

Die Effektivität der Melanom-Früherkennungsuntersuchung

Effectiveness of Melanoma Screening

Nina Enthaler¹, Andreas Sönnichsen²

Zusammenfassung: Im Jahre 2008 wurde in Deutschland das Hautkrebscreening durch qualifizierte Hausärzte als Kassenleistung eingeführt (alle zwei Jahre für Personen ab 35 Jahren). Trotz geringer Akzeptanz in der Bevölkerung hat dies zu einem sprunghaften Anstieg der Melanom-Inzidenz geführt, während die Letalität weitgehend gleich geblieben ist. Verschiedene Beobachtungs- und Fallkontrollstudien legen nahe, dass durch Screening vermehrt Tumoren geringer Dicke diagnostiziert werden, die per se eine bessere Prognose aufweisen. Nach derzeitiger Studienlage scheint die Schlussfolgerung, dass die Früherkennung tatsächlich zu einer messbaren Verminderung der Morbidität und Letalität durch das maligne Melanom führt, nicht gerechtfertigt. Die Steigerung der Inzidenz und die damit verbundene scheinbar bessere Prognose können am ehesten durch Überdiagnosen- und Früherkennungs-Bias erklärt werden. Zum Nachweis einer echten Prognoseverbesserung wären randomisiert kontrollierte Studien mit sehr hohen Fallzahlen erforderlich.

Schlüsselwörter: Melanom; Screening; Früherkennungsuntersuchung; Überdiagnostik-Bias; Kosteneffektivität

Summary: In 2008, skin cancer screening by qualified family physicians has been introduced by German Statutory Health Insurance (every two years for the population from 35 years onwards). Despite a low rate of acceptance in the population, this led to a measurable increase in melanoma incidence, while mortality due to melanoma remained more or less unchanged. Several observational and case control studies suggest that melanomas discovered by screening are marked by decreased thickness, tumors that have been shown to be associated with a better outcome. Current study evidence suggests that the conclusion that screening reduces morbidity and mortality does not seem to be justified. The increase in incidence and the apparent improvement in outcome are most likely due to overdiagnosis and lead-time-bias. Randomized controlled trials with large sample sizes would be necessary to prove a true reduction in morbidity and mortality.

Keywords: Melanoma; Early Detection; Overdiagnosis-Bias; Cost-Effectiveness

Hintergrund

Das maligne Melanom ist ein von Melanozyten ausgehender, bösartiger Tumor. Betroffen ist meist die Haut, aber prinzipiell können alle Organe, die Melanozyten enthalten, betroffen sein (Auge, Hirnhaut, Ovar, Kolon u.a.). Die Inzidenz beträgt in Mitteleuropa 10–12 Fälle/100.000 Einwohner/Jahr. In den USA ist die Zahl mit 10–25/100.000/Jahr etwas höher, und in Australien, dem Land mit der höchsten Inzidenz, sind es 50–60/100.000/Jahr. Vor allem die weiße Bevölkerung ist betroffen, während das Melanom bei stärker pigmentierten Menschen (Afrikaner, Asiaten, Hispa-

nier) selten ist [1]. Die melanomassoziierte Letalität lag in Deutschland 2009 bei 2,6/100.000/Jahr für Männer und bei 1,7/100.000/Jahr für Frauen [2]. Die Inzidenz stieg in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich an. In Deutschland kam es vor allem von 2007 bis 2008 zu einer sprunghaften Zunahme auf etwa 17/100.000/Jahr. Man ging zunächst davon aus, dass vor allem die vermehrte UV-Exposition dafür verantwortlich ist. Jedoch gibt es auch Kritiker dieser Theorie, die eher von einer zunehmenden Überdiagnostik durch Screening und durch eine Verschärfung der histopathologischen Beurteilungskriterien ausgehen. Der auffällige Sprung in der Inzi-

denz zwischen dem Jahr 2007 und 2008 wird durch die Einführung des Hautkrebscreenings durch Hausärzte und alle weiteren Spezialisten, die eine Qualifikation zum Hautkrebscreening erworben haben, als abrechenbare Kassenleistung im Jahr 2008 erklärt (siehe Abb. 1).

Vor allem von Seiten der Dermatologie wird eine regelmäßige Früherkennungsuntersuchung propagiert, mit dem Ziel, die Morbidität hinsichtlich fortgeschrittener Tumorerkrankungen und die Letalität zu senken. Es stellt sich die Frage, ob die empfohlenen, von den Kassen honorierten und derzeit durchgeführten Früherkennungsmaßnahmen ihr Ziel erreichen. Hierbei stellt sich ins-

¹ Institut für Allgemeinmedizin der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Salzburg

² Institut für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Universität Witten/Herdecke

Peer reviewed article eingereicht: 13.02.2013, akzeptiert: 26.03.2013

DOI 10.3238/zfa.2013.0215-0220

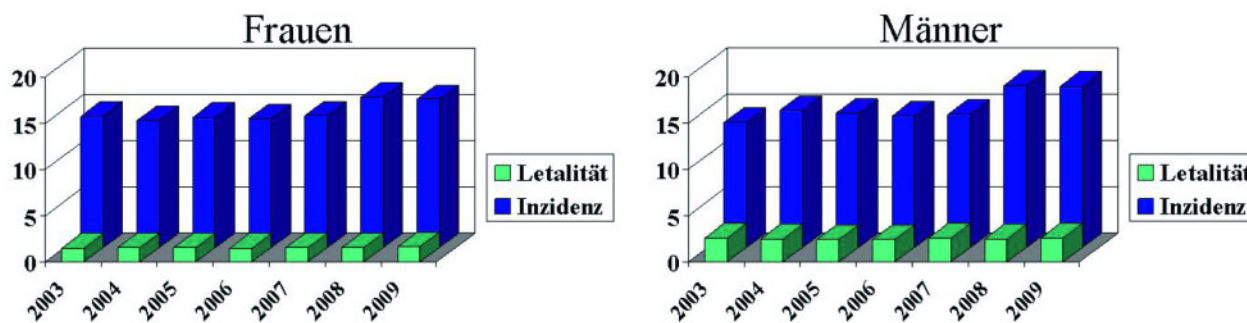


Abbildung 1 Inzidenz und Letalität des malignen Melanoms zwischen 2003 und 2009 in Deutschland (pro 100.000 Einwohner und Jahr)

besondere die Frage nach der Überdiagnostik durch Screening-Programme und den Auswirkungen von verschiedenen Bias-Formen in der Evaluation von Krebs-Früherkennungsuntersuchungen.

Führt die Melanomfrüherkennungsuntersuchung zu einer früheren Entdeckung, zu einer höheren Heilungsrate und zu einer Abnahme der Letalität?

Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass die Tumordicke mit dem Risiko einer Metastasierung assoziiert ist. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei einer Melanomdicke ≤ 1 mm bei 95 % und sinkt auf 45 % bei Läsionen mit > 4 mm Dicke [3]. Eine Studie mit 639.835 Teilnehmern, die im Rahmen des „American Academy of Dermatology Skin Cancer Screening Program“ zwischen 1985 und 1999 gescreent wurden, untersuchte den Zusammenhang zwischen Screening und Tumordicke. Verglichen mit Daten aus der „Surveillance Epidemiology and End Results“ (SEER) Datenbank, war die Wahrscheinlichkeit ein Melanom mit einer Dicke $< 1,5$ mm diagnostiziert zu bekommen in der gescreenten Population signifikant höher (10 vs. 2 %, $p < 0,001$). Da das Screening Programm kostenlos allen interessierten Bürgern zur Verfügung gestellt wurde und mit Daten aus der Normalbevölkerung verglichen wurde, könnten hier jedoch sowohl ein Selektions-Bias als auch ein Überdiagnosen-Bias vorliegen [4]. Bei Überdiagnosen handelt es sich um (vermeintliche) Karzinome, die durch Screening entdeckt werden, jedoch entweder falsch positiven Pathologie-Befunden entsprechen, sich nicht

progressiv verhalten, sich spontan wieder zurückbilden oder so langsam wachsen, dass sie keine Symptome verursacht und nie zum Tod geführt hätten. Dieser Bias, der durch eine Erhöhung der Erkrankungszahlen bei gleichbleibender Letalität einen Vorteil durch die Screeninguntersuchung vortäuscht, wird als Überdiagnosen-Bias bezeichnet [5].

Carli et al. untersuchten in einer retrospektiven Querschnittsstudie mit 816 Melanom-Patienten den Zusammenhang zwischen Melanomdicke und wer die Läsion erstmalig entdeckt hatte. Patienten, die sich regelmäßig selbst untersuchten, hatten ein geringeres Risiko ein Melanom ≥ 1 mm diagnostiziert zu bekommen (OddsRatio, OR 0,65, 95 % CI 0,45–0,93) als Patienten, bei denen der Tumor durch klinische Symptomatik entdeckt worden war. Wenn die Läsion von einem Dermatologen bei einer Früherkennungsuntersuchung entdeckt wurde, war das Risiko, dass bereits ein Melanom mit ≥ 1 mm Dicke vorlag, noch geringer. (OR 0,45, 95 % CI 0,28–0,73) [6].

Epstein et al. befragten 102 Patienten mit Melanom, wer die verdächtige Läsion entdeckt hatte, und verglichen die Antworten mit der Dicke, die der Tumor aufwies. Ärzte entdeckten häufiger dünnere Läsionen als die Patienten selbst (mittlere Dicke 0,23 mm vs. 0,9 mm, $p < 0,001$) [7].

Aitken et al. untersuchten in einer Fall-Kontroll-Studie mit 3762 Melanompatienten und 3824 Kontrollen den Zusammenhang zwischen der Diagnose dünner Tumore ($< 0,75$ mm) und Entdeckung durch Screening [8]. Sie befragten Patientengruppe und Kontrollgruppe, ob sie sich drei Jahre vor der Diagnose bzw. bei der Kontrollgruppe vor einem be-

stimmten Datum in irgendeiner Form einem Melanomscreening unterzogen hatten (entweder durch Arzt, Selbst-Screening oder Screening durch Angehörige/andere Laien). Screening verringerte das Risiko, ein dickes Melanom ($> 0,75$ mm) diagnostiziert zu bekommen um 14 % (OR 0,86, 95 % CI 0,75–0,98), während die Wahrscheinlichkeit für die Entdeckung eines dünnen Melanoms ($< 0,75$ mm) um 38 % erhöht wurde (OR 1,38, 95 % CI 1,22–1,56).

Insgesamt belegen die vorliegenden Daten eindeutig, dass durch Screening Melanome geringerer Dicke entdeckt werden, die eine günstigere Prognose aufweisen. Dies könnte theoretisch zu einer verringerten Letalität führen, da Melanome früher entdeckt, in Folge entfernt, und damit an einer Metastasierung gehindert werden. Es stellt sich nun die Frage, ob es durch Screening auch tatsächlich zu einer Abnahme der Letalität und der Morbidität an fortgeschrittenen Tumorerkrankungen kommt.

Aitken et al. zogen zur Beantwortung dieser Frage die – von der Melanomdicke abhängigen – Überlebenszeit-Schätzungen von Queensland heran und wandten sie auf ihre Studienergebnisse an. So kamen sie zu dem rein rechnerischen Ergebnis, dass die durchschnittliche 5- und 10-Jahres-Überlebensrate von Personen ohne Screening 93,8 % bzw. 90,4 %, und von Personen mit Screening 95,5 % bzw. 92,6 % betragen würde. Die Gruppe mit Screening hätte demnach um 27 % weniger Melanom-Todesfälle innerhalb von 5 Jahren und um 23 % weniger Melanom-Todesfälle innerhalb von 10 Jahren nach Diagnose. Diese Berechnungen sind aber nur theoretisch und nicht aus Mor-

talitätsdaten der Studienpatienten gewonnen.

Weitere Untersuchungen zum Nutzen des Melanomscreenings

Im Gegensatz zu diesen theoretischen Überlegungen beschäftigt sich eine systematische Übersichtsarbeit der „US Preventive Services Task Force“ (USPSTF) mit der tatsächlichen Evidenzlage zum Nutzen des Melanomscreenings [9]. Das Ergebnis der Übersichtsarbeit war, dass es derzeit keine ausreichende Evidenz zur Beantwortung der Frage gibt, ob sich Screening positiv oder negativ auf die Letalität auswirkt.

In der Analyse wird als einzige kontrollierte Studie eine Fall-Kontroll-Studie von Berwick et al. [10] genannt. 538 kaukasische Melanompatienten (aus dem Tumorregister) wurden in einer Fall-Kontroll-Studie mit 549 Kontrollen aus der Gesamtbevölkerung verglichen. Das mittlere Follow-up betrug 5,4 Jahre. Als primärer Endpunkt wurde der melanombedingte Tod gewählt. Die Autoren fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Melanomscreening (durch einen Arzt oder durch den Patienten selbst) und Letalität, wobei die kleine Fallzahl dies vermutlich auch nicht zulässt. Da diese Studie auf Interviews basiert, könnte außerdem ein Recall-Bias die Ergebnisse beeinflussen. Recall-Bias bedeutet, dass die Erinnerung der befragten Studienteilnehmer nicht korrekt ist oder im Nachhinein durch andere Gewichtung der Ereignisse verzerrt wird.

Aitken et al. planten eine groß angelegte randomisiert kontrollierte Studie in 49 Städten Australiens, die Antwort auf die Frage nach dem Einfluss von Screening auf die Letalität hätte geben können. Eine Pilotstudie mit jeweils 9 Städten in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe lief auch an, das Projekt musste aber aufgrund von Geldmangel abgebrochen werden [11], und aus der Pilotstudie erwachsen keine validen Ergebnisse.

Eine Studie von Schubert et al. aus dem Jahr 2010 analysiert Daten aus Tumorregistern mehrerer Bundesländer Deutschlands sowie Queensland, Australien. Theoretisch müsste die Letalität des Melanoms mit zunehmender Screeningaktivität zurückgehen, da Melanome in

früherem Stadium entdeckt und so ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert wird. In Deutschland und Queensland wurde Melanomscreening beworben und vermehrt ausgeführt. Die Daten zeigen jedoch, dass die melanomassoziierte Letalität seit 1985 sowohl in Deutschland wie auch in Queensland stabil bleibt, während die Zahl der Neuerkrankungen im früheren Stadium steigt [12]. Auch Daten aus England zeigten, dass der Anstieg der Inzidenz zwischen 1991 und 2004 fast ausschließlich auf einen Anstieg der Diagnosen von Melanomen in sehr frühem Stadium zurückzuführen ist und sich die Letalität trotz Anstieg der Inzidenz kaum veränderte. Die Autoren dieser Arbeit begründeten den Anstieg unter anderem mit einer Veränderung der histopathologischen Kriterien zur Diagnosestellung eines Melanoms, sodass Läsionen, die früher z.B. als dysplastischer Nävus bezeichnet wurden, nun als Melanom im Stadium 1 behandelt werden [13]. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die zusätzlich entdeckten Melanome Überdiagnosen darstellen, während das Screening auf die Letalität keinen Einfluss hat. Eine andere Möglichkeit ist, dass die Inzidenz an Melanomen steigt und das Screening durch Früherkennung verhindert, dass auch die Letalität steigt. In einer Arbeit von Welch et al., die sich mit dem Thema Überdiagnose beschäftigt, wird letztere Option als unwahrscheinlich bezeichnet, da sich der Anstieg der Letalität des Melanoms und die Verhinderung von Todesfällen durch Screening exakt vergleichen müssten, um die Letalität auf stabilem Level zu halten [5]. Es ist aber kaum anzunehmen, dass der Anstieg der Melanominzidenz (durch beispielsweise vermehrte Sonneneinstrahlung bedingt) in der Effektgröße genau gleichgroß ist wie der Effekt der ansteigenden Screeningaktivität.

Im Widerspruch zur Arbeit von Schubert et al. steht eine neuere Arbeit von Breitbart et al. aus dem Jahr 2012 [14]. Diese untersuchte die Auswirkung eines systematischen Melanomscreenings auf die Inzidenz und Letalität des Melanoms in der Bevölkerung Schleswig-Holsteins. Zwischen 2003 und 2004 wurden alle Einwohner zu dem Screening eingeladen. Die Inzidenz des Melanoms, die bereits vor dem Screeningprogramm über dem deutschen Durchschnitt lag, stieg in dem Jahr um 34 %.

Dabei handelte es sich in 90 % der Fälle um Melanome < 1 mm Dicke. Daten aus dem Krebsregister Schleswig-Holsteins zeigten 5 Jahre später eine Reduktion der melanomassoziierten Letalität (bei Männern: Letalität beobachtet 0,79/100.000, erwartet 2,00/100.000, bei Frauen: Letalität beobachtet 0,66/100.000, erwartet 1,30/100.000), die sogar unter der des deutschen Durchschnitts lag. In einer weiteren Arbeit wurden die Daten nicht nur mit dem deutschen Durchschnitt, der sowohl Daten aus Gebieten mit als auch ohne systematische Screeningprogramme beinhaltet, sondern auch mit benachbarten Regionen, in denen definitiv kein systematisches Screening durchgeführt wurde (Dänemark, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen), verglichen. Die melanomassoziierte Letalität stieg in den benachbarten Regionen im Beobachtungszeitraum leicht an. Die Reduktion der melanomassoziierten Letalität in Schleswig-Holstein unterschied sich somit signifikant von der Entwicklung in den Nachbarregionen (-48 % in Schleswig-Holstein, +4 % in Dänemark, +2 % in Hamburg, +7 % in Niedersachsen, +32 % in Mecklenburg-Vorpommern) [15]. Ob die Reduktion der Letalität jedoch tatsächlich auf das Screening zurückzuführen ist oder vielleicht auf den gleichzeitigen Anstieg von Bewusstsein und Aufmerksamkeit für die Erkrankung und einen vernünftigeren Umgang mit Sonneneinstrahlung aufgrund der Screening-Kampagne, ist aufgrund der fehlenden direkten Kontrollgruppe nicht klar. Einzelbeobachtungen dieser Art können darüber hinaus natürlich auch einfach zufällig bedingt sein.

Methodische Probleme

Eine genauere Betrachtung der Zahlen aus Schleswig-Holstein (SH) [15] macht deutlich, dass der gemessene Rückgang der Melanom-Letalität eher nicht auf das Screening-Programm zurückgeführt werden kann. Von den 2,8 Millionen Einwohnern des Bundeslandes wurden ca. 360.000 Personen (13 %) gescreent. Die Melanom-Letalität lag vor dem Screeningzeitraum in SH bei 1,6/100.000/Jahr. Dies entspricht 6 Todesfällen/Jahr im (später) gescreenten und 39 Todesfällen/Jahr im später nicht gescreenten Bevölkerungsanteil. Fünf Jah-

	Melanome	Gutartige Läsionen	Gesamt
Vom Untersucher als Melanom eingestuft	12	19.996	20.008
Vom Untersucher als gutartig eingestuft	8	79.984	79.992
Gesamt	20	99.980	100.000

Tabelle 1 Diagnostische Vierfeldertafel des Melanom-Screenings unter Annahme einer Sensitivität von 60 %, einer Spezifität von 80 % und einer angenommenen Prävalenz von 20 Melanomen unter 100.000 untersuchten Läsionen

re nach der Screening-Aktion sank die Letalität auf 0,85/100.000/Jahr, was einer Absolutzahl von 24 Todesfällen/Jahr bezogen auf die Gesamtbevölkerung entspricht. Selbst wenn man von der unwahrscheinlichen Annahme ausgeht, dass kein einziger Todesfall in der gescreenten Bevölkerung auftrat, so wird deutlich, dass dann die Letalität im nicht-gescreenten Bevölkerungsanteil von 39 auf 24 Todesfälle pro Jahr – also um etwa 40 % gesunken ist.

Wir müssen also insgesamt eher davon ausgehen, dass durch Screening zwar mehr dünne Melanome entdeckt werden, dass es sich bei diesen aber um Überdiagnosen handelt. Zudem könnten gerade dünne Melanome eher dem superfiziell spreitenden Typ zugehörig sein, der ebenfalls mit einer besseren Prognose und assoziiert ist. Auch ein „Früherkennungs“-Bias, auch „Lead-time“-Bias genannt, ist bei nicht-randomisierten und unkontrollierten Studien nicht auszuschließen, das heißt, dass das frühere Entdecken eines Tumors zwar die Überlebenszeit zwischen Diagnosestellung und Tod verlängert, dass diese Verlängerung jedoch durch ein Vorverlegen des Diagnosezeitpunkts und nicht durch ein Hinausschieben des Todeszeitpunkts bedingt ist.

Wenn man die diagnostischen Kennzahlen der Screening-Untersuchung betrachtet, wird deutlich, dass es zumindest auf der ersten und zweiten Stufe von Screening und Abklärung zu einer erheblichen Überdiagnostik kommen muss. So beträgt die Spezifität (gibt an, wieviele Gesunde durch einen Test als gesund erkannt werden) des geschulten Erstuntersuchers – also in diesem Falle des für das Hautkrebsscreening zertifizierten Hausarztes – für die Detektion eines Melanoms bei der Beurteilung einer verdächtigen Hautläsion nur ca.

71–85 %, und das bei einer mageren Sensitivität (gibt an, wieviele Kranke durch einen Test als krank erkannt werden) von 37–61 % [16]. Rechnet man mit einer durchschnittlichen Spezifität von 80 %, so ergibt sich bei einer jährlichen Screeninguntersuchung und einer aus der jährlichen Inzidenz abgeleiteten Prävalenz bei 100.000 untersuchten Läsionen (Nävi) das in Tabelle 1 dargestellte Bild.

Es liegt also eine sehr hohe Zahl an falsch positiven Befunden vor, und der positive Vorhersagewert (gibt an, wieviele der in der Untersuchung als krank identifizierten Personen tatsächlich krank sind) der hausärztlichen Einschätzung einer Läsion als Melanom liegt gerade einmal bei 0,06 %. Es werden aber alle als verdächtig eingestuften Befunde – also auch die falsch positiven – beim Dermatologen weiter abgeklärt. Selbst wenn man unterstellt, dass die Läsionen nicht alle zwangsläufig biopsiert werden, sondern erst einmal dermatoskopiert und dann selektiv biopsiert werden, kann man aufgrund der eingeschränkten Spezifität der Dermatoskopie (je nach Studie zwischen 72 und 89 % [16] von einer sehr hohen Zahl unnötiger Biopsien ausgehen. Legt man die Zahlen des schleswig-holsteinischen Screening-Programms zugrunde, so kommt man bezüglich des malignen Melanoms auf eine Spezifität von 95,7 % für die kombinierte Screeningdiagnostik aus Hausarzt und Dermatologe einschließlich Dermatoskopie, und einen positiven Vorhersagewert von 3,7 % [17].

Fazit

In mehreren Studien niedrigen Evidenzgrades führt Screening (durch Arzt oder Patient selbst) zu einer im Mittel geringeren Melanomdicke bei der Erstent-

deckung des Melanoms. Gleichzeitig kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Inzidenz. Es liegt daher nahe, dass ein Überdiagnose-Bias vorliegt. Theoretisch könnte dies auch zu einer geringeren Letalität führen, wie in einer Studie errechnet wurde, die Daten von gescreenten Patienten mit Daten aus der Normalbevölkerung verglich (errechnetes 5-Jahres-Überleben von 95,5 % mit Screening vs. 93,8 % ohne Screening). Diese Berechnungen stammen jedoch nicht aus realen Daten eines Vergleichs mit einer Kontrollgruppe, sondern sind nur theoretischer Natur. Die Studien sind aufgrund von Selektionsbias, möglicher Überdiagnostik irrelevanter Tumorerkrankungen und Früherkennungs-Bias von eingeschränkter Validität.

Eine Fall-Kontroll-Studie fand keinen Zusammenhang zwischen Screening und melanomassoziiertes Letalität. Diese Studie hat aber eine zu geringe Fallzahl und methodische Schwächen. Sie reicht daher nicht aus, um eine sichere Aussage zu treffen, ob Screening die Letalität verringert. Epidemiologische Daten zeigen, dass die Zahl der Neuerkrankungen in frühem Stadium in den letzten Jahrzehnten stieg, die Letalität aber wie in Abbildung 1 dargestellt insgesamt auf stabilem Niveau blieb. Dies könnte entweder Hinweis auf vermehrte Überdiagnosen oder Ausdruck einer tatsächlich steigenden Inzidenz mit gleichzeitiger Reduktion einer steigenden Letalität durch Screening sein. Daten einer nichtkontrollierten Interventionsstudie in Schleswig-Holstein zeigten, dass fünf Jahre nach einem groß angelegten Screeningprogramm die melanomassoziierte Letalität (laut Krebsregister) sank. Die Validität dieser Studie ist aber aufgrund des Fehlens einer direkten Kontrollpopulation eingeschränkt.

Kosten-Nutzen-Verhältnis

Es gibt einige Arbeiten, die sich mit dem Kosten-Nutzen-Verhältnis des Melanom-Screenings beschäftigen. Girgis et al. errechneten für eine hypothetische Kohorte in Australien, dem Land, das die höchste Inzidenz an Melanomen hat, die Kosteneffektivität eines Screening-Programms für alle Personen über 50 Jahren [18]. Berechnet wurden die hypothetischen Kosten eines geretteten Lebensjahres (life years saved, LYS) nach

Dr. med. Nina Enthaler ...



... 2010 Abschluss des Medizinstudiums an der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg (PMU), 2010–2012 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Allgemein-, Familien-, und Präventivmedizin der PMU, seit 2012 Turnusärztin im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Salzburg in der Weiterbildung zur Allgemeinärztin, Teilnehmerin in der „Salzburger Initiative Allgemeinmedizin“ zur Neugestaltung der allgemeinmedizinischen Ausbildung in Österreich.

Geschlechtern und zwei Screening-Modulen (entweder 5-jährlich oder 2-jährlich). Für Männer und das 5-jährliche Modul ergaben sich Aus\$ 6.953 (€ 5.470)/LYS, für das 2-jährliche Modul Aus\$ 12.137 (€ 9.548)/LYS. Für Frauen errechneten sie für das 5- und 2-jährliche Modul Aus\$ 11.102 (€ 8.734)/LYS bzw. Aus\$ 20.877 (€ 16.424)/LYS.

Freedberg et al. bezogen ihre Kosten-Nutzen-Analyse auf die Daten von sieben populationsbasierten, nicht-randomisierten Studien über Melanom-Screening aus den USA [19]. Für Erwachsene mit hohem Risiko betragen die errechneten Kosten für ein einmaliges Screening beim Dermatologen US\$ 29.170 (€ 22.427)/LYS bzw. US\$ 30.360 (€ 23.342)/QALY (Quality-adjusted Life Years, entspricht den geretteten Lebensjahren mit Berücksichtigung der Lebensqualität).

Losina et al. rechneten mit einer hypothetischen Kohorte, die sie in Normalbevölkerung, Geschwister von Melanompatienten und Geschwister von Melanompatienten mit hohem Risiko (z.B. > 1 Verwandter mit Melanom) unterteilten [20]. Auch sie verglichen verschiedene Screening Module miteinander: einmaliges Screening mit 50 Jahren, 2-jährliches oder jährliches Screening, beginnend ab dem 50. Lebensjahr. Für die Normalbevölkerung ergaben sich Kosten pro QALY von US\$ 10.100 (€ 7.765), 80.700 (€ 62.046) und 586.800 (€ 451.163) (einmalig, 2-jährlich, jährlich). Bei den Geschwistern von Melanompatienten waren es pro QALY US\$ 4000 (€ 3.075), 35.500 (€ 27.294) und 257.000 (€ 197.595) und bei den Hochrisiko-Geschwistern von Melanompatienten US\$ 900 (€ 691), 14.700 (€ 11.302) und 99.800 (€ 76.732) [15].

Im Vergleich zu anderen Krebs-Früherkennungsprogrammen scheint das Melanomscreening ähnlich kosteneffektiv zu sein, vorausgesetzt, man folgt der Annahme, dass durch das Screening

die oben diskutierte hypothetische Lebensverlängerung tatsächlich zu erreichen ist, was bisher allerdings nicht bewiesen werden konnte.

Hier ist außerdem anzumerken, dass diese Kosten-Nutzen-Rechnungen für die australische bzw. US-amerikanische Bevölkerung erstellt wurden. In Europa ist die Inzidenz des Melanoms niedriger als in den USA oder Australien. Dadurch würde ein Screening in Europa vermutlich mehr pro QALY kosten als in den Ländern mit höherer Inzidenz.

Fazit

Unter der Annahme, dass ein Melanomscreening zu einer Lebensverlängerung führt, sind die Kosten eines Melanomscreening-Programmes vergleichbar mit den Kosten anderer Screening-Programme (Brustkrebs, Zervixkarzinom, Kolonkarzinom), zumindest bezogen auf Daten aus Australien und Amerika. In Europa dürften die Kosten pro QALY höher liegen, wir konnten jedoch keine Studie über die Kosteneffektivität mit europäischen Daten ausfindig machen.

Welche Handlungsempfehlungen lassen sich aus dem derzeitigen Wissensstand ableiten?

In den einschlägigen Guidelines finden sich folgende Empfehlungen:

- Die USPSTF rät von einem generellen Screening ab und empfiehlt, Patienten vor einem etwaigen Screening darüber aufzuklären, dass Nutzen und Risiken nachzeitigem Wissensstand nicht abschätzbar sind [9].
- Eine deutsche Leitlinie zur Prävention und Früherkennung von Hautkrebs wurde im Jahr 2009 bei der AWMF angemeldet, bisher aber nicht fertiggestellt [21].

- Das National Health and Medical Research Council von Australien und Neuseeland empfiehlt kein Screening für die Normalbevölkerung, jedoch ein selektives Screening für Risikopatienten [22].

Quintessenz

Auf Basis der derzeitigen Evidenzlage kann das Hautkrebscreening in Bezug auf eine Melanom-Früherkennung weder empfohlen noch davon abgeraten werden. Große randomisiert-kontrollierte Studien, die die Frage beantworten könnten, ob ein derartiges Screening die Morbidität und/oder Letalität tatsächlich senkt, fehlen. Zwar gibt es Hinweise, dass mittels Screening Melanome früheren Stadiums (d.h. geringerer Dicke) diagnostiziert und behandelt werden können, jedoch ist nicht geklärt, ob es sich dabei um Überdiagnosen handelt, d.h. Tumoren entdeckt werden, die den Patienten nie beeinträchtigt hätten, oder ob damit Melanome höheren Stadiums vermieden werden (wie es theoretisch sein sollte) und damit die Letalität gesenkt wird. Sollte es sich tatsächlich um Überdiagnosen handeln, werden damit eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Personen unnötigerweise mit einer bedrohlichen Diagnose konfrontiert, die durchaus negative Auswirkungen auf die Lebensqualität haben kann. Auch die hohen Kosten des Melanom-Screenings sind kaum zu rechtfertigen, solange ein belastbarer Beweis der Effektivität aussteht.

Ein regelmäßiges Screening wird derzeit von den Fachgesellschaften nur für Personen mit erhöhtem Melanom-Risiko empfohlen, wobei diese Empfehlungen nicht auf Studienevidenz basieren, sondern reine Expertenmeinungen darstellen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Andreas Sönnichsen
Institut für Allgemeinmedizin und
Familienmedizin
Fakultät für Gesundheit
Universität Witten/Herdecke
Alfred-Herrhausen-Straße 50
58448 Witten
Tel.: 02302 926741
andreas.soennichsen@uni-wh.de

Literatur

- Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2010; 46: 270–283
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). GEKID-Atlas: Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen. 2011: <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/> Aufruf vom 12.2.2013
- Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 131–149
- Geller AC, Zhang Z, Sober AJ, et al. The first 15 years of the American Academy of Dermatology skin cancer screening programs: 1985–1999. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 34–41
- Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 605–613
- Carli P, De Giorgi V, Palli D, et al. Dermatologist detection and skin self examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. *Arch Dermatol* 2003; 139: 607–612
- Epstein DS, Lange JR, Gruber SB, Mofid M, Koch SE. Is physician detection associated with thinner melanomas? *JAMA* 1999; 281: 640–643
- Aitken JF, Elwood M, Baade PD, Youl P, English D. Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. *Int J Cancer* 2010; 126: 450–458.
- Wolff T, Tai E, Miller T. Screening for skin cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 150: 194–198
- Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 195–9
- Aitken JF, Elwood JM, Lowe JB, Firman DW, Balanda KP, Ring IT. A randomised trial of population screening for melanoma. *J Med Screen* 2002; 9: 33–37
- Schubert A. [Malignant melanoma of the skin: does screening for cancer influence the incidence and mortality?]. *Gesundheitswesen* 2012; 74: 154–9
- Levell NJ, Beattie CC, Shuster S, Greenberg DC. Melanoma epidemic: a mid-summer night's dream? *Br J Dermatol* 2009; 161: 630–634
- Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 201–211
- Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, et al. Does skin cancer screening save lives?: An observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer* 2012; 118: 5395–402
- Herschorn A. Dermoscopy for melanoma detection in family practice. *Can Fam Physician* 2012; 58: 740–5
- Waldmann A, Nolte S, Geller AC, et al. Frequency of excisions and yields of malignant skin tumors in a population-based screening intervention of 360, 288 whole-body examinations. *Arch Dermatol* 2012; 148: 903–10
- Girgis A, Clarke P, Burton RC, Sanson-Fisher RW. Screening for melanoma by primary health care physicians: a cost-effectiveness analysis. *J Med Screen* 1996; 3: 47–53
- Freedberg KA, Geller AC, Miller DR, Lew RA, Koh HK. Screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 738–745
- Losina E, Walensky RP, Geller A, et al. Visual screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dermatol* 2007; 143: 21–28
- Follmann M. Prävention und Früherkennung des Hautkrebses. AWMF online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/032-052OL.html> (letzter Zugriff 12.2.2013)
- National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guideline for the Management of Melanoma. 2008. http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp111.pdf (letzter Zugriff 12.2.2013)



DEGAM-NEWSLETTER

Immer gut informiert

Seit zwei Jahren verschickt die DEGAM-Bundesgeschäftsstelle exklusiv an die Mitglieder den E-Mail-Newsletter DEGAM aktuell. Dieser Informationsdienst beinhaltet sowohl Neuigkeiten aus dem Präsidium, den Sektionen und Arbeitsgemeinschaften sowie der Leitlinien-Geschäftsstelle als auch aktuelle Mitteilungen zu den Rubriken Personalien, Veranstaltungen und Stellenausschreibungen. Die bisher versandten Ausgaben können im passwortgeschützten internen Bereich unter

www.degam.de

eingesehen werden. Interessenten schicken bitte einfach eine E-Mail mit dem Betreff „DEGAM aktuell“ an:

geschaeftsstelle@degam.de