Factors influencing the number needed to excise: excision rates of pigmented lesions by general practitioners. *Med. J. Aust.* 180(1): 16–19.
- Esdale, B., Mahmud, I., Palmer, A., Bowling, J., 2014. Diagnosing melanoma: how do we assess how good we are? *Clin. Exp. Dermatol.* 39(2): 129–134.
- Fink, C., Haenssle, H.A., 2016. Strategien zur nichtinvasiven Diagnostik des Melanoms. *Hautarzt* 67(7): 519–528.
- Gebhardt, K., Steinert, M., 2000. Hautkrebs-Früherkennung: Wie das Screening erfolgreich und kostengünstig sein kann. Berlin [Online im Internet.] URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/22279/Hautkrebs-Fruherkennung-Wie-das-Screening-erfolgreich-und-kostenguenstig-sein-kann> [Stand 12.09.20, 14:02].
- Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pembrolizumab. Berlin [Online im Internet.] URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-184/2016-02-04_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_D-186.pdf [Stand 02.05.20, 20:12].
- Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008. Hautkrebscreening, Zusammenfassende Dokumentation des Unterausschusses „Prävention“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. Siegburg [Online im Internet.] URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-580/2008-03-31-Abschluss-Hautkrebscreening.pdf> [Stand 03.05.20, 16:02].
- Hansen, C., Wilkinson, D., Hansen, M., Argenziano, G., 2009. How good are skin cancer clinics at melanoma detection? Number needed to treat variability across a national clinic group in Australia. *Journal of the American Academy of Dermatology* 61(4): 599–604.
- Heal, C., Buettner, P., Raasch, B., Browning, S., 2006. Minor skin excisions in general practice in North Queensland. *Aust Fam Physician* 35(10): 825–828.
- Jaehde, U., 2017. Number Needed to Treat. Berlin [Online im Internet.] URL: <https://www.psychyrembel.de/Number%20Needed%20to%20Treat/KORPW/doc/> [Stand 12.08.19, 16:21].
- Katalinic, A., Eisemann, N., Waldmann, A., 2015. Skin Cancer Screening in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 112(38): 629–634.
- Katalinic, A., Waldmann, A., Augustin, M., Breitbart, E., Eisemann, N., 2014. Evidenz für ein Hautkrebscreening. *Onkologe* 20(6): 535–542.
- KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2019. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Arbeitsentwurf (ohne Bewertungen), Stand: 2. Quartal 2020. Berlin [Online im Internet.] URL: https://www.kbv.de/media/sp/2019_12_12_EBM_Arbeitsentwurf_o_Bewertung.pdf [Stand 20.01.20, 21:25].

- Kofler, L., Egger, M., Kofler, H., 2014. Sequential digital dermatoscopic imaging. How much time is required per patient? *Hautarzt* 65(5): 450–453.
- Krensel, M., Petersen, J., Mohr, P., Weishaupt, C., Augustin, J., Schäfer, I., 2019. Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von Hautkrebs in Deutschland. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 17(12): 1239–1250.
- Krensel, M., Schäfer, I., Augustin, M., 2019a. Cost-of-illness of melanoma in Europe - a modelling approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 33 Suppl 2, 34–45.
- Krensel, M., Schäfer, I., Zander, N., Augustin, M., 2019b. Primärprävention im Rahmen des Hautkrebsscreenings. *Hautarzt* 70(6): 432–437.
- Leitlinienprogramm Onkologie, 2019. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.2, 2019, AWMF Registernummer: 032/024OL. Berlin [Online im Internet.] URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL1_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-01.pdf [Stand 07.12.19, 12:21].
- Leitlinienprogramm Onkologie, 2014. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registernummer: 032/052OL. Berlin [Online im Internet.] URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hautkrebspraeventation_sleitlinie_1.1/LL_PraeventionHK_OL_Langversion_1.1.pdf [Stand 03.05.20, 16:18].
- Linertová, R., Valcárcel-Nazco, C., Lacalle-Remigio, J.R., 2016. Management of benign melanocytic lesions as a melanoma prevention. Systematic review. *Med Clin (Barc)* 147(4): 162–170.
- Lodde, G., Zimmer, L., Livingstone, E., Schadendorf, D., Ugurel, S., 2020. Malignes Melanom. *Hautarzt* 71(1), 63–77.
- Marchetti, M.A., Yu, A., Nanda, J., Tschandl, P., Kittler, H., Marghoob, A.A., Halpern, A.C., Dusza, S.W., 2020. Number needed to biopsy ratio and diagnostic accuracy for melanoma detection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 83(3):780-787.
- Marks, R., Jolley, D., McCormack, C., Dorevitch, A.P., 1997. Who removes pigmented skin lesions? *J. Am. Acad. Dermatol.* 36(5 Pt 1): 721-726.
- Nault, A., Zhang, C., Kim, K., Saha, S., Bennett, D.D., Xu, Y.G., 2015. Biopsy Use in Skin Cancer Diagnosis: Comparing Dermatology Physicians and Advanced Practice Professionals. *JAMA Dermatol* 151(8): 899–902.
- Nelson, K.C., Swetter, S.M., Saboda, K., Chen, S.C., Curiel-Lewandrowski, C., 2019. Evaluation of the Number-Needed-to-Biopsy Metric for the Diagnosis of Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 155(10): 1167–1174.
- Petty, A.J., Ackerson, B., Garza, R., Peterson, M., Liu, B., Green, C., Pavlis, M., 2020. Meta-analysis of number needed to treat for diagnosis of melanoma by clinical setting. *J. Am. Acad. Dermatol.* 82(5): 1158–1165.
- Plewig, G., Landthaler, M., Burgdorf, W.H.C., Hertl, M., Ruzicka, T., 2015. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie, 6. Auflage, Band 2, Springer, Berlin, Heidelberg, 1710–1725.
- Privalle, A., Havighurst, T., Kim, K., Bennett, D.D., Xu, Y.G., 2020. Number of skin biopsies needed per malignancy: Comparing the use of skin biopsies among dermatologists and nondermatologist clinicians. *J. Am. Acad. Dermatol.* 82(1): 110–116.

- Robert-Koch-Institut (Hrsg.), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), 2019. Krebs in Deutschland | 2015/2016, 12. Auflage. Berlin, 17.
- Robert-Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, 2019. Malignes Melanom der Haut. Berlin [Online im Internet.] URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_nod_e.html;jsessionid=63961325E2EA8EB7DE667F4464D033DC.2_cid381 [Stand 29.04.20, 17:16].
- Rolfe, H.M., 2012. Accuracy in skin cancer diagnosis: a retrospective study of an Australian public hospital dermatology department. *Australas. J. Dermatol.* 53(2): 112–117.
- Rosendahl, C., Williams, G., Eley, D., Wilson, T., Canning, G., Keir, J., McColl, I., Wilkinson, D., 2012. The impact of subspecialization and dermatoscopy use on accuracy of melanoma diagnosis among primary care doctors in Australia. *J. Am. Acad. Dermatol.* 67(5): 846–852.
- Sidhu, S., Bodger, O., Williams, N., Roberts, D.L., 2012. The number of benign moles excised for each malignant melanoma: the number needed to treat. *Clin. Exp. Dermatol.* 37(1): 6–9.
- Sies, K., Winkler, J.K., Zieger, M., Kaatz, M., Haenssle, H.A., 2020. Neue optische Untersuchungsverfahren für die Diagnostik von Hautkrankheiten. *Hautarzt* 71(2): 101–108.
- Terheyden, P., Krackhardt, A., Eigentler, T., 2019. The systemic treatment of melanoma—the place of immune checkpoint inhibitors and the suppression of intracellular signal transduction. *Dtsch Arztebl Int* 116: 497–504.
- Veit, C., Lücken, F., Melsheimer, O., 2015. Evaluation der Screeninguntersuchungen auf Hautkrebs gemäß Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses. Düsseldorf [Online im Internet.] URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3907/2015-03-11_BQS_HKS-Abschlussbericht-2009-2010.pdf [Stand 09.08.20, 20:51].
- Wilkinson, D., Askew, D.A., Dixon, A., 2006. Skin cancer clinics in Australia: workload profile and performance indicators from an analysis of billing data. *Med. J. Aust.* 184(4): 162–164.
- Wilson, R.L., Yentzer, B.A., Isom, S.P., Feldman, S.R., Fleischer, A.B., 2012. How good are US dermatologists at discriminating skin cancers? A number-needed-to-treat analysis. *J Dermatolog Treat* 23(1): 65–69.
- Youl, P.H., Baade, P.D., Janda, M., Del Mar, C.B., Whiteman, D.C., Aitken, J.F., 2007. Diagnosing skin cancer in primary care: how do mainstream general practitioners compare with primary care skin cancer clinic doctors? *Med. J. Aust.* 187(4): 215–220.

10. Danksagung

Ich bedanke mich bei Lennart und meinen Eltern für die aufgebrachte Geduld und unermüdliche Unterstützung im Laufe dieser Promotion.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Matthias Augustin für die hervorragende Betreuung im Rahmen dieser Promotion bedanken.

Ein weiterer Dank gilt Frau Sandra Hischke für die Unterstützung bei der statischen Auswertung dieser Arbeit.

11. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: