



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

**Analyse der Einflussfaktoren auf die Anwendung von Systemtherapien
beim fortgeschrittenen malignen Melanom anhand von
Hamburger Krebsregisterdaten**

Bachelorarbeit

im Studiengang Gesundheitswissenschaften

vorgelegt von

Denise Kann



Hamburg

am 19. März 2024

Erstgutachterin: Profⁱⁿ. Drⁱⁿ. Zita Schillmöller (HAW Hamburg)

Zweitgutachter: Dr. Frederik Peters (Hamburgisches Krebsregister)

Diese Abschlussarbeit wurde in Kooperation mit dem Hamburgischen
Krebsregister erstellt.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis	II
Anhangsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abstract.....	1
1 Einleitung	2
2 Theoretischer Hintergrund.....	3
2.1 Anatomie und Physiologie der Haut.....	3
2.2 Das maligne Melanom.....	5
2.2.1 Epidemiologie.....	5
2.2.2 Klassifikation des malignen Melanoms.....	6
2.2.3 Entstehung und Prognose	9
2.2.4 Diagnostik.....	10
2.3 Therapie des malignen Melanoms	12
2.3.1 Systemtherapien.....	12
2.3.2 Therapie des malignen Melanoms.....	15
2.4 Anwendung von Systemtherapien beim malignen Melanom.....	16
3 Fragestellung der Arbeit	20
4 Methodik	21
4.1 Krebsregistrierung	22
4.2 Stichprobenzusammensetzung	24
4.3 Auswahl der Prädiktoren und Variablendarstellung.....	25
4.4 Analyse.....	29
5 Ergebnisse.....	35
5.1 Stichprobe.....	35
5.2 Ergebnisse der univariaten Analyse	36

5.3	Ergebnisse der bivariaten Analyse.....	38
5.4	Ergebnisse der Logistischen Regression	43
6	Diskussion.....	50
6.1	Zusammenschau der Ergebnisse	50
6.2	Diskussion der Ergebnisse	51
6.3	Limitationen.....	55
7	Fazit.....	57
	Eigenständigkeitserklärung.....	58
8	Literaturverzeichnis.....	59
	Anhang.....	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenzen des malignen Melanoms im zeitlichen Verlauf, (Datenquellen: HKR (2024) & RKI (2023))	6
Abbildung 2: Übersicht Stichprobenszusammensetzung, eigene Darstellung	36
Abbildung 3: Wahrscheinlichkeit für eine Systemtherapie nach Alter, eigene Darstellung (Datenquelle: HKR, 2024).....	46
Abbildung 4: Grafische Darstellung der Odds-Ratios, eigene Darstellung (Datenquelle: HKR, 2024)	49
Abbildung 5: Histogramm des Diagnosealters, eigene Darstellung nach eigener Berechnung, (Datenquelle: HKR, 2024).....	69
Abbildung 6: Receiver Operating Characteristic-Kurve, eigene Darstellung nach eigener Berechnung, (Datenquelle: HKR, 2024)	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hauttypen nach Fitzpatrick (1988), eigene Übersetzung	4
Tabelle 2: Vereinfachte Übersicht der Stadienklassifikation nach AJCC 2016 des malignen Melanoms (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 34)	9
Tabelle 3: Übersicht zugelassener Systemtherapien beim malignen Melanom, eigene Darstellung in Anlehnung an (Krieter et al., 2019; Zaremba et al., 2020)	14

Tabelle 4: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien, eigene Darstellung.....	24
Tabelle 5: Übersicht Effektmaße, eigene Darstellung.....	32
Tabelle 6: Tabellarische Übersicht der Merkmalshäufigkeiten in der Population, aufgeteilt nach dem Erhalt einer Systemtherapie, eigene Darstellung nach eigener Berechnung, (Datenquelle: HKR, 2024).....	38
Tabelle 7: Übersicht der Effektstärken der bivariaten Analyse, eigene Darstellung nach eigener Berechnung, (Datenquelle: HKR, 2024).....	42
Tabelle 8: Übersicht der Effektstärken der bivariaten Analyse mit dem Outcome, eigene Darstellung nach eigener Berechnung, (Datenquelle: HKR, 2024).....	42
Tabelle 9: Übersicht der Ergebnisse der logistischen Regression, eigene Darstellung nach eigener Berechnung, (Datenquelle: HKR, 2024).....	44
Tabelle 10: Übersicht aller genutzten Variablen, eigene Darstellung	65
Tabelle 11: Übersicht der Variations-Inflations-Faktoren, eigene Darstellung nach eigener Berechnung, (Datenquelle: HKR, 2024).....	70

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Variablenübersicht	65
Anhang 2: STROBE-Checkliste.....	66
Anhang 3: Histogramm Diagnosealter.....	69
Anhang 4: Prüfung auf Multikollinearität	70
Anhang 5: ROC-Kurve	71

Abkürzungsverzeichnis

AIC	Akaike Information Criterion
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASR	Altersstandardisierte Rate
AUC	Area under the Curve
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BKRG	Bundeskrebsregisterdatengesetz
BRAF	B-Raf Proto-Oncogene, Serin/Threonin Kinase
CTLA-4	Anti-cytotoxic-T-lymphocyte associated protein 4
DCO	Death Certificate only
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HKR	Hamburgisches Krebsregister
HmbKrebsRG	Hamburger Krebsregistergesetz
ICD-10-GM	Internationale statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification
ICD-O	Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie
ID	Identifikationsnummer
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
LDH	Laktatdehydrogenase
MEK	Mitogen- aktivierte Proteinkinase-Kinase
MW	Mittelwert
NCDB	National Cancer Database USA
o.n.A.	ohne nähere Angabe
PD-1	Anti-programmed-cell-death-receptor-1
PKV	Private Krankenversicherung
ROC	Receiver Operating Characteristic

SD	Standardabweichung
SNLB	Sentinellymphknoten-Biopsie
T-VEC	Talimogen laherparepvec
UV	Ultraviolett
VIF	Varianz-Inflations-Faktor

Abstract

Hintergrund: Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor der pigmentbildenden Zellen in der Haut. Er ist für rund 90 % der hautkrebsbedingten Todesfälle verantwortlich und wird in den nächsten Jahren durch eine zunehmende Inzidenz relevanter werden. Bis vor einigen Jahren hatten Patient*innen in fortgeschrittenen Stadien nur wenig Behandlungsoptionen. Mit der Zulassung von neueren Systemtherapien konnte das Überleben von Betroffenen deutlich gesteigert werden. Jedoch erhalten nicht geeigneten Betroffenen diese Therapien. Für Deutschland gibt es bis jetzt nur wenig Evidenz, welche Einflussfaktoren auf den Erhalt einer solchen Behandlung wirken.

Methode: Auf Grundlage der Daten des Hamburgischen Krebsregisters aus den Jahren 2015-2022 konnten die Fälle von 373 in Hamburg lebenden Betroffenen identifiziert werden. In Form einer retrospektiven Querschnittstudie wurde in Form einer logistischen Regressionsanalyse auf mögliche Prädiktoren für den Erhalt einer Systemtherapie untersucht.

Ergebnisse: In der Gesamtstichprobe erhielten 28,4 % der geeigneten Proband*innen eine Systemtherapie. Durch die statistische Analyse konnten einige Faktoren als signifikante Einflüsse auf den Erhalt einer Systemtherapie identifiziert werden. Dazu gehörte das Diagnosealter, das Behandlungsjahr und die Behandlung in einem spezialisierten Zentrum. Weitere berücksichtigte Faktoren könnten zudem Hinweise auf zusätzliche Defizite in der Versorgung geben.

Diskussion: Mit Hilfe der durchgeführten Untersuchung konnte ein Einblick in die Versorgung von fortgeschrittenen Melanomen gewonnen werden. Die hier durchgeführte Analyse hat aufgrund ihrer kleinen Stichprobe eine Limitation. Daher wäre eine Erhebung mit bundesweiten Daten besonders interessant, insbesondere da in dieser Arbeit ein kleiner urbaner Raum betrachtet wurde. Weiterhin wäre ein Einbeziehen der Patient*innensicht eine Möglichkeit die Forschung zu erweitern.

1 Einleitung

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der von den pigmentbildenden Zellen der Haut ausgeht (Riedmiller-Schraven et al., 2017, S. 241). Insgesamt erkranken jährlich ungefähr 25.000 Menschen in Deutschland daran (RKI, 2023, S. 64). Aufgrund der frühen Metastasierung sind ca. 90 % der durch Hautkrebs verursachten Todesfälle auf diese Erkrankung zurückzuführen (Rassner, 2009, S. 282). Außerdem kann durch Schätzungen vermutet werden, dass bis zum Jahr 2040 eine Steigerung der Inzidenz um bis zu 12 % auftreten könnte (Pritzkeleit et al., 2023). Daher stellt das maligne Melanom eine relevante Erkrankung in der deutschen Bevölkerung dar.

Bis vor wenigen Jahren waren die Behandlungsoptionen von Patient*innen in fortgeschrittenen Stadien sehr begrenzt. Jedoch änderte sich dies im Jahr 2012 mit der Zulassung der ersten Immuntherapie für das maligne Melanom (Zaremba et al., 2020). Seitdem wurde eine Reihe von Therapien zugelassen, die das Überleben der Betroffenen signifikant verlängern konnten (Longo et al., 2020).

Die Anwendung dieser Therapien in der Praxis stellt einen relevanten Forschungsgegenstand dar. So konnten einige Studien aus dem US-amerikanischen Raum zeigen, dass nicht alle Betroffenen Systemtherapien erhalten und es relevante Einflussfaktoren auf den Erhalt dieser gibt (Conic et al., 2020; Moyers et al., 2020; Zhao et al., 2014). Für Deutschland stehen solche Erhebungen bis jetzt nicht in ausreichendem Maß zur Verfügung.

Die hier identifizierte Forschungslücke wird im Verlauf dieser Arbeit untersucht. Dafür werden anhand von Hamburger Krebsregisterdaten mögliche Einflussfaktoren auf den Erhalt einer Systemtherapie beim fortgeschrittenen Melanom analysiert. Dies geschieht nach der Darstellung des theoretischen Hintergrundes und der Beschreibung der Methodik durch eine logistische Regressionsanalyse. Anschließend werden die Ergebnisse dargestellt und diskutiert, bevor die Arbeit mit einem Fazit endet.

2 Theoretischer Hintergrund

Der theoretische Hintergrund dieser Bachelorarbeit bildet das Fundament für die Untersuchung der Einflussfaktoren auf die Anwendung von Systemtherapien beim fortgeschrittenen malignen Melanom. Er bietet einen umfassenden Überblick über das relevante Grundlagenwissen und Forschungsergebnisse, die zur Analyse und Interpretation der vorliegenden Arbeit herangezogen werden. Beginnend mit der Anatomie und Physiologie der Haut umfasst dieses Kapitel weiterhin grundlegendes Wissen und epidemiologische Daten zum malignen Melanom sowie dessen Therapie. Es schließt mit Informationen zur Anwendung von Systemtherapien und möglicher Einflussfaktoren darauf.

2.1 Anatomie und Physiologie der Haut

Um die Pathologie einer Erkrankung zu verstehen, ist es nötig zunächst den physiologischen Zustand der betroffenen Strukturen zu kennen. Daher wird nachfolgend auf den Aufbau und die Funktionsweise der menschlichen Haut eingegangen. Die menschliche Haut stellt die Abgrenzung des Körpers zur Umwelt dar. Mit ca. 1,5 bis 2 m² Fläche und einem Gewicht von bis zu 15 kg ist sie eines der größten Organe des Menschen (Hamm, 2017, S. 4).

Ihr Aufbau ist in drei Schichten unterteilt, die jeweils unterschiedliche Funktionen haben. Von außen beginnend liegt die Epidermis, darunter die Dermis. Die dritte Schicht bildet die Subcutis. Weiterhin werden die Hautanhangsgebilde, wie Haare, Nägel, Talg- und Schweißdrüsen auch der Anatomie der Haut zugeordnet. Die äußere Schicht, Epidermis, besteht hauptsächlich aus Keratinozyten. Diese Zellen werden in der Basalzellschicht, der Abgrenzung zur Dermis, aus Stammzellen gebildet. Durch zunehmende Verhornung und Wanderung zur Oberfläche bilden sie ein verhornendes Plattenepithel und somit die äußere Barriere der Haut. Zusätzlich befinden sich in der Basalzellschicht Melanozyten. Diese erzeugen das Pigment Melanin, welches für den Schutz der Haut vor UV- (ultraviolettem) Licht zuständig ist. Auch Zellen des Immunsystems (Langerhans-Zellen) und des peripheren Nervensystems (Merkel-Zellen) sind hier angesiedelt.

Unterhalb der Basalzellschicht beginnt die Dermis, welche zusammen mit der

Epidermis auch als Cutis bezeichnet wird. Hier befinden sich hauptsächlich elastische und bindegewebige Fasern, wie Kollagen und Elastin, die für die Dehnbarkeit und Straffheit der Haut zuständig sind. Außerdem verlaufen dort kleine Blut- und Lymphgefäße, sowie Nervenfasern. Einige Hautanhangsgebilde, wie Haarfollikel und Schweißdrüsen, sind zudem hier lokalisiert.

Als letzte Schicht folgt die Subcutis. Diese bildet das Unterhautfettgewebe, welches aus Fett- und Bindegewebszellen besteht. Sie dient als Kälteschutz, Energiespeicher und ist für die Verschieblichkeit der Haut zuständig (Rassner, 2009, S. 5).

Die wichtigste Funktion der Haut ist die Abgrenzung zur Umwelt, wodurch die Körpertemperatur und der Flüssigkeitshaushalt stabil gehalten werden und ein unregulierter Austausch von Stoffen verhindert wird. Des Weiteren schützt die Haut den Körper vor diversen Umwelteinflüssen, wie Hitze und Kälte, mechanischen Beanspruchungen, aber auch vor Infektionen, chemischen Substanzen und Strahlung. Eine Möglichkeit, um die Reaktion unterschiedlicher Menschen auf UV-Strahlung vorherzusagen, ist die Einteilung photobiologischer Hauttypen nach Thomas Fitzpatrick. Dabei wird zwischen sechs Typen unterschieden, die jeweils unterschiedlich stark auf 45–60-minütige Sonnenlichtexposition mit Bräunung oder Sonnenbrand reagieren. Eine genaue Darstellung erfolgt in Tabelle 1. Ein Bezug zur Haar- und Augenfarbe wurde hier bewusst nicht hergestellt, da diese nicht immer kongruent zum Hauttyp sind (Fitzpatrick, 1988).

Tabelle 1: Hauttypen nach Fitzpatrick (1988), eigene Übersetzung

Typ	Hautfarbe (ohne Sonnenexposition)	Sonnenbrand	Hautbräunung
I	Hell	Ja	Nein
II	Hell	Ja	Minimal
III	Hell	Ja	Ja
IV	Hell	Nein	Ja
V	Braun	Nein	Ja
VI	Dunkelbraun	Nein	Ja

2.2 Das maligne Melanom

Das maligne Melanom ist eine bösartige Neubildung ausgehend von den Pigmentzellen, den Melanozyten, der Haut. Es kann an den Schleimhäuten, den Augen oder im zentralen Nervensystem auftreten (Riedmiller-Schraven et al., 2017, S. 241). Aufgrund einer frühen Metastasierung machen Melanome 90 % der hautkrebsbedingten Todesfälle aus (Rassner, 2009, S. 282). Insgesamt bezieht sich diese Ausarbeitung ausschließlich auf Neoplasien, die von den Melanozyten ausgehen. Der nicht-melanozytäre Hautkrebs wird ausgeschlossen, da sich die Malignität und Behandlungsschemata grundlegend unterscheiden.

2.2.1 Epidemiologie

Im Jahr 2020 erkrankten 23.560 Menschen in Deutschland am malignen Melanom und somit entfielen rund 4,8 % der Krebsdiagnosen darauf. Unter allen Neuerkrankungen ist es das vierthäufigste Karzinom bei Frauen und das fünfthäufigste bei Männern. Die altersstandardisierte Rate¹ (ASR) der Inzidenz zeigte 19,1 Erkrankungen pro 100.000 bei Frauen und 19,9/100.000 bei Männern. In Bezug auf die Mortalität verursachte das maligne Melanom ungefähr 1,3 % aller krebsinduzierten Sterbefälle im Jahr 2020. Dabei lässt sich ein Unterschied zwischen Männern und Frauen erkennen. Die ASR der Mortalität lag für Frauen bei 1,4/100.000 und für Männer bei 2,5/100.000 (RKI, 2023, S. 16–17).

Im Verlauf der letzten Jahre lässt sich ein sprunghafter Anstieg der Inzidenz im Jahr 2008 erkennen. Dies ist mit dem zu diesem Zeitpunkt eingeführten deutschlandweiten Hautkrebsscreening erklärbar (Friedrich & Kraywinkel, 2018). Trotzdem lässt sich die Zunahme der Diagnosen nicht allein durch das Screening erklären. So war das maligne Melanom im Jahr 2002 bei Frauen noch das am siebthäufigste und bei Männern das am fünfthäufigste Krebsleiden. Weiterhin legen Schätzungen nahe, dass bis zum Jahr 2040 eine Steigerung der Inzidenz um bis zu 12 % auftreten könnte (Pritzkeleit et al., 2023).

¹ Gewichtung der altersspezifischen Inzidenz- oder Mortalitätsraten der beobachteten Bevölkerung mit einer Standardbevölkerung (hier alter Europastandard), um regionale und zeitliche Vergleichbarkeit zu ermöglichen (Pritzkeleit et al. (2019, S. 113–114).

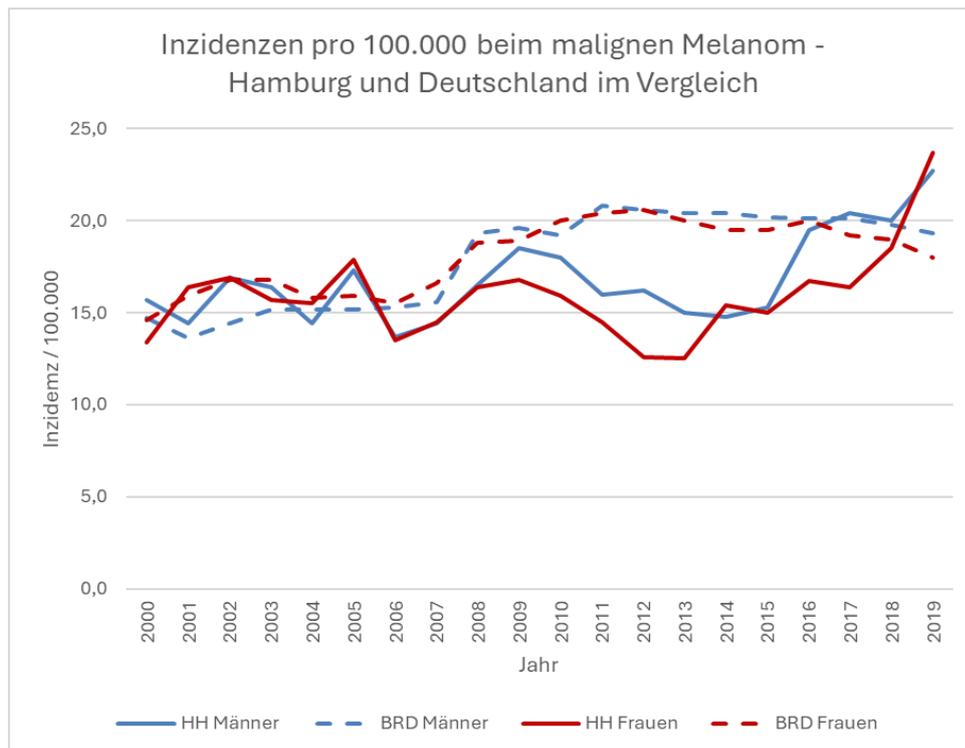


Abbildung 1: Inzidenzen des malignen Melanoms im zeitlichen Verlauf, (Datenquellen: HKR (2024) & RKI (2023))

Da sich die vorliegende Arbeit ausschließlich auf die Hamburger Bevölkerung fokussiert, wird diese nachfolgend zusätzlich dargestellt. In der Hamburger Wohnbevölkerung erkrankten im Jahr 2020 549 Menschen am malignen Melanom und 45 verstarben daran. Diese Zahlen ergeben eine ASR der Inzidenz von 20,9/100.000 für Frauen und von 22,7/100.000 für Männer. Die altersstandardisierte Mortalität liegt für Frauen bei 0,8/100.000 und für Männer bei 2,2/100.000. Der zeitliche Verlauf der Inzidenzen in Hamburg deckt sich nicht vollständig mit dem bundesweiten. Bis zum Jahr 2009 lässt sich auch hier ein Anstieg feststellen. Jedoch sinken die Erkrankungsraten zunächst wieder bis zum Jahr 2015. Seitdem steigen sie wieder deutlich an (HKR, 2023). Sowohl die bundesweiten als auch die Hamburger Verläufe sind in Abbildung 1 visualisiert.

2.2.2 Klassifikation des malignen Melanoms

Im folgenden Abschnitt werden die genaue Klassifikation und Einteilung der Stadien bei malignen Melanomen dargestellt.

In der aktuellen deutschen Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) wird das

maligne Melanom im zweiten Kapitel unter den bösartigen Neubildungen mit dem Code *C43: Bösartiges Melanom der Haut* kategorisiert. Die Unterkategorien C43.0 – C43.9 bilden unterschiedliche Lokalisationen der Primärtumore ab (BfArM, 2024). Onkologische Diagnosen werden zudem nach der internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie (ICD-O) codiert. Diese enthält neben der Angabe der Tumorlokalisation (Topografie) auch Angaben zum genauen Zelltyp (Morphologie), zum Verhalten des Gewebes (bsp. maligne) und zur Differenzierung (Grad der Abweichung zu normalen Zellen). Daraus entsteht eine zehnstellige Schlüsselnummer, die deutlich mehr Informationen zu der Erkrankung enthält, als der ICD-10-Code (BfArM, 2020, S. 19–21).

Die Angabe zur Topografie ähnelt der des ICD-10 und besteht aus einem dreistelligen Code, der die Lokalisation des Primärtumors angibt. Nach einem Punkt folgt eine Spezifizierung dessen in Form einer weiteren Ziffer. In diesem Fall steht C44 für Tumore der Haut und die Ergänzung nach dem Punkt (0-9) für die genaue Lokalisation, bsp. *C44.3 für Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes* (BfArM, 2020, S. 77–79).

Der sich anschließende vierstellige Morphologie-Code gibt Auskunft über die Histologie des Gewebes, bsp. 8720 für ein malignes Melanom ohne nähere Angabe (o.n.A.). Die Angabe zum Verhalten kann von 0: benigne, über 1: unsicheres Verhalten oder 2: Carcinoma in situ² bis 3: maligne reichen (BfArM, 2020, S. 44). Ein Code zur Differenzierung des Gewebes entfällt bei malignen Melanomen. Der vollständige Code für ein malignes Melanom im Gesicht wäre somit: C44.3 8720/3.

Jedoch gibt weder der ICD-10 noch der ICD-O-Code eine Auskunft über die Ausbreitung der Erkrankung. Hierfür wird in der Onkologie die TNM-Klassifikation verwendet. T steht dabei für die Größe des Primärtumors. N kennzeichnet den Befall angrenzender oder ferner Lymphknoten und M gibt Auskunft über eine

² Maligne Zellen haben die Basalmembran noch nicht durchbrochen. Es besteht daher noch kein invasives Wachstum in tiefere Gewebsschichten (Zink und Pschyrembel (2022, S. 261–262).

mögliche Fernmetastasierung. Mit Hilfe von hinzugefügten Ziffern wird die Ausbreitung weiter spezifiziert. Zusätzlich kann diese Einteilung durch das Hinzufügen von Buchstaben vor den Code Aussagen über die Diagnosestellung geben. So ist beim malignen Melanom in der Regel ein p enthalten, was auf eine postoperative histopathologische Erstellung des Codes hinweist. Dies ist erforderlich, da nur durch eine pathologische Untersuchung eine genaue Aussage über die Ausbreitung des Tumors getroffen werden kann (Wittekind, 2020, S. 4–5). Beim malignen Melanom wird die aktuelle Einteilung in der *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms* aufgeführt. Dabei wird die Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) verwendet.

Für die Kategorisierung des Primärtumors (T-Status) wird neben der maximalen Tumordicke in Millimetern auch der Ulzerationsstatus³ herangezogen.

Die Einteilung lymphogener Metastasierung (N-Status) berücksichtigt den Befall regionaler und dem direkten Abstromgebiet des Tumors ferner Lymphknoten. Außerdem wird zwischen klinisch-auffälligen, bsp. durch Vergrößerung oder Anomalien in einer Ultraschalluntersuchung, und klinisch-unauffälligen Lymphknoten unterschieden.

Zudem wird das Auftreten von Satelliten⁴-, Intransit⁵- oder Mikrometastasen⁶ einbezogen, auch wenn diese nicht primär lymphogen auftreten. Fernmetastasen in anderen Organsystemen werden im M-Status nach ihren Lokalisationen unterschieden, jedoch immer mit der M1-Kategorie klassifiziert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 29–35). Tabelle 2 zeigt eine vereinfachte Darstellung der klinischen Stadieneinteilung des malignen Melanoms.

³ Tumor durchbricht bereits die Epidermis (Leitlinienprogramm Onkologie (2020, S. 51)

⁴ Kutane oder subkutane Tumorabsiedlungen mit bis zu 2 cm Abstand zum Primärtumor (Gershenwald et al. (2017, S. 482).

⁵ Absiedlungen mit mehr als 2 cm Abstand zum Primärtumor, maximal aber bis zum ersten regionären Lymphknoten (Gershenwald et al. (2017, S. 482).

⁶ Kleinste Tumorabsiedlung, die durch Gewebe deutlich vom Primärtumor getrennt und nur mikroskopisch zu identifizieren ist (Gershenwald et al. (2017, S. 482).

Tabelle 2: Vereinfachte Übersicht der Stadienklassifikation nach AJCC 2016 des malignen Melanoms (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 34)

Stadium	T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation
0	Tis (in situ)	N0	M0
IA	T1a: < 0,8 mm ohne Ulzeration	N0	M0
IB	T1b: < 0,8mm mit Ulzeration, oder 0,8 - 1,0 mm m./o. Ulzerationen	N0	M0
IIA	T2a: > 1,0 mm - 2,0 mm o.U.	N0	M0
	T2b: > 1,0 mm - 2,0 mm m.U.	N0	M0
	T3a: > 2,0mm - 4,0 mm o.U.	N0	M0
IIB	T3b: > 2,0mm - 4,0 mm m.U.	N0	M0
	T4a: >4,0mm o.U.	N0	M0
IIC	T4b: >4,0mm m.U.	N0	M0
III	jedes T, Tis	≥ N1: Befall von Lymphknoten, Satelliten-, Intransit- und Mi-krome- tastasen	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1: Fernmetastasen vorhanden

2.2.3 Entstehung und Prognose

Die Entstehung eines malignen Melanoms wird zum einen von Umweltfaktoren, zum anderen aber auch durch genetische Disposition beeinflusst. So gehören neben einem hellen Hauttyp (Photobiologischer Typ I und II nach Fitzpatrick) auch eine hohe UV-Licht-Exposition und maligne Melanome in der eigenen oder Familienanamnese zu den Risikofaktoren. Zusätzlich können eine Immunsuppression sowie das Bestehen von mehr als 100 melanozytärer Nävi⁷ oder mehr als 5

⁷ Angeborene oder erworbene runde Ansammlungen von Melanozyten in der Haut (Riedmiller-Schraffen und Hamm (2017, S. 214).

atypischer Nävi⁸ als risikosteigernd angesehen werden (Heinzerling et al., 2019, S. 48).

Als Hinweis auf ein malignes Melanom können Pigmentveränderungen der Haut betrachtet werden, die nach der ABCDE-Regel auffällig sind. Dabei steht A für eine Asymmetrie der Form. B für eine unregelmäßige Begrenzung. C für eine uneinheitliche Pigmentierung (Colorierung) und D für einen Durchmesser größer als 5 mm. E bezieht sich auf eine mögliche Erhabenheit der Haut, aber auch auf die plötzliche Entwicklung einer neuen Pigmentierung (Riedmiller-Schraven et al., 2017, S. 244–245). Sollte ein nach dieser Regel auffälliges Pigmentmal auftreten, ist eine dermatologische Diagnostik angezeigt.

Die Prognose beim malignen Melanom ist in der Vielzahl der Fälle gut. So lag die relative 5-Jahres Überlebensrate im Jahr 2020 für Frauen bei 95 % und für Männer bei 94% (RKI, 2023, S. 64). Mit zunehmendem Stadium sinken die Überlebensraten jedoch deutlich. So liegt das relative 5-Jahres Überleben für im Stadium IV diagnostizierte Betroffene noch bei etwa 20 – 30 % (Pritzkeleit et al., 2023). Allerdings konnte in den letzten Jahren durch neue Therapieoptionen die Mortalität dieser Erkrankung gesenkt werden (Longo et al., 2020).

2.2.4 Diagnostik

Nachfolgend werden sowohl die Diagnostik als auch die Therapie des malignen Melanoms mit Hilfe der bereits erwähnten Leitlinie dargestellt. Neben der einfachen Nennung von Vorgehensweisen oder Therapien, werden jene zusätzlich hinsichtlich der Evidenz und des Empfehlungsgrades bewertet. Die Empfehlungsgrade werden durch die Befragung eines Expertengremiums generiert, basierend auf der verfügbaren Evidenz und dem Konsens unter den Expert*innen. Es werden drei Kategorien unterschieden: Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung), Empfehlungsgrad B (Empfehlung) und Empfehlungsgrad 0 (Empfehlung offen). Besteht keine ausreichende Evidenz durch Studien, wird ausschließlich berichtet, ob ein Konsens der Expert*innen in Bezug auf die Durchführung dieser

⁸ Melanozytärer Nävus mit ≥ 5 mm Durchmesser, unterschiedlicher Pigmentierung und ungleichmäßiger Kontur (Riedmiller-Schraven und Hamm (2017, S. 216)

Maßnahme besteht. Dies wird mit den Buchstaben EK gekennzeichnet (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 21–22). Die Graduierung wird jeweils hinter den beschriebenen Maßnahmen in eckigen Klammern angegeben.

Die Diagnostik beginnt zunächst mit einer Untersuchung der gesamten Haut und einsehbarer Schleimhäute. Zusätzlich sollte ein Dermatoskop⁹ zur Betrachtung der auffälligen Areale verwendet werden [A] (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 36). Die auffällige Läsion wird anschließend operativ bis ins subkutane Fettgewebe entfernt. Dabei wird zunächst nur ein kleiner Sicherheitsabstand zum auffälligen Pigmentmal gewählt [EK]. Wird in der anschließenden histopathologischen Untersuchung malignes Gewebe festgestellt, wird in einer Nachresektion bei Tumoren des T-Status T1 und 2 ein nachträglicher Sicherheitsabstand von 1 cm entfernt und bei einem T-Status T3 oder T4 wird ein Abstand von 2 cm gewählt [A] (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 44). Dieser Schritt ist gleichzeitig auch schon der Beginn der Therapie des Melanoms. Eine weitere Ausbreitungsdiagnostik (Staging) erfolgt ab dem AJCC-Stadium IB. Dabei werden die Lymphabstromgebiete und regionäre Lymphknoten abgetastet sowie eine Ultraschalluntersuchung jener vorgenommen [A]. Außerdem kann der Tumormarker S100β¹⁰ zusätzlich bestimmt werden [0] (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 52–53). Ab einer Tumordicke von mehr als 1 mm (T2) sollte außerdem eine Sentinellymphknoten-Biopsie¹¹ (SLNB) erfolgen [A]. Bei einem Alter unter 40 Jahren und einem Tumor mit Ulzeration kann dies auch schon bei einer Tumordicke von 0,75 mm erwogen werden [B] (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 61). Sollten in der histopathologischen Untersuchung Tumorzellen zu finden sein, erfolgen weitere Untersuchungen. Diese dienen der Feststellung von möglichen Fernmetastasen sowie der Prognosestellung. Dazu gehören eine

⁹ Auflichtmikroskop, ermöglicht die Betrachtung des Areals mit 10- bis 20-facher Vergrößerung (Riedmiller-Schraven et al. (2017, S. 245).

¹⁰ Kalziumbindendes Protein, dessen Erhöhung im Blutserum (Werte > 0,1 µg/l) auf eine Metastasierung hinweisen kann (Heinzerling et al. (2019, S. 66).

¹¹ Der erste Lymphknoten (Sentinel) wird mittels Farbstoffinjektion oder Einspritzen von radioaktiven Substanzen in den Tumor oder die OP-Narbe markiert und kann gezielt entfernt werden (Plötz et al. (2012, S. 96).

Magnetresonanztomographie des Kopfes [EK], eine Computertomographie des gesamten Körpers [B], außer des Kopfes, und die Abnahme der Tumormarker S100 β [A] und Laktatdehydrogenase (LDH)¹² [O] (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 78). Die Ergebnisse der Untersuchungen ermöglichen eine vollständige TNM-Klassifikation des Tumors und eine Einstufung in das richtige AJCC-Stadium für die weitere Therapieplanung.

2.3 Therapie des malignen Melanoms

Die Therapie des malignen Melanoms richtet sich nach dem durch die Ausbreitungsdiagnostik festgestellten Stadium. Im Folgenden wird diese mit Hilfe der Leitlinie dargestellt. Zuvor werden die unterschiedlichen Formen von Systemtherapien kurz vorgestellt und anschließend der Zeitverlauf der Zulassung der unterschiedlichen Wirkstoffe beschrieben.

2.3.1 Systemtherapien

Unter Systemtherapien werden alle Therapien verstanden, die auf den kompletten Körper einwirken. Dazu gehören Immun-, Hormon-, Chemo- und zielgerichtete Therapien (Gale, 2022, o.S.). Eine Übersicht über die bei malignen Melanomen zugelassenen Therapiearten und Wirkstoffe befindet sich in Tabelle 3.

Immuntherapien wirken auf die eigene Immunantwort des Körpers. Sie unterstützen oder induzieren sie, können aber auch Immun-Escape-Mechanismen des Tumors unterdrücken. Zu den beim malignen Melanom relevanten Substanzen gehören Anti-programmed-cell-death-receptor-1 (PD-1) -Antikörper sowie Anti-cytotoxic-T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA-4) -Antikörper. Beide blockieren Mechanismen, mit denen Tumore sich maskieren und unterstützen so das Immunsystem bei deren Bekämpfung. Weiterhin kommt das modifizierte Herpes simplex-Virus Talimogen laherparepvec (T-VEC) zum Einsatz, welches die körpereigene Immunantwort gegenüber dem Tumor anregt. Letztlich zählen auch die

¹² Kann bei einem Anstieg (> 250 U/l) als Anzeichen eines erhöhten Tumorstoffwechsels gesehen werden (Plötz et al. (2012, S. 96)

Wirkstoffe Interleukin-2 und Interferon- α in diese Wirkstoffkategorie. Beide stimulieren das Immunsystem, jedoch spielen sie in der modernen Melanomtherapie nur noch eine untergeordnete Rolle (Heinzerling et al., 2019, S. 10–13).

Zielgerichtete Therapien richten sich gegen veränderte biologische Merkmale des Genoms der Krebszellen, sogenannte Mutationen, die das unkontrollierte Wachstum fördern. Zu beachten ist jedoch, dass der zu behandelnde Tumor die entsprechende Mutation aufweisen muss. Dies wird bei der histopathologischen Untersuchung des Tumorgewebes festgestellt. Bei malignen Melanomen kommen häufig Proteinkinaseinhibitoren zum Einsatz. Sie wirken einer Aktivierung bestimmter Proteine (Proteinkinasen) entgegen, die wiederum das Tumorstadium befördern. Zu genannten Mutationen gehört die BRAF (B-Raf Proto-Onkogene, Serin/Threonin Kinase)-V600-Mutation, welche durch BRAF- und MEK (Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase) - Inhibitoren blockiert werden kann. Ungefähr 40 – 60 % der malignen Melanome weisen diese Mutation auf. Durch eine Kombination beider Wirkstoffe, wird einer häufig auftretenden Resistenzbildung entgegengewirkt (Heinzerling et al., 2019, S. 13–16).

Chemotherapeutika sind Medikamente, die darauf abzielen, das Wachstum von schnell wachsenden Zellen im Körper zu hemmen. Da auch Tumorzellen diese Eigenschaft besitzen, sind sie ebenfalls von der Wirkung dieser Substanzen betroffen. Durch die gezielte Beeinflussung biologischer Prozesse trägt die Chemotherapie dazu bei, das Tumorstadium zu kontrollieren und das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen oder zu stoppen (Heinzerling et al., 2019, S. 16–17).

Bis auf die Chemotherapie wurden die übrigen möglichen Systemtherapien erst in den letzten Jahren für das maligne Melanom zugelassen. Dies stellte einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der Erkrankung dar. Durch die Nutzung neuer Therapien konnte das Gesamtüberleben der Betroffenen deutlich verbessert werden. So war bis zum Jahr 2011 die einzige Therapieoption für die genannte Gruppe eine Chemotherapie mit dem Wirkstoff Dacarbazin. Im Jahr 2012 erfolgte die erste Zulassung einer Immuntherapie mit dem Wirkstoff Ipilimumab (CTLA-4-Inhibitor). Weiterhin wurden im Jahr 2015 die Substanzen

Pembrolizumab (PD-1-Inhibitor) und Nivolumab (PD-1-Inhibitor) und im Jahr 2016 die Kombination der Wirkstoffe Ipilimumab und Nivolumab zugelassen (Zaremba et al., 2020). Für BRAF-V600 mutierte Melanome wurden zudem zielgerichtete Therapien freigegeben. Ab dem Jahr 2012 standen zunächst die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und ab 2013 Dabrafenib als Einzelwirkstoffe zur Verfügung. Studien zeigten jedoch, dass eine Kombination mit MEK-Inhibitoren zu einem besseren Outcome führt. So wurden im Jahr 2015 die Kombinationen Vemurafenib und Cobimetinib sowie Dabrafenib und Trametinib zugelassen. Die neuste Zulassung stellt die Kombination Encorafenib und Binimetinib im Jahr 2018 dar (Krieter et al., 2019). Somit sind einige Therapieoptionen erst seit kurzer Zeit für Betroffene verfügbar.

Tabelle 3: Übersicht zugelassener Systemtherapien beim malignen Melanom, eigene Darstellung in Anlehnung an (Krieter et al., 2019; Zaremba et al., 2020)

Wirkstoff	Therapieart	Mechanismus	Zulassung
Ipilimumab	Immuntherapie	CTLA-4-Inhibitor	2012
Pembrolizumab	Immuntherapie	PD-1-Inhibitor	2015
Nivolumab	Immuntherapie	PD-1-Inhibitor	2015
Ipilimumab & Nivolumab	Immuntherapie	CTLA-4-Inhibitor & PD-1-Inhibitor	2016
Talimogen laherparepvec	Immuntherapie	mod. Herpes Simplex Virus	2015
Vemurafenib	Zielgerichtete Therapie	BRAF-Inhibitor	2012
Dabrafenib	Zielgerichtete Therapie	BRAF-Inhibitor	2013
Vemurafenib & Cobimetinib	Zielgerichtete Therapie	BRAF-Inhibitor & MEK-Inhibitor	2015
Dabrafenib & Trametinib	Zielgerichtete Therapie	BRAF-Inhibitor & MEK-Inhibitor	2015
Encorafenib & Binimetinib	Zielgerichtete Therapie	BRAF-Inhibitor & MEK-Inhibitor	2018
Darcarbazin	Chemotherapie	Alkylanz	1980

Weiterhin muss bei der Zulassung von neuen Medikamenten beachtet werden, dass es einige Zeit benötigt, bis das Wissen in der breiten Praxis implementiert ist. So kann dieser Prozess einige Jahre in Anspruch nehmen. Dies kann zudem durch die Größe der behandelnden Praxis oder durch die Lage in einer städtischen Region beeinflusst werden (Carroll et al., 2023).

2.3.2 Therapie des malignen Melanoms

Wie zuvor erwähnt, beginnt in der Diagnostik mit der Exzision des Primärtumors auch bereits die Behandlung. Sie stellt die einzige kurative Therapie dar [A] (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 44). Betroffene, deren Erkrankung noch nicht weiter fortgeschritten ist, benötigen keine weitere Behandlung und werden nachbeobachtet [EK] (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 171). Im Folgenden wird zunächst die Therapie bei lokoregionaler Metastasierung dargestellt und anschließend die Behandlung im fernmetastasierten Stadium.

Eine prophylaktische Entfernung der Lymphknoten (Lymphadenektomie) wird grundsätzlich nicht empfohlen [A]. Sollte jedoch ein klinischer Hinweis, also eine positive SNLB oder eine auffällige körperliche Untersuchung auf lymphogene Metastasen hinweisen, so sollte eine Entfernung der betreffenden und umliegenden Lymphknoten durchgeführt werden [EK] (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 85–86). Handelt es sich hierbei allerdings nur um Metastasen mit einem Durchmesser von $< 0,1$ mm, so kann auf diese Maßnahme verzichtet werden [0]. Liegt die maximale Ausdehnung zwischen 0,1 mm und 1 mm, kann eine Entfernung vorgenommen werden [0]. Sollte der Metastasendurchmesser > 1 mm sein, so sollte die Lymphadenektomie durchgeführt werden [B] (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 88). Eine adjuvante¹³ Bestrahlung der Region kann bei mehr als drei befallenen Lymphknoten oder einer Metastasengröße von > 3 cm angeschlossen werden [B] (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 95). Zusätzlich soll bei Patient*innen im Stadium IIB/C eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden, da sie ein hohes Metastasierungsrisiko haben [A] (Leitlinienprogramm

¹³ Therapie, die nach der lokalen Tumorthherapie angeschlossen wird und mögliche Rezidive zu verhindern (Heinzerling et al. (2019, S. 18).

Onkologie, 2020, S. 99). Ab dem Stadium III, also einer gesicherten lymphogenen Metastasierung, soll eine adjuvante Systemtherapie in Form einer Immuntherapie mit einem anti-PD1-Antikörper durchgeführt werden [A]. Weiterhin soll bei einer nachgewiesenen BRAF-V600 Mutation eine Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor durchgeführt werden [A]. Patient*innen, bei denen alle Fernmetastasen erfolgreich entfernt wurden, sollen auch eine Behandlung mit einem anti-PD1-Antikörper erhalten [A] (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 103).

Ist eine Fernmetastasierung im Staging festgestellt worden, so sollte die Entfernung der Metastasen zunächst in Erwägung gezogen werden. Jedoch sollten die funktionellen Folgen einer solchen Operation und die Auswirkung auf die Gesamtprognose in die Entscheidung miteinbezogen werden [B] (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 126). Beim Vorliegen einer BRAF-V600 Mutation soll auch hier eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder eine anti-PD1-Antikörpertherapie durchgeführt werden [A] (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 128). Stellt eine operative Entfernung der Metastasen keine Option dar, so soll eine anti-PD1-Antikörpertherapie mit einer anti-CTLA-4 Therapie kombiniert werden [A] (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 132). Falls eine zielgerichtete Therapie oder eine Immuntherapie nicht durchgeführt werden kann, kann sowohl eine Monochemotherapie [0] oder eine Polychemotherapie [0] angeboten werden. Zweite zeigt ein höheres Ansprechen, verlängert jedoch das Überleben nicht (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 136–137). Zur Symptomlinderung der Metastasen kann zusätzlich eine Strahlentherapie angeboten werden [0] (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 154).

Insgesamt ist die Behandlung des malignen Melanoms als komplex anzusehen. Gerade in den fortgeschrittenen Stadien III und IV wird eine Systemtherapie empfohlen.

2.4 Anwendung von Systemtherapien beim malignen Melanom

In diesem Abschnitt der Arbeit wird sich mit der Anwendung von adjuvanten Behandlungen mit Systemtherapien beim malignen Melanom gewidmet. In

mehreren Studien wurden bereits die quantitative Nutzung sowie die Einflussfaktoren auf die Durchführung von Systemtherapien untersucht. Ausgewählte werden nachfolgend dargestellt.

In der Studie von Zhao und Kolleg*innen wurde der Grad der Nutzung von Systemtherapien vor der Zulassung von fortschrittlichen Immuntherapien und zielgerichteten Therapien dargestellt. Zu diesem Zweck wurden die Behandlungsdaten von 2.546 Melanom-Patient*innen im fernmetastasierten Stadium (Stadium IV) aus kommerziellen US-Datenbanken, die auf Abrechnungsdaten basieren, für die Jahre 2005 bis 2010 analysiert. Hierbei wurden nur Chemotherapien, sowie die zu diesem Zeitpunkt etablierte Therapie mit Interferon, einbezogen. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass 38,7 % der Proband*innen eine der genannten Systemtherapien erhielten. Mit Hilfe einer logistischen Regression konnte zudem gezeigt werden, dass ein höheres Alter [OR: 0,97, 95% KI: 0,96-0,98, P: < 0,0001] und eine weibliche Geschlechtszugehörigkeit [OR: 0,79, 95% KI: 0,66-0,94, P: 0,008] die Chance eine Systemtherapie zu erhalten, negativ beeinflussen. Dahingegen scheinen Fernmetastasen in Lunge [OR: 1,29, 95% KI: 1,01-1,65, P: 0,04], Gehirn [OR: 1,6, 95% KI: 1,24-2,06, P: < 0,0001] oder Leber [OR: 1,43, 95% KI: 1,04-1,95, P: 0,03], sowie die Behandlung durch onkologisch-fachärztliches Personal [OR: 1,53, 95% KI: 1,29-1,83, P: < 0,0001] die Wahrscheinlichkeit für eine Systemtherapie zu erhöhen (Zhao et al., 2014).

Eine ähnliche Erhebung, mit Daten nach der Zulassung der ersten Immuntherapien zwischen 2011 und 2014, untersuchte 19.233 Patient*innen mit malignem Melanom im Stadium IV. Dafür wurden Daten aus der National Cancer Database (NCDB) der USA verwendet. Bei insgesamt 10,4 % der Betroffenen wurde eine Systemtherapie durchgeführt. Jedoch unterschied sich der Anteil deutlich zwischen den einzelnen Zeitperioden. So erhielten zwischen 2011-2013 18,6 % der Patient*innen eine Systemtherapie. Im Jahr 2014 steigerte sich der Anteil auf 28,9 %. In der zusätzlich durchgeführten logistischen Regressionsanalyse mit dem binären Outcome Systemtherapie ja/nein konnten zudem relevante Einflussfaktoren identifiziert werden. Zunehmendes Alter (> 65 Jahre) beeinflusste die Anwendung von Systemtherapien im Gegensatz zur Referenzkategorie (40-64 Jahre)

negativ [OR: 0.77, 95% KI: 0,66-0,89, P: <0,001]. Mit zunehmender Anzahl und Schweregrad von Vorerkrankungen sank auch die Wahrscheinlichkeit auf eine Systemtherapie. So hatten Betroffene mit einem Charlson-Deyo Score¹⁴ von 1 eine reduzierte Chance eine Systemtherapie zu erhalten [OR: 0,75, 95% KI: 0,65-0,86, P: < 0,001], im Gegensatz zu Betroffenen mit dem Score 0. Mit steigendem Wert nahm die Wahrscheinlichkeit weiter ab, sodass sie bei einem Score von 2 [OR: 0,56, 95% KI: 0,42-0,74, P: < 0,001] bei ca. der Hälfte lag und bei einem Score von 3 oder mehr [OR: 0,35, 95% KI: 0,21-0,54, P: < 0,001] sich nochmals verringerte. Weiterhin nahm die Chance auf eine Systemtherapie auch signifikant ab, wenn es sich bei dem behandelnden Zentrum nicht um eine akademische Einrichtung handelte. Außerdem wirkte sich der Versicherungsstatus auf die Chancen eine Systemtherapie zu erhalten aus. Betroffene, die nicht versichert [OR: 0,58, 95% KI: 0,45-0,78, P: <0,001] oder innerhalb des staatlichen Unterstützungsprogramms für einkommensschwache Personen, Medicaid, versichert waren [OR: 0,79, 95% KI: 0,63-0,98, P: 0,04], hatten eine geringere Chance eine Systemtherapie zu erhalten. Letztlich hatten auch histologische Charakteristika der Tumoren einen Einfluss. Sowohl eine Tumordicke von 2,01-4,0 mm [OR: 1,45, 95% KI: 1,12-1,86, P: 0,004] als auch das Vorhandensein von Ulzerationen [OR: 1,26, 95% KI: 1,06-1,5, P: 0,009] wirkten sich positiv auf die Chance eine Systemtherapie zu erhalten aus. Variablen, die keinen signifikanten Einfluss hatten, waren Geschlecht, Ethnie, Tumorlokalisierung und histologischer Subtyp (Conic et al., 2020).

Eine Studie, die auf neueren Daten basiert, ist die von Moyers und Kolleg*innen. Sie werteten Fälle von Betroffenen im Stadium IV aus, die zwischen Januar 2013 und Dezember 2016 diagnostiziert wurden. Hierfür nutzten sie Daten aus der NCDB. Insgesamt wurden 9882 Fälle inkludiert, von denen 3428 (36%) eine Immuntherapie erhielten. In dieser Erhebung lag der Fokus ausschließlich auf dem

¹⁴ Ursprünglich nur Charlson-Score, welcher 1987 entwickelt wurde, um die Wahrscheinlichkeit der 1-Jahres-Mortalität mit Hilfe von bestehenden Vorerkrankungen abzuschätzen. Dafür wird ein Score zwischen 0-5 bestimmt, wobei ein höherer Wert eine höhere Mortalitätswahrscheinlichkeit kennzeichnet (Charlson et al. (1987). Mit der zusätzlichen Integration von ICD-9-Codes wurde 1992 eine Weiterentwicklung vorgenommen, um die Verwendbarkeit für Datenbanken zu verbessern (Deyo et al. (1992).

Erhalt neuer Immuntherapien. Auch in dieser Untersuchung wurde eine logistische Regression in Bezug auf die Chance eine Systemtherapie zu erhalten, durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass sich sowohl ein zunehmendes Alter [OR: 0,98, 95% KI: 0,97-0,98, P:<0,001] als auch ein höherer Charlson-Deyo Score [OR: 0,86, 95% KI: 0,80-0,92, P:<0,001] sich negativ auf die Chance eine Systemtherapie zu erhalten, auswirkten. Weiterhin hatten Patient*innen mit einer privaten Krankenversicherung eine höhere Chance eine entsprechende Therapie zu erhalten als unversicherte Menschen [OR: 0,45, 95% KI: 0,34-0,59, P:<0,001] oder Versicherte innerhalb der staatlichen Unterstützung Medicaid [OR: 0,64, 95% KI: 0,53-0,78, P=0,003]. Dahingegen hatten Patient*innen, die in einem akademischen Umfeld behandelt wurden eine höhere Chance auf eine Immuntherapie [OR: 1,59, 95% KI: 1,45-1,75, P<0,001], genauso wie Proband*innen, die in Gegenden wohnten, in denen der Anteil an Highschool-Absolvent*innen im oberen Quartil lag [OR: 1,31, 95% KI: 1,09-1,56, P=0,003]. In dieser Studie konnten für die Einflussfaktoren Ethnie, Geschlecht, geografische Lokalisation und Einkommen keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden (Moyers et al., 2020).

Weitere Untersuchungen mit einem ähnlichen Design, die sich auf den europäischen Raum beziehen, sind schwierig zu identifizieren. Jedoch konnte eine auf Deutschland bezogene Studie gefunden werden. Die Autor*innen aus 13 deutschen Hautkrebszentren untersuchten insgesamt 904 Patient*innen mit malignen Melanomen im Stadium III und IV, die zu diesem Zeitpunkt tumorfrei waren. Die Daten wurden zwischen Juni 2018 und September 2019 erhoben. Der Anteil von allen Betroffenen, der eine Systemtherapie erhielt, liegt bei 76,9 %. Ergänzend wurde eine log-binomiale Regression durchgeführt, bei der relative Risiken für das Erhalten einer Systemtherapie berechnet wurden. Die einzige Variable, die einen signifikanten Einfluss auf die Entscheidung zeigte, war das Alter. Hier war in der Gruppe der über 65-Jährigen das relative Risiko mit 0,74 [95% KI: 0,68-0,80] im Gegensatz zur Referenzgruppe unter 65-Jähriger, niedriger. Die anderen berücksichtigten Einflussfaktoren, wie Geschlecht, Charlson-Score, Tumor-Stadium, BRAF-Mutationsstatus, vorangegangene Systemtherapien, Wohnort und Versicherungsstatus zeigten keine ausgeprägten Ergebnisse. Zusätzlich zu den

bereits beschriebenen Berechnungen erfassten die Autor*innen Gründe, aus denen Proband*innen selbst die Behandlung mit einer Systemtherapie ablehnten. Die Gruppe umfasste 218 Individuen, von denen 29,4 % [95% KI: 24,4-37,5] infolge eines fortgeschrittenen Alters eine Systemtherapie ablehnten. Weitere 21,1 % [95% KI: 16,3-27,9] entschieden sich aufgrund von Ängsten vor Nebenwirkungen oder aufgrund von Ängsten vor einer geminderten Lebensqualität (11,9 % [95% KI: 7,4-16,0]) gegen die Therapie. Zusätzliche Gründe stellten ein zu großer Aufwand (6,9 % [95% CI: 3,5-10]) oder eine von den Betroffenen als gering eingestufte Gefahr eines Rückfalls (5 % [95% KI: 2,5-8,8]) dar (Lodde et al., 2021).

Zusammenfassend hat die Nutzung von Systemtherapien beim fortgeschrittenen malignen Melanom zugenommen. Beginnend bei einem Anteil von ca. 39 % der geeigneten Patient*innen, welche zunächst nur mit eher weniger wirksamen Chemotherapien behandelt wurden (Zhao et al., 2014). Über einen Anteil von bis zu 28,9 % der Betroffenen, die in den Jahren nach der Zulassung mit neuen Immuntherapien behandelt wurden (Conic et al., 2020). Bis hin zu einem Prozentsatz von bis zu 77 % der geeigneten Patient*innen, die in den letzten Jahren neuere Systemtherapien erhalten haben (Lodde et al., 2021).

Weiterhin konnten alle aufgezeigten Studien Faktoren identifizieren, die sich scheinbar auf die Anwendung von Systemtherapien auswirken. Dazu gehören das Alter, das Vorhandensein von Komorbiditäten, der Versicherungsstatus, die Behandlung in einem akademischen Umfeld und der SES (Sozioökonomischer Status), bzw. das Einkommen (Conic et al., 2020; Lodde et al., 2021; Moyers et al., 2020; Zhao et al., 2014).

Mit dem in diesem Kapitel vorgestellten Wissen und Erkenntnissen wird nachfolgend auf die Forschungsfrage und die Hypothesen eingegangen.

3 Fragestellung der Arbeit

Wie zuvor dargestellt, stellt das maligne Melanom eine relevante Erkrankung dar, deren Inzidenz sich wahrscheinlich in den nächsten Jahren steigern wird. Da gerade auf dem Gebiet der adjuvanten Therapieformen in den letzten Jahren große

Fortschritte gemacht wurden, ist die Umsetzung in der klinischen Praxis von großer Bedeutung. Es konnte dargestellt werden, dass es für den US-amerikanischen Raum bereits einige Untersuchungen auf diesem Gebiet gibt. Für die deutschen Raum ist die Studienlage sehr begrenzt.

Um die identifizierte Forschungslücke zu mindern, wird in dieser Arbeit die Thematik genauer untersucht. Dabei sollen Einflussfaktoren identifiziert werden, welche die Anwendung von Systemtherapien beim fortgeschrittenen malignen Melanom beeinflussen. Hierfür stehen die Daten des Hamburgischen Krebsregisters (HKR) zur Verfügung.

Die für dieses Vorhaben gewählte Forschungsfrage lautet:

*Welche Faktoren beeinflussen die Durchführung einer Systemtherapie bei Patient*innen mit malignem Melanom im Stadium III und IV in der Hamburger Wohnbevölkerung?*

Anhand dieser Fragestellung könnte eine Aussage über mögliche Determinanten für den Erhalt einer Systemtherapie getroffen werden. Zu den ausgewählten Einflussfaktoren zählen Alter, Geschlecht, Diagnosejahr, AJCC-Stadium bei Diagnose, Tumorlokalisation, Krankenkasse, SES, Behandlung in einem Zentrum, eine stationäre Behandlung und das Überleben von weniger als 92 Tagen nach Diagnose.

4 Methodik

In diesem Kapitel wird die Methodik zur Analyse dieser Arbeit dargestellt. Dafür wird zuerst auf die Krebsregistrierung im Allgemeinen eingegangen und der Vorgang der Datenerhebung erläutert. Anschließend werden die Stichprobenszusammensetzung und somit auch die Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt. Darauf folgend werden die Auswahl der Einflussfaktoren sowie die einzelnen Variablen beschrieben. Schließlich endet dieses Kapitel mit der Darstellung der statistischen Analyse. Insgesamt handelt es sich um eine retrospektive Querschnittstudie, bei der anhand von Krebsregisterdaten mit Hilfe einer logistischen Regression relevante Einflussfaktoren auf die Anwendung von Systemtherapien beim fortgeschrittenen malignen Melanom identifiziert werden sollen.

4.1 Krebsregistrierung

Um einen Eindruck der Methoden der Datenerhebung zu vermitteln, wird anschließend der Ablauf der Krebsregistrierung in Deutschland dargestellt.

Grundsätzlich werden zwei unterschiedliche Arten von Krebsregistrierung unterschieden. Seit dem Jahr 2009 sind in Deutschland auf Grundlage des Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRG) die Bundesländer dazu verpflichtet epidemiologische Krebsregister einzurichten. Diese sind dafür zuständig eine bevölkerungsbezogene Erfassung des Krebsgeschehens zu ermöglichen. Hierfür werden grundlegende Informationen zu Diagnosen, Alter und Geschlecht erfasst um Inzidenzen, Prävalenzen, räumliche Trends sowie das Überleben darzustellen (Hentschel & Klinkhammer-Schalke, 2019, S. 1–2).

Im Jahr 2013 trat das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) in Kraft. Es regelt die Einrichtung klinischer Krebsregister. Diese erheben in enger Zusammenarbeit mit den Leistungserbringern behandlungsbezogene Daten, wie bsp. den Verlauf einer Erkrankung oder durchgeführte Therapien. Hieraus lassen sich wiederum Schlüsse auf die Versorgungsqualität ziehen oder ein Abgleich der Versorgung mit vorhandenen Leitlinien durchführen (Hentschel & Klinkhammer-Schalke, 2019, S. 3).

Weiterhin unterliegt die Krebsregistrierung auch Gesetzgebungen auf Landesebene. In Hamburg ist sie durch das Hamburgische Krebsregistergesetz (Hmb-KrebsRG)¹⁵ geregelt, welches bereits 1984 verabschiedet wurde. Es regelt sowohl die Aufgaben als auch die Meldewege und -anlässe des HKR. Zu den Aufgaben zählen die Krebsforschung, Verbesserung der Versorgungsqualität und die Evaluation von Früherkennungsprogrammen. Hierfür nimmt das HKR sowohl die Stellung eines epidemiologischen als auch eines klinischen Registers ein (§1 Abs. 1 HmbKrebsRG). Dies wird ermöglicht, indem das HKR entsprechende Daten sammeln, verarbeiten sowie auswerten und veröffentlichen darf (§1 Abs. 2 Hmb-KrebsRG). Um eine adäquate Erfüllung der Aufgaben sicherzustellen, sind alle an

¹⁵ HmbGVBl. 1984, 129/170

der Versorgung onkologischer Patient*innen Beteiligte verpflichtet, entsprechende Daten zu melden, sofern kein Widerspruch der betroffenen Person vorliegt. Zu diesen Institutionen gehören Krankenhäuser und ambulante onkologische Praxen. Aber auch Pathologien, die ausschließlich eine histologische Untersuchung erkrankter Gewebe vornehmen. Anlässe für eine Meldung sind die Stellung einer gesicherten Krebsdiagnose, die labortechnische Sicherung einer Diagnose (durch Patholog*innen), der Beginn oder das Ende einer therapeutischen Maßnahme, sowie die Identifikation einer therapielevanten Änderung des Krankheitszustandes oder der Sterbefall. Jene werden über ein Melderportal direkt an das HKR übermittelt (§2 Abs.1 HmbKrebsRG).

Die durch diese Anlässe ausgelösten Meldungen enthalten neben personenidentifizierenden Daten, je nach Meldeanlass, Daten zur Diagnose, zur Ausbreitung oder zum Verlauf, zu durchgeführten Therapien oder zum Versterben der betroffenen Person (§3 Abs. 1 HmbKrebsRG).

Weiterhin erhält das HKR alle in Hamburg ausgestellten Todesbescheinigungen, um diese nach Hinweisen auf nicht gemeldete Krebsdiagnosen zu überprüfen (§4 Abs.1 HmbKrebsRG). Zusätzlich meldet das Einwohnermeldeamt etwaige Namensänderungen, Wegzüge und Todesfälle an das HKR (§4 Abs.2 HmbKrebsRG). Durch diese mehrstufige Datenerhebung kann bei Krebsregisterdaten von einer Vollerhebung ausgegangen werden (Pritzkeleit et al., 2019, S. 117).

Um eine Abschätzung zur Vollständigkeit der Daten zum malignen Melanom vornehmen zu können, wurde der Anteil der Death Certificate only (DCO)¹⁶-Fälle betrachtet. Im interaktiven Bericht des HKR ist dieser Wert zu finden. Über den betrachteten Zeitraum betrug dieser Wert im Durchschnitt für Männer 0,84 % (Standardabweichung [SD]: 0,41) der Fälle und für Frauen 0,96 % (SD: 0,67) der Fälle (HKR, 2024). Für eine gute Datenqualität spricht ein Anteil von unter 5 % (Mattauch et al., 2019, S. 102). Weiterhin spricht eine hohe Anzahl von histologisch verifizierten Fällen für eine hohe Datenvalidität. Bei Männern lag dieser

¹⁶ Fälle, die nur durch Todesbescheinigungen identifiziert und auch durch Nachrecherchen nicht weiter verifiziert werden können (Mattauch et al. (2019, S. 102).

Anteil für den untersuchten Zeitraum im Mittel bei 93,1 % (SD: 3,68) und für Frauen bei 93,31 % (SD: 2,33) (HKR, 2024). Von einer ausreichende Validität wird ab einem Wert von mehr als 85 % ausgegangen (Mattauch et al., 2019, S. 107). Da beide Werte hier überschritten werden, wird eine ausreichende Datenerfassung sowie -validität angenommen.

4.2 Stichprobenzusammensetzung

Die Stichprobe für diese Untersuchung wurde nach unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Eine Übersicht befindet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien, eigene Darstellung

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose malignes Melanom (ICD-10: C43) • Alter \geq 18 Jahre • Diagnosezeitraum: 2015-2022 • AJCC-Stadium III & IV 	<ul style="list-style-type: none"> • Wohnhaft nicht in Hamburg • Ausschließliche Pathologiemeldung

Eingeschlossen wurden alle Patient*innen, bei denen nach ICD-10 ein malignes Melanom mit dem Code C43 diagnostiziert wurde. Außerdem musste das Alter über 18 Jahre liegen, da nur erwachsene Betroffene berücksichtigt werden sollten. Für den Diagnosezeitraum wurden die Jahre 2015 bis 2022 ausgewählt. Zwar erfolgte schon ab 2014 eine Registrierung klinischer Daten in Hamburg, die eine entsprechende Datengrundlage ermöglichen würde. Jedoch wurde zur Gewährleistung einer guten Datenqualität ein weiteres Jahr nach der Einführung der Neuerung hinzugefügt. Ähnliches gilt für das Ende des Zeitraums. Da einige Meldende verzögert melden, wurde die Zeitspanne bis Ende des Jahres 2022 gewählt. Weiterhin wurden nur Patient*innen eingeschlossen, die bei Diagnose bereits ein Melanom im AJCC-Stadium III oder IV hatten. Dieses Kriterium wurde selektiert, da nur in diesen Stadien starke Empfehlungen der Leitlinie für die Nutzung von

Systemtherapien vorhanden sind (siehe Kap. 2.3.2 *Therapie des malignen Melanoms*). Zwar gibt es auch für das Stadium II eine Empfehlung, jedoch ist die Leitlinie hier nicht eindeutig und es wären auch ausschließliche Nachbeobachtungen möglich (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, S. 99). Außerdem wurde bei der Datenverarbeitung beachtet, dass jeder Fall nur einmal im endgültigen Datensatz enthalten ist. So werden Proband*innen, die mehrere Systemtherapien erhalten haben, nur einmalig einbezogen.

Als erstes Ausschlusskriterium wurde ein Wohnort außerhalb Hamburgs bestimmt. Die Analyse sollte sich allein auf die Hamburger Wohnbevölkerung beziehen. Da sich in der Stadt mehrere Hautkrebs-Zentren befinden und viele Bewohner*innen aus dem umliegenden Gebieten sowie aus entfernteren Regionen für eine Behandlung nach Hamburg kommen, wurde dieses Kriterium gewählt.

Weiterhin wurden Meldungen ausgeschlossen, bei denen es sich um eine allein stehende Pathologiemeldung handelte. Diese lassen keinen ausreichenden Schluss über den Stand der Erkrankung zu, da sie sich zunächst nur auf die Ausbreitung des Primärtumors beziehen (Zeißig & Nennecke, 2019, S. 41).

4.3 Auswahl der Prädiktoren und Variablendarstellung

Die Auswahl der Einflussvariablen erfolgte aufgrund der in Kapitel 2.4 *Anwendung von Systemtherapien beim malignen Melanom* vorgestellten Studienlage. Hierbei wurden folgende Einflussfaktoren identifiziert:

1. Alter
2. Geschlecht
3. AJCC-Stadium
4. Tumorlokalisierung
5. Behandlung in einem Zentrum
6. Vorangegangene Tumorerkrankungen
7. Krankenkasse
8. Sozioökonomischer Status
9. Diagnosejahr

10. Behandlungssektor

11. Leistungszustand nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

12. Überleben von weniger als 92 Tagen nach Diagnose

Eine genauere Darstellung der Variablen wird anschließend vorgenommen. Die Variable *Alter* stellt das Alter zum Diagnosezeitpunkt dar. Es kann direkt aus den Daten des HKR entnommen werden und hat ein metrisches Datenniveau mit diskreten Ausprägungen, da das Alter immer in ganzen Jahren angegeben wird. Für eine bessere Interpretierbarkeit wurde die Variable zusätzlich bei der Verwendung im Modell zentriert. Dafür wird der Mittelwert (MW) des Alters von jedem Wert abgezogen. Dadurch lässt sich der Intercept im Modell zum späteren Zeitpunkt besser interpretieren. Es bedeutet in diesem Fall, dass das Alter nicht bei null startet, sondern der Wert für den Intercept für den MW gilt. Dies ist in diesem Modell zutreffend, da keine Personen mit dem Alter null inkludiert wurden. Zusätzlich kann eine Zentrierung das Auftreten von Multikollinearität mindern (Field et al., 2012, S. 871–872).

Die Variable *Geschlecht* wird als binäre, nominale Variable erfasst. Die ursprünglichen Daten des Krebsregisters erfassen ein diverses Geschlecht nicht direkt und es kann lediglich „unbekannt“ angegeben werden. Daher wurden nur die Ausprägungen männlich und weiblich berücksichtigt.

Das *AJCC-Stadium* wurde mit Hilfe der angegebenen pTNM-Klassifikation der Daten des HKR bestimmt. Dafür wurde eine neue Variable erstellt, die nach der im Abschnitt 2.2.2 abgebildeten Tabelle AJCC-Stadien bildet. Diese wurden als ordinales Datenniveau mit den Ausprägungen IA, IB, IIA-IIC, III und IV angegeben. *Tumorlokalisationen* wurden aus dem ICD-O-Code bestimmt. Hierbei wurden zunächst alle Lokalisationen als nominale Variable benannt. Anschließend wurden einzelne Körperbereiche zusammengefasst, um für die Analyse ausreichende Fallzahlen zu erhalten. Dabei wurden die Lokalisationen Lippe, Auge, Ohr, Gesicht und Kopf/Hals als Ausprägung Kopf zusammengefasst. Weiterhin gibt es die Ausprägungen Stamm, obere Extremität, untere Extremität und ohne nähere Angabe (o.n.A.).

Um den Umstand zu berücksichtigen, dass in den vorgestellten Studien im

theoretischen Hintergrund teils die Behandlung in einem akademischen Zentrum einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eine Systemtherapie zu erhalten hatte, wurde dieser Prädiktor integriert. In Hamburg stehen drei große Zentren zur Behandlung des malignen Melanoms zur Verfügung. Dazu gehören das Hauttumorzentrum des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf, die Eduard-Arning-Klinik für Dermatologie und Allergologie im Klinikum St. Georg sowie das Zentrum für Dermatochirurgie des Krankenhaus Tabea in Hamburg Blankenese. Mit Hilfe der Institutskennezeichen konnten Fälle im Datensatz des HKR identifiziert werden, bei denen oben genannten Zentren bei der Diagnose oder Therapie beteiligt waren. So konnte eine nominale, binäre Variable erstellt werden.

Weiterhin stellt das HKR eine Variable zur Verfügung, die angibt, ob es bereits Eintragungen im Krebsregister zu einer Person gibt. Nimmt diese Werte größer als eins an, wäre das hier untersuchte maligne Melanom nicht die erste Krebserkrankung einer Person. Dies wird als nominale binäre Variable in die Analyse mit einbezogen, da das Vorhandensein schwerer Vorerkrankungen ein Einflussfaktor sein könnte.

Auch die Art der Krankenversicherung könnte einen Effekt auf die untersuchte Wahrscheinlichkeit haben. Daher wurde auch diese anhand der Krebsregisterdaten als nominale Variable mit den Ausprägungen gesetzliche Krankenversicherung (GKV) und private Krankenversicherung (PKV) in die Analyse einbezogen.

Zudem konnte in den bestehenden Studien ein Effekt des Einkommens bzw. der Bildung festgestellt werden. Auch diese Faktoren wurden mit Hilfe des Hamburger Sozialindex, im Weiteren als SES bezeichnet, berücksichtigt. Dieser wird von der Hamburger Sozialbehörde zur Verfügung gestellt und wurde auf Stadtebene mit den Daten des HKR verknüpft. So wurde jeder betroffenen Person ein auf ihrem Wohnort basierender SES zugeordnet. Für den Index werden der Anteil der Arbeitslosen, der Anteil an Leistungsempfänger*innen nach SGB II (Bürgergeld) zwischen 15 – 65 Jahren, der Anteil an Sozialwohnungen, die durchschnittliche Wohnungsgröße sowie das durchschnittliche Einkommen pro Person berücksichtigt. Alle Merkmale werden anschließend z-transformiert und aufaddiert. Dabei wirken sich das Einkommen und die Wohnungsgröße positiv auf den Index

aus und die verbleibenden Indikatoren negativ. Eine Division durch fünf (Anzahl der Indikatoren) ermöglicht im Anschluss die Erstellung eines stadtteilbezogenen Index, der zwischen -2 bis 2 liegt (Sozialbehörde Hamburg, 2022). Die Ergebnisse des Index wurden anschließend in Terzile aufgeteilt, sodass jeweils ein hoher, mittlerer oder niedriger SES zugeordnet wurde. Damit hat die hier erstellte Variable ein ordinales Datenniveau.

Außerdem wurde das Diagnosejahr in die Analyse miteinbezogen. Auch dies lässt sich aus den Daten des HKR entnehmen und durch eine zunehmende Verbreitung der Systemtherapien über die Zeit könnte es einen Effekt haben. Außerdem könnte die im Jahr 2020 ausgebrochene Pandemie des Covid-19 Virus die Behandlung und Diagnosestellung des malignen Melanoms beeinflusst haben. So gibt es Hinweise auf verzögerte Therapien und bei Diagnose weiter fortgeschrittene Erkrankungen (Toma et al., 2022).

In den zuvor vorgestellten Studien wurde oftmals die Morbidität der Proband*innen in Form des Charlson-Deyo-Scores einbezogen. Dieser lässt sich aus den bestehenden Daten nicht generieren, da es keine spezifischen Informationen zu Vorerkrankungen gibt. Jedoch können Meldende den Leistungszustand nach ECOG angeben. Dieser bildet den Leistungszustand onkologischer Patient*innen auf einer Skala von 0-5 ab. Dabei stellt ein Wert von null keinerlei Limitationen bei täglichen Aktivitäten dar. Einschränkungen bei anstrengenden körperlichen Aktivitäten, jedoch die Fähigkeit sich selbst zu versorgen und leichte Haus- oder Bürotätigkeiten auszuführen werden mit eins codiert. Wenn Betroffene mehr als die Hälfte der Zeit mobil sind und sich noch selbst versorgen können, allerdings nicht mehr arbeitsfähig sind, werden sie mit einem Score von 2 eingestuft. Sobald eine Pflegebedürftigkeit eintritt oder Patient*innen mehr als die Hälfte der Zeit bettlägerig sind, werden sie in Stufe drei eingeordnet. Ein Wert von vier markiert vollständige Bettlägerigkeit und die Notwendigkeit einer stationären Behandlung. Bei einem Wert von fünf ist der Mensch verstorben (Oken et al., 1982). Aufgrund von wenigen Angaben, wird auch diese Variable zunächst in Gruppen zusammengefasst. So werden hier drei Ausprägungen codiert. Der Status null, eins und größer als eins.

Weiterhin wurde der Behandlungssektor einbezogen. Hierbei sollte untersucht werden, ob es einen Effekt gibt, falls Betroffene zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung stationär behandelt werden. Um dies abzubilden, wurde eine binäre Variable mit nominalen Skalenniveau erstellt.

Als letzte Variable wurde das Überleben von mehr als 92 Tagen nach der Diagnose einbezogen. Hier wurde eine binäre Variable erstellt, die durch eine Subtraktion des Sterbedatums vom Diagnosedatum einen Schluss auf die Überlebenszeit zuließ. Sie könnte auf eine schwere vorbestehende Erkrankung hinweisen, jedoch könnten Todesfälle in dieser Zeit auch zufällig bedingt sein.

Schließlich war es nötig für die Analyse die Variable für das Outcome zu erstellen. Dafür wurde die binäre Variable für den Erhalt einer Systemtherapie erzeugt. Sie stellt gleichzeitig auch die abhängige Variable dar. Weiterhin wurde ein Zeitraum von maximal 92 Tagen nach Diagnosestellung für den Erhalt der ersten Systemtherapie festgesetzt. So sollte verhindert werden, dass die Therapie nicht die eines möglichen späteren Progress, sondern die der initialen Diagnose ist.

Zusammenfassend wurden zwölf unabhängige Variablen für die logistische Regressionsanalyse erstellt. Außerdem wurde die abhängige Variable Systemtherapie generiert. Eine tabellarische Übersicht aller genutzter Variablen und deren Ausprägungen befindet sich zusätzlich in Anhang 1.

4.4 Analyse

In diesem Abschnitt wird auf die Methodik der Arbeit eingegangen. Dafür werden die einzelnen Schritte der univariaten, bivariaten und multivariaten Analyse dargestellt. Die Analysen wurden in der R Version 3.6.3 (R Core Team, 2022) unter Verwendung des Programms R-Studio Version 1.3.1093 (Posit Team, 2023) durchgeführt. Zusätzlich wurden Funktionen der Pakete `data.table` (Dowle & Srinivasan, 2023) und `dplyr` (Wickham et al., 2023) während der gesamten Analyse benutzt. Für alle Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Als erster Schritt erfolgte die Datenaufbereitung. Hierfür wurden zunächst die

einzelnen Datensätze zusammengefügt. Dazu gehörte die *BestofKlin-Tabelle*, in der alle relevanten Daten eines Falls zusammengefasst und mit einer Identifikationsnummer (ID) versehen werden. Außerdem wurden die Tabelle mit allen Meldungen zu Systemtherapien und der Datensatz zu den Sozial-Indizes der einzelnen Stadtteile angefügt. Die genannten Tabellen wurden aus der HKR-Datenbank mit dem Programm Oracle SQL Version 17.2.0 ausgelesen und direkt in R-Studio importiert.

Beim Zusammenfügen zu einem Datensatz wurde insbesondere beachtet, dass jeder ID nur eine Zeile eines anderen Datensatzes zugeordnet wurde. Da Patient*innen auch mehrere Systemtherapien erhalten können, könnten auch mehrere Meldungen zu einer ID vorliegen. Es wurde hier immer nur die erste Systemtherapiemeldung betrachtet, da der grundsätzliche Erhalt jener untersucht wurde und nicht spezielle Wirkstoffe oder Therapieschemata.

Nachfolgend wurde der endgültige Datensatz mit Hilfe der Ein- und Ausschlusskriterien zusammengestellt und anschließend die unter dem Abschnitt 4.3 beschriebenen Variablen erstellt.

Bei der univariaten Analyse wurden alle Variablen zunächst auf fehlende Werte überprüft. Ab einem Anteil von mehr als 10 % fehlender Werte wurden diese aus der Analyse ausgeschlossen. Zusätzlich wurden bei metrischen Variablen Mediane, MW und die SD berechnet. Bei nominalen oder ordinalen Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten bestimmt. Wenn in den Ausprägungen mindestens 30 Werte vorhanden waren, wurde nach dem zentralen Grenzwerttheorem eine Normalverteilung angenommen und diese nicht weiter überprüft (Döring & Bortz, 2016, S. 641).

Für die bivariate Analyse werden zunächst die Ausprägungen aller unabhängigen Variablen nach der abhängigen Variable Systemtherapie aufgeteilt und in einer Übersicht dargestellt. Das R-Studio Paket TableOne wurde für die Erstellung der Übersicht verwendet (Yoshida & Bartel, 2022).

Weiterhin wurden die Variablen auf mögliche Korrelationen untereinander überprüft. Hierfür wurde jede unabhängige Variable mit dem Outcome korreliert. Zusätzlich wurden alle unabhängigen Variablen untereinander auf

Zusammenhänge überprüft.

Bei zwei Variablen mit einem nominalen Skalenniveau und dichotomen Ausprägungen wird der Phi-Koeffizient (ϕ) berechnet, welcher sich aus einer Division des χ^2 (χ^2) durch die Anzahl der Fälle ergibt. Er kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert eine höhere Assoziation der Variablen kennzeichnet.

Für die Korrelation zwischen Variablen mit nominalem Skalenniveau und ordinalen Variablen wird das χ^2 mit dem Effektmaß Cramer's V (V) berechnet. Auch dieser kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen und wird, wie der Phi-Koeffizient interpretiert. Weiterhin wird dieses Effektmaß auch für Assoziationen zwischen zwei Variablen mit nominalem Skalenniveau und mehreren Ausprägungen verwendet.

Für die Bestimmung des Effekts zwischen zwei ordinalen Variablen oder einer ordinalen und einer metrischen Variable wird die Rangkorrelation nach Spearman (ρ) verwendet. Das Ergebnis kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen, wobei die Nähe zur 0 einen geringeren Zusammenhang markiert (Manderscheid, 2017, S. 101–105).

Zusammenhänge von metrischen Variablen und dichotomen nominalen Variablen werden mit der punktbiserialen Korrelation (r_{pb}) bestimmt. Sie basiert in den Grundsätzen auf der Pearson-Korrelation und kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen und wird wie die Spearman-Korrelation interpretiert (Bortz & Schuster, 2010, S. 171).

Bei Assoziationen von nominalen Variablen mit mehreren Ausprägungen und einer metrischen Variable wird ein Kruskal-Wallis-Test bestimmt. Da bei einer hohen Anzahl von Ausprägungen davon auszugehen ist, dass Voraussetzungen für einen parametrischen Test verletzt werden, wird hier ein nonparametrischer Test verwendet. Ein typisches Effektmaß lässt sich nicht bestimmen, daher wird das Ergebnis der Teststatistik (H) berichtet (Field et al., 2012, S. 675–677).

Für metrische Variablen wurde eine Pearson-Korrelation mit dem Effektmaß r berechnet, wenn eine ausreichende Anzahl an Ausprägungen vorhanden ist, sodass eine Normalverteilung angenommen werden kann (Manderscheid, 2017, S. 106–

107). Eine Übersicht der gewählten Effektmaße befindet sich zusätzlich in Tabelle 5. Die Effektstärken werden insgesamt nach den Vorgaben von Cohen zum Korrelationskoeffizient r bewertet. Hierbei gilt ein Wert von 0,1 als kleiner Effekt, ein Wert von 0,3 als mittlerer Effekt und ab 0,5 wird ein Effekt als groß bewertet (Cohen, 1992, S. 157).

Tabelle 5: Übersicht Effektmaße, eigene Darstellung

Skalenniveau	Metrisch	Ordinal	Nominal	Nominal binär
Nominal binär	r_{pb}	Cramer's V	Cramer's V	Phi (ϕ)
Nominal	H-Test	Cramer's V	Cramer's V	
Ordinal	rho	rho		
Metrisch	r			

Zur Feststellung der Einflussnahme der unabhängigen Variablen auf das Erhalten einer Systemtherapie wird schließlich eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Das Outcome stellt die binäre Variable für das Erhalten einer Systemtherapie dar. Durch die Analyse wird die logarithmierte Wahrscheinlichkeit des Eintretens ins Verhältnis zur Wahrscheinlichkeit des Nicht-Eintretens gestellt. Für jede unabhängige Variable wird diese Wahrscheinlichkeit mit Hilfe der Daten modelliert. Der Parameter hierfür ist das Odds-Ratio. Es wird zusammen mit einem 95 % Vertrauensintervall und einem p-Wert für jede unabhängige Variable angegeben. Nimmt das Odds-Ratio Werte größer als eins an, so ist die Wahrscheinlichkeit das Outcome zu erhalten, wenn die unabhängige Variable vorhanden, bzw. erhöht ist, größer. Ist das Odds-Ratio kleiner als eins, so ist die Wahrscheinlich für das Eintreffen des Outcomes bei Vorhandensein der Variable kleiner (Field et al., 2012, S. 319–320).

Einflussvariablen können dabei metrisch oder nominal dichotom sein. Ordinale Variablen oder nicht-binäre nominale Variablen werden in sogenannte Dummy-Variablen umcodiert, sodass eine Ausprägung die Referenz darstellt und die anderen Ausprägungen jeweils als neue dichotome Variablen hinzugefügt werden (Field et al., 2012, S. 303–305).

Um die Analyse durchzuführen zu können, müssen zuerst folgende Voraussetzungen und Modellannahmen geprüft werden:

Der Variablentyp der Outcomevariable muss dichotom sein. Außerdem müssen Prädiktorvariablen entweder metrisch oder auch dichotom sein. Ordinale Variablen werden, wie bereits beschrieben, in Dummy-Variablen mit festgelegter Referenzkategorie, umcodiert. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass sich die Prädiktoren und das Outcome in einer kausalen Beziehung zueinander befinden und es einen Zusammenhang gibt, sowie dass alle relevanten Einflussfaktoren identifiziert werden konnten. Die einzelnen Beobachtungen müssen außerdem unabhängig voneinander sein. Zusätzlich wird mit Hilfe der univariaten Analyse überprüft, dass die Varianz der Prädiktoren nicht null ist. In der bivariaten Analyse werden alle unabhängigen Variablen auf eine Korrelation untereinander geprüft, um eine Multikollinearität auszuschließen. Weiterhin werden der Varianz-Inflations-Faktoren (VIF) für alle Prädiktoren berechnet. Hierbei werden Werte unter 10 als unproblematisch gewertet (Schendera, 2014, S. 105).

Darüber hinaus wird ein linearer Zusammenhang zwischen metrischen Prädiktoren, in diesem Fall die Variable Diagnosealter, und den Logits der Variable Systemtherapie überprüft. Indem der Logarithmus der Variable mit der Variable interagiert wird, wird eine neue Variable gebildet. Jene wird mit dem Outcome und der ursprünglichen Variable in einer logistischen Regression modelliert. Hat die gebildete Variable einen signifikanten Einfluss im Modell, ist davon auszugehen, dass die Voraussetzung der Linearität verletzt ist (Field et al., 2012, S. 344–345). Sollte dies der Fall sein, kann die Variable durch eine Klassierung oder die Verwendung eines Polynoms transformiert werden.

Letztlich wird noch die notwendige Fallzahl überprüft. Mindestens 25 Fälle pro Ausprägung der abhängigen Variable sollten vorhanden sein. Weiterhin empfiehlt es sich, dass pro unabhängiger Variable im Modell 10 Fälle in der Stichprobe enthalten sein sollen. In dem hier betrachteten Modell werden 12 Prädiktoren einbezogen, was eine Fallzahl von mindestens 120 voraussetzen würde (Schendera, 2014, S. 170–174).

Neben der Überprüfung der Voraussetzungen werden unterschiedliche

Gütekriterien des Modells bestimmt. Zuerst wird mit Hilfe des Likelihood-Ratio-Tests (L^2) die Überlegenheit des Modells gegenüber einem Nullmodell, ohne Prädiktoren, getestet. Hierfür wird durch die Subtraktion der Abweichungen (Deviance) des Modells von denen des Nullmodells ein χ^2 -Wert ermittelt, welcher bei Überschreitung des kritischen Werts, auf eine signifikante Verbesserung hinweist (Manderscheid, 2017, S. 206).

Zudem kann auch bei logistischen Regressionen eine Varianzaufklärung berechnet werden. Sie ist eher eine Annäherung und wird daher auch als Pseudo- R^2 bezeichnet. In dieser Arbeit wird das Pseudo- R^2 nach Nagelkerke berichtet, welches Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann (Manderscheid, 2017, S. 206–207).

Weiterhin wird überprüft, inwieweit die vom Modell vorhergesagten Werte mit den beobachteten übereinstimmen. Hierfür wird der Hosmer Lemeshow Anpassungstest, auch Goodness of Fit Test, durchgeführt. Dieser berechnet auf Grundlage eines χ^2 die Unterschiede zwischen beobachteten und durch das Modell erwarteten Werten in zehn zufällig aus den Fällen gezogenen Stichproben. Weichen diese nicht signifikant voneinander ab, spricht dies für die Güte des Modells (Schendera, 2014, S. 158).

Zuletzt wird die Klassifikationsleistung des Modells sowie die Area under the Curve (AUC) untersucht. Hierfür wird der Cut-off Wert des Modells bestimmt, welcher angibt mit welcher Wahrscheinlichkeit das Ereignis, in diesem Fall eine Systemtherapie, stattfindet. Dieser wird aus dem Median der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten bestimmt. Anschließend werden mit einer Klassifikationstabelle die Sensitivität¹⁷ die und Spezifität¹⁸ berechnet. Zusätzlich werden diese beiden Parameter mit einer Receiver Operating Characteristic (ROC) - Kurve einander gegenübergestellt. Diese visualisiert alle möglichen Verhältnisse zwischen Sensitivität und Spezifität unter Einbeziehung des Cut-off Werts. Eine Gerade nahe des 45° Winkels im Koordinatensystem stellt eine zufällige Beziehung dar. Die Fläche

¹⁷ Anteil derer, die tatsächlich eine Systemtherapie erhalten haben von denen, die nach dem Modell eine erhalten sollten.

¹⁸ Anteil derer, die keine Systemtherapie erhalten haben von denen, die nach dem Modell keine erhalten sollten.

zwischen der ROC-Kurve und dieser Geraden kann berechnet werden und wird als AUC berichtet. Werte näher an eins weisen auf eine hohe Güte des Modells hin (Kalisch & Meier, 2021, S. 43–49).

Um eine transparente Berichterstattung zu gewährleisten, werden die Ergebnisse und Vorgehensweisen dieser Arbeit nach dem *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)-Statement berichtet. Es wurde von einem Netzwerk von Forschenden entwickelt und dient als Leitfaden für die Darstellung epidemiologischer Beobachtungsstudien (Elm et al., 2007). Durch die Verwendung der bereitgestellten Checkliste für Querschnittstudien kann die Forschung sowie die Darstellung überprüft werden. So wird sichergestellt, dass alle relevanten Aspekte behandelt und berichtet werden. Die Checkliste wurde um eine Spalte mit dem Titel "Performed" erweitert, um anzugeben, ob die entsprechenden Punkte in der Berichterstattung der Arbeit behandelt wurden. Sie ist der Arbeit als Anhang 2 angefügt.

5 Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der zuvor beschriebenen Analysen dargestellt. Dafür wird zunächst die Gesamtstichprobe beschrieben und anschließend die Resultate der uni-, bi- und multivariaten Analyse.

5.1 Stichprobe

In den Daten des HKR konnten für die Jahre 2015 – 2022 insgesamt 5.219 Fälle des malignen Melanoms mit dem ICD-10 Code C43 identifiziert werden. Anschließend wurde das Alter auf mindestens 18 Jahre beschränkt, sodass noch 5.213 Fälle verfügbar waren. Nachdem nur die Hamburger Wohnbevölkerung inkludiert wurde, verringerte sich die Zahl auf 3127 Fälle. Der Filter für alleinige Pathologiemeldungen führte zu keinen weiteren Ausschlüssen. Schlussendlich wurden nochmals alle Fälle ausgeschlossen, die nicht im Stadium III oder IV diagnostiziert wurden, was zu einer endgültigen Anzahl von 373 Personen führte. Eine Übersicht zu den Ausschlüssen befindet sich zusätzlich in Abbildung 2.

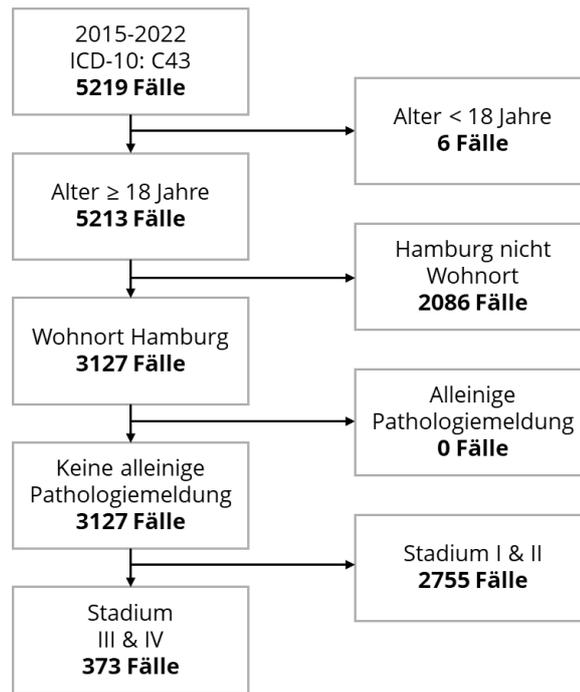


Abbildung 2: Übersicht Stichprobenzusammensetzung, eigene Darstellung

5.2 Ergebnisse der univariaten Analyse

Nachfolgend werden die Ergebnisse der deskriptiven Statistik für alle Variablen beschrieben. Wenn nicht anders angegeben, wurden keine fehlenden Werte identifiziert. Beginnend mit der Outcomevariable Systemtherapie haben von den 373 untersuchten Fällen 106 eine Systemtherapie erhalten, was einem relativen Anteil von 28,4 % entspricht. Somit lässt sich die Aussage treffen, dass in den Jahren 2015 -2022 ungefähr 28 % der in Hamburg wohnenden Melanom-Betroffenen im Stadium III und IV eine Systemtherapie erhalten haben.

In Bezug auf das Geschlecht wurden 55,2 % (n=206) Männer und 44,8 % (n=167) Frauen inkludiert. Das mittlere Alter lag bei 65,1 Jahren (SD: 16,31), der Median bei 69 Jahren. Die Werte schwankten zwischen 21 und 97 Jahren. Im zugehörigen Histogramm zeigt sich außerdem, dass sowohl eher niedrige als auch eher hohe Altersangaben selten waren. Ein Histogramm befindet sich in Anhang 3. Die Tertile des SES teilten sich zu 27,9 % (n=104) in niedrig, zu 53,4 % (n=199) in mittel und zu 18,8 % (n=70) in hoch ein. Weiterhin wurden 148 Personen (39,7 %) im Stadium IV diagnostiziert und dementsprechend 225 (60,3 %) im Stadium III. In

einer gesetzlichen Krankenkasse waren 87,4 % (n=326) der Proband*innen versichert und 9,4 % (n=35) in der privaten Krankenversicherung. In dieser Variable gab es insgesamt 12 fehlende Werte, die allerdings nur einem Prozentsatz von 3,4 % entsprachen. Insgesamt wurden 267 (71,6 %) Personen in einem Zentrum behandelt oder diagnostiziert, was wiederum bedeutet, dass bei 106 (28,8 %) Personen keine Beteiligung eines Zentrums in der Behandlung erfolgte. Aus der Gesamtgruppe hatten zudem 14,7 % (n=55) eine bereits im HKR registrierte Krebserkrankung. Bei der Einstufung der Leistungsfähigkeit nach ECOG wurden 25,7% (n=96) mit dem Wert 0, 4,8% (n=18) mit dem Wert 1 und 6,2% (n=23) mit dem Wert 2 oder höher eingestuft. Diese Variable zeigte sehr viele fehlende Werte (n=236, 63,3 %), weshalb sie zu diesem Zeitpunkt aus der weiteren Analyse ausgeschlossen wurde.

Die Analyse der Variable zur Tumorlokalisation ergab folgende Verteilung: 8,8 % (n=33) der Tumore wurden am Kopf diagnostiziert, 23,6 % (n=88) am Körperstamm, 16,4 % (n=61) an den oberen Extremitäten und 26,3 % (n=98) an den unteren Extremitäten. In 24,7 % (n=92) der Fälle wurde keine genaue Lokalisation angegeben und in einem Fall (0,3 %) fehlte eine Angabe. Zudem wurden 277 Personen (74,3 %) zu einem Zeitpunkt während ihrer Behandlung stationär aufgenommen, was wiederum einem Anteil von 96 Personen (25,7 %) entspricht, die vollständig ambulant behandelt wurden. Eine Überlebenszeit von unter 92 Tagen nach Diagnose hatten 33 Personen (8,8 %). Die Verteilung der Diagnosen nach Jahren stellte sich wie folgt dar: Im Jahr 2015 wurden 11,3 % (n=42) Personen diagnostiziert. Darauf folgend im Jahr 2016 11,5 % (n=43) und im Jahr 2017 11,8 % (n=44). Weiterhin fand im Jahr 2018 ein Einbruch statt mit 8,6 % (n=32) der Diagnosen woraufhin im Jahr 2019 die meisten Diagnosen mit einem Anteil von 16,9 % (n=63) folgten. Im Jahr 2020 wurden 11,8 % (n=44) und im Jahr 2021 16,6 % (n=62) der Betroffenen diagnostiziert. Im letzten Jahr der untersuchten Daten, 2022, wurden 11,5 % (n=43) Diagnosen gestellt und gemeldet.

Somit lässt sich insgesamt feststellen, dass es eine kleine Mehrheit an männlichen Proband*innen gab. Zudem wurde ein größerer Anteil im Stadium III diagnostiziert und über die Hälfte der Personen wurde einem mittleren SES

zugewiesen. Weiterhin waren fast 90% in der GKV versichert und auch ein größerer Anteil wurde zu einem Zeitpunkt während der Behandlung in einem Zentrum behandelt. Nur wenige Betroffene hatten bereits Tumore in der Vorgeschichte. Die Mehrheit hatte zudem Tumore an den unteren Extremitäten und wurde zudem mindestens teilweise stationär behandelt. Nur wenige Personen verstarben innerhalb von 92 Tagen nach Diagnose. Die Verteilung der Diagnosen über die Jahre zeigt sich als eher heterogen.

5.3 Ergebnisse der bivariaten Analyse

In diesem Abschnitt wird auf die bivariate Analyse aller unabhängigen Variablen mit dem Outcome und untereinander eingegangen. Eine Tabelle mit allen Variablen, aufgeteilt nach dem Outcome, wurde erstellt (Tabelle 6). Weiterhin wurden Übersichtstabellen mit allen Effektstärken angefügt (Tabelle 7 und 8). An dieser Stelle wird insbesondere auf Ergebnisse eingegangen, welche ab einem Wert von 0,1 nach Cohen's d als mindesten kleine Effekte betrachtet werden. Darüber hinaus wurden alle Effektmaße, sofern das Ergebnis nicht null ergeben hätte, auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet.

Tabelle 6: Tabellarische Übersicht der Merkmalshäufigkeiten in der Population, aufgeteilt nach dem Erhalt einer Systemtherapie, eigene Darstellung nach eigener Berechnung, (Datenquelle: HKR, 2024)

	Gesamt	keine Systemtherapie	Systemtherapie
n	373	267	106
Alter (Median)	69	70	61,5
Geschlecht (%)			
Männlich	206 (55,2)	141 (52,8)	65 (61,3)
Weiblich	166 (44,5)	125 (46,7)	41 (38,7)
AJCC-Stadium (%)			
Stadium III	148 (39,7)	108 (40,4)	40 (37,7)
Stadium IV	224 (60,0)	158 (59,2)	66 (62,2)
SES Terzile (%)			
niedrig	104 (27,9)	73 (27,3)	31 (29,2)
mittel	199 (53,4)	144 (53,9)	55 (51,9)
hoch	70 (18,8)	50 (18,7)	20 (18,9)

	Gesamt	keine Systemtherapie	Systemtherapie
Überleben < 92 Tage (%)			
ja	33 (8,8)	25 (9,4)	8 (7,5)
nein	340 (91,2)	242 (90,6)	98 (92,5)
Diagnosejahr (%)			
2015	42 (11,3)	39 (14,6)	3 (2,8)
2016	43 (11,5)	38 (14,2)	5 (4,7)
2017	44 (11,8)	42 (15,7)	2 (1,9)
2018	32 (8,6)	20 (7,5)	12 (11,3)
2019	63 (16,9)	40 (15,0)	23 (21,7)
2020	44 (11,8)	20 (7,5)	24 (22,6)
2021	62 (16,6)	43 (16,1)	19 (17,9)
2022	43 (11,5)	25 (9,4)	18 (17,0)
Krankenversicherung (%)			
GKV	326 (87,4)	232 (86,9)	94 (88,7)
PKV	35 (9,4)	24 (9,0)	11 (10,4)
NA	12 (3,2)	11 (4,1)	1 (0,9)
Behandlung im Zentrum (%)			
ja	267 (71,6)	173 (64,8)	94 (88,7)
nein	106 (28,4)	94 (35,2)	12 (11,3)
Stationäre Behandlung (%)			
ja	277 (74,3)	184 (68,9)	93 (87,7)
nein	96 (25,7)	83 (31,1)	13 (12,3)
Vortumore vorhanden (%)			
ja	55 (14,7)	42 (15,7)	13 (12,3)
nein	317 (85,0)	224 (83,9)	93 (87,7)
Leistungszustand nach ECOG (%)			
0	96 (25,7)	64 (24,0)	32 (30,2)
1	18 (4,8)	11 (4,1)	7 (6,6)
≥ 2	23 (6,2)	16 (6,0)	7 (6,6)
NA	236 (63,3)	176 (65,9)	60 (56,6)
Tumorlokalisation (%)			
Kopf	33 (8,8)	25 (9,4)	8 (7,5)
Stamm	88 (23,6)	59 (22,1)	29 (27,4)
Untere Extremität	61 (16,4)	46 (17,2)	15 (14,2)
Obere Extremität	98 (26,3)	71 (26,6)	27 (25,5)
o.n.A.	92 (24,7)	65 (24,3)	27 (25,5)
NA	1 (0,3)	1 (0,4)	0 (0,0)

Die Korrelationen mit der anhängigen Variable Systemtherapie und dem Alter zeigte ein $r_{pb}=-0,11$. Dies weist auf einen kleinen Effekt hin. Weiterhin waren für die Variablen Behandlung im Zentrum ($\varphi=0,24$) und Behandlung in der Klinik ($\varphi=0,2$) kleine Effekte zu finden. Der Effekt des Behandlungsjahr war mit einem

$V=0,37$ mit einem mittleren Effekt mit dem Outcome korreliert.

Bei den Korrelationen der Variablen untereinander zeigte die Korrelation zwischen dem Alter und dem Geschlecht einen kleinen Effekt ($\varphi=0,14$). Weiterhin waren die Variablen Versicherungsart und SES mit einem kleinen Effekt korreliert ($V=0,22$). Eine Behandlung im Zentrum zeigte zudem einen kleinen Effekt in der Korrelation mit der Versicherungsart ($\varphi=0,1$). Die Variable der Tumorlokalisation war mit einer Reihe von Variablen mit kleinem Effekt korreliert. Dazu zählen das Alter ($H=0,1$, $df=4$, $P=0,09$), das Geschlecht ($V=0,2$), der SES ($V=0,11$), sowie eine Behandlung im Zentrum ($V=0,22$). Einen weiteren Effekt zeigte die Variable für das AJCC-Stadium. Sie war gering mit dem Alter korreliert ($r_{pb}=0,16$). Außerdem zeigte sich eine kleine bis mittlere Assoziation mit der Behandlung im Zentrum ($V=0,28$) und ein mittlerer Effekt in Kombination mit der Tumorlokalisation ($V=0,37$).

Auch der Behandlungssektor ist gering mit dem Alter korreliert ($r_{pb}=0,16$), sowie mit der Tumorlokalisation ($V=0,19$). Ein großer Effekt zeigt sich zudem zu der Variable Behandlung im Zentrum ($\varphi=0,51$).

Die Korrelationen zwischen dem Überleben < 92 Tagen und den anderen unabhängigen Variablen zeigten mehrere kleine Effekte. Dazu gehörte das Alter ($r_{pb}=0,19$), die Behandlung im Zentrum ($\varphi=0,16$), die Tumorlokalisation ($V=0,18$), das Vorhandensein von Vortumoren ($\varphi=0,14$) und die stationäre Behandlung ($\varphi=0,12$). Das Erkrankungsstadium war mit dem Überleben mit einem mittleren Effekt von $\varphi=0,35$ korreliert.

Das Behandlungsjahr wurde als gruppierte Variable verwendet und zeigte mit der Variable Geschlecht ($V=0,14$), mit der Variable Tumorlokalisation ($V=0,14$) sowie mit der Versicherungsart ($V=0,15$) einen kleinen Zusammenhangseffekt. Weiterhin bestand ein kleiner bis mittlerer Effekt des Zusammenhangs bei den Variablen Behandlung im Zentrum ($V=0,3$), AJCC-Stadium ($V=0,24$) und bei stationären Behandlungen ($V=0,28$).

Insgesamt gibt es einige Korrelationseffekt innerhalb der unabhängigen Variablen. Dazu gehören fast alle Assoziationen mit der Variable Tumorlokalisation und die Korrelation zwischen der Behandlung im Zentrum und der stationären

Behandlung. Außerdem zeigte die Variable Überleben < 92 Tage einige kleinere Effekte. Ähnlich verhielt sich die Variable zum Behandlungsjahr, wobei diese sogar einige mittlere Effekte aufwies. Dies sollte, insbesondere im Hinblick auf eine mögliche Multikollinearität, beachtet werden.

Tabelle 7: Übersicht der Effektstärken der bivariaten Analyse, eigene Darstellung nach eigener Berechnung, (Datenquelle: HKR, 2024)

	Diagnose-jahr	Überleben < 92 T.	Stationäre Beh.	Vortu-more	Sta-dium	Lokalisa-tion	Beh. im Zent-rum	Kranken-kasse	SES	Ge-schlecht
Alter	rho=0,007	r_{pb}=0,19	r_{pb}=0,16	rpb=0,02	r_{pb}=0,16	H=7,93, df=4, P=0,09	r _{pb} =0,002	rpb=0,07	rho=-0,06	r_{pb}=0,14
Geschlecht	V=0,14	φ=0,015	φ=0,002	φ=0,08	φ=0,02	V=0,2	φ=0,008	φ=0,07	V=0,02	
SES	rho= -0.0068	V=0,095	V=0,02	V=0,06	V=0,07	V=0,11	V=0,07	V=0,22		
Kranken-kasse	V=0,15	φ=0,03	φ=0,003	φ=0,02	φ=0,03	V=0,08	φ=0,1			
Beh. im Zent-rum	V=0,3	φ=0,16	φ=0,51	φ=0,02	φ=0,28	V=0,22				
Lokalisation	V=0,14	V=0,18	V=0,19	V=0,06	V=0,37					
Stadium	V=0,24	φ=0,35	φ=0,08	φ=0,01						
Vortume	V=0,05	φ=0,14	φ=0,003							
Stationäre Beh.	V=0,28	φ=0,12								
Überleben < 92 T.	V=0,081									

Tabelle 8: Übersicht der Effektstärken der bivariaten Analyse mit dem Outcome, eigene Darstellung nach eigener Berechnung, (Datenquelle: HKR, 2024)

	Diagnose-jahr	Überleben < 92 T.	Stationäre Beh.	Vortu-more	Sta-dium	Lokalisa-tion	Beh. im Zentrum	Kranken-kasse	SES	Ge-schlecht	Alter
Systemthe-rapie	V=0,37	φ=0,02	φ=0,2	φ=0,05	φ=0,03	V=0,07	φ=0,24	φ=0,02	φ=0,02	φ=0,08	r_{pb}= -0,11

5.4 Ergebnisse der Logistischen Regression

Im letzten Abschnitt der Ergebnisdarstellung folgen die Resultate der logistischen Regression. Dafür werden zuerst die Voraussetzungen geprüft, anschließend die Ergebnisse vorgestellt und schließlich die Modellgüte geprüft.

Die formalen Voraussetzungen, wie der Variablentyp des Outcomes und der unabhängigen Variablen, wurden in der Datenbereinigung bereits berücksichtigt und dementsprechend codiert. Weiterhin wurde angenommen, dass die unabhängigen Variablen in einer kausalen Beziehung zum Outcome stehen, sowie dass alle relevanten Faktoren identifiziert und einbezogen wurden. Dies wurde zuvor zusätzlich durch bereits vorhandene Literatur überprüft, wie in Abschnitt 4.3 beschrieben. Die einzelnen Beobachtungen werden als unabhängig angesehen, da jeder Fall einer eigenen ID zugewiesen ist. Weiterhin ist die Varianz aller Prädiktoren nicht gleich null, wie aus den Ergebnissen der univariaten Statistik in Abschnitt 5.2 zu entnehmen ist. Eine mögliche Multikollinearität konnte mit Hilfe der VIF ausgeschlossen werden, obwohl einige Effekte in der bivariaten Analyse festgestellt werden konnten. Allerdings ergab sich kein Wert über 2, weshalb diese Effekte als unproblematisch eingestuft werden. Eine Übersicht der Ergebnisse befindet sich in Anhang 4.

Auf eine mögliche Linearität zwischen der metrischen Variable Alter und dem Outcome wurde geprüft. Die Abweichung zu einem linearen Zusammenhang stellte sich als signifikant dar ($P=0,008$). Dies stellte die Verletzung einer grundsätzlichen Voraussetzung des Modells dar. Die betroffene Variable Alter könnte stattdessen als eine kategoriale umcodiert werden und mit entsprechenden Dummy-Variablen ins Modell aufgenommen werden. Dies geht allerdings mit einem erheblichen Informationsverlust einher und bildet den Zusammenhang zwischen Alter und dem Outcome wahrscheinlich nur unzureichend ab (Harrell, 2015, S. 19–20). Eine weitere Option stellt die Integration der Variable im Modell als Polynom dar. Dadurch könnte die tatsächliche Beziehung der beiden Variablen deutlich besser modelliert werden, da Polynome auch nicht-linear verlaufende Zusammenhänge abbilden können. In diesem Fall wurde sich für das Polynom 2. Grades entschieden (Behnke, 2015, S. 112–115). Dadurch konnte eine

Reduktion der Residual Deviance von 343,42 im Modell mit der zentrierten Altersvariable auf 339,02 im Modell mit dem Polynom erreicht werden. Außerdem verringerte sich das Akaike Information Criterion¹⁹ (AIC) von 387 auf 385, was auch für eine Verbesserung des Modells spricht.

Die zuvor berechnete Fallanzahl von mindestens 120 Fällen konnte mit der beschriebenen Stichprobe erreicht werden. Daher sind die Voraussetzungen für die logistische Regression erfüllt und diese konnte berechnet werden.

Eine Übersicht der Odd-Ratios, Konfidenzintervalle und p-Werte befindet sich in Tabelle 9.

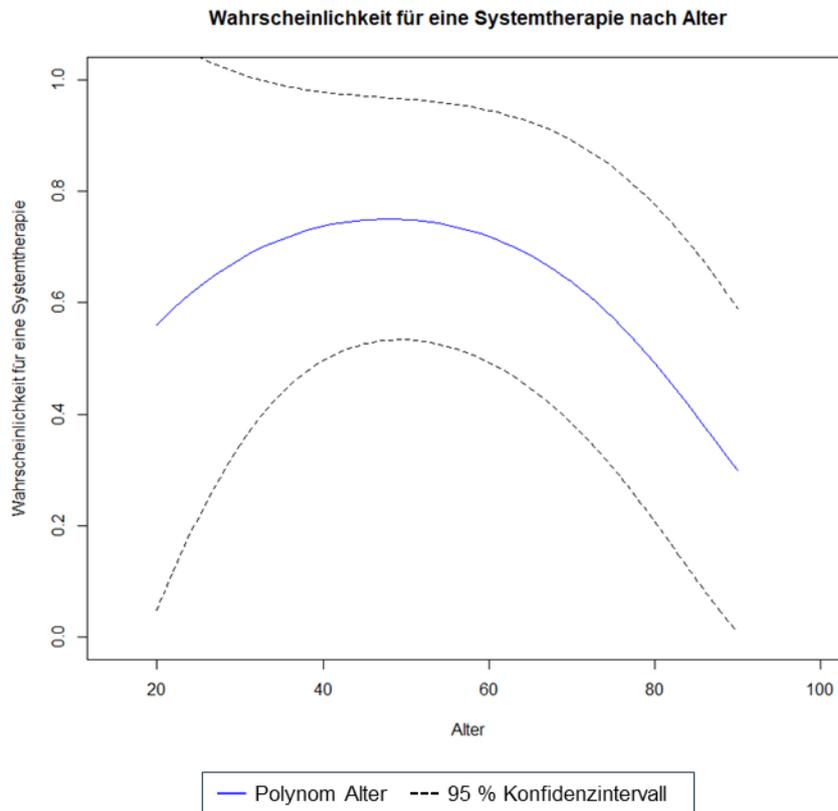
Tabelle 9: Übersicht der Ergebnisse der logistischen Regression, eigene Darstellung nach eigener Berechnung, (Datenquelle: HKR, 2024)

Variable	Odds-Ratio	95% KI	p-Wert
Geschlecht (Ref. W)	1,64	0,94 - 2,9	0,08
Diagnosealter Poly 1	0	0,00 - 0,06	0,004
Diagnosealter Poly 2	0	0,00 - 0,58	0,03
Stadium (Ref. Stadium III)	1,6	0,81 - 3,91	0,17
Jahr 2016 (Ref. 2015)	1,62	0,34 - 8,88	0,55
Jahr 2017 (Ref. 2015)	0,49	0,06 - 3,29	0,46
Jahr 2018 (Ref. 2015)	7,86	1,97 - 40,57	0,006
Jahr 2019 (Ref. 2015)	6,83	1,99 - 32,08	0,005
Jahr 2020 (Ref. 2015)	17,87	4,92 - 87,85	< 0,001
Jahr 2021 (Ref. 2015)	4,3	1,24 - 20,23	0,04
Jahr 2022 (Ref. 2015)	7,64	2,06 - 37,76	0,005
SES mittel (Ref. niedrig)	0,69	0,36 - 1,31	0,26
SES hoch (Ref. niedrig)	0,76	0,32 - 1,73	0,51
Krankenkasse (Ref. GKV)	0,62	0,24 - 1,56	0,32
Beh. im Zentrum (Ref. Keine Beh. im Zentrum)	2,77	1,16 - 6,89	0,02
Stationäre Beh. (Ref. Keine stationäre Beh.)	2,1	0,90 - 5,18	0,1
Vortumore	0,87	0,39 - 1,87	0,72

¹⁹ Parameter zur Modellauswahl, der sich auf die Residuale Devianz, die Fallanzahl und die Parameteranzahl stützt. Geringere Werte sprechen für ein besseres Modell (Field et al. (2012, S. 263).

Variable	Odds-Ratio	95% KI	p-Wert
Lokalisation Stamm (Ref. Kopf)	1,8	0,6 - 5,75	0,3
Lokalisation obere Extremität (Ref. Kopf)	1,15	0,35 - 3,9	0,8
Lokalisation untere Extremität (Ref. Kopf)	1,09	0,36 - 3,49	0,87
Lokalisation o.n.A. (Ref. Kopf)	1,47	0,48 - 4,69	0,5
Überleben < 92 Tage (Ref. > 92 Tage)	0,85	0,28 - 2,44	0,77

Für die Variable Geschlecht zeigte sich, dass Männer eine höhere Chance haben eine Systemtherapie zu erhalten als Frauen [OR: 1,64; 95% KI: 0,94 - 2,9]. Jedoch war dieser Effekt nicht signifikant. Die Interpretation des Polynoms für die Variable Alter erfolgt grafisch. In Abbildung 3 ist eine Darstellung der Wahrscheinlichkeit eine Systemtherapie zu erhalten für die unterschiedlichen Alter zu sehen. Es lässt sich erkennen, dass die Wahrscheinlichkeit mit steigendem Alter zunächst zunimmt. Bei einem Alter von ungefähr 50 Jahren erreicht sie ihren Höhepunkt bei einer ungefähren Wahrscheinlichkeit von 75 %. Ab diesem Punkt nimmt sie mit weiter fortschreitendem Alter wieder ab. Insgesamt lässt sich zwar bei einem signifikanten p-Wert (0,03) von einem relevanten Einfluss des Alters ausgehen. Das Stadium beeinflusst den Erhalt einer Systemtherapie nicht signifikant. Dennoch hatten Proband*innen, die im Stadium IV diagnostiziert wurden, im Modell eine höhere Chance eine Systemtherapie zu erhalten [OR: 1,6; 95% KI: 0,81 - 3,91]. Die Variable zum SES zeigt keine signifikanten Ergebnisse. Bemerkenswert ist jedoch, dass Patient*innen mit einem niedrigen SES jeweils eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Outcome haben, als solche, die mit einem mittleren oder hohen SES klassifiziert wurden. So lag das Odds-Ratio für einen mittleren SES, im Gegensatz zur Referenz eines niedrigen SES, bei 0,69 [95% KI: 0,36 - 1,31] und für einen hohen SES bei 0,76 [95% KI: 0,32 - 1,73].



*Abbildung 3: Wahrscheinlichkeit für eine Systemtherapie nach Alter, eigene Darstellung
(Datenquelle: HKR, 2024)*

Die Zugehörigkeit zu einer privaten Krankenversicherung scheint sich auch eher negativ auf den Erhalt einer Systemtherapie auszuwirken, war jedoch nicht signifikant [OR: 0,62; 95% KI: 0,24 - 1,56].

Behandlungen in einem Zentrum führen mit einer fast dreifach erhöhten Chance zu einer Behandlung mit einer Systemtherapie [OR: 2,77; 95% KI: 1,16 - 6,89]. Dieses Ergebnis stellte sich zudem mit einem p-Wert von 0,02 als signifikant dar. Bei stationären Behandlungen zeigte sich auch eine verdoppelte Chance für eine Systemtherapie, im Gegensatz zu Patient*innen die während ihres Verlaufs nicht stationär behandelt wurden [OR: 2,1; 95% KI: 0,81 - 3,91]. Allerdings war dieser Effekt nicht signifikant.

Das Vorhandensein von Tumorerkrankungen in der Vorgeschichte beeinflusste die Wahrscheinlichkeit eine Systemtherapie zu erhalten eher negativ, jedoch nicht signifikant [OR: 0,87; 95% KI: 0,39 - 1,87].

Die Variable zur Tumorlokalisierung zeigte insgesamt keine signifikanten Effekte.

Die Referenz stellte hier die Lokalisation Kopf dar. Im Gegensatz dazu hatten Betroffene mit malignen Melanomen am Stamm eine höhere Chance eine Systemtherapie zu erhalten [OR: 1,8; 95% KI: 0,6 - 5,75]. Auch bei Melanomen an der oberen Extremität [OR: 1,15; 95% KI: 0,35 - 3,9], sowie an der unteren Extremität [OR: 1,09; 95% KI: 0,36 - 3,49] war diese erhöht. Für die Gruppe der Betroffenen, bei denen die Lokalisation nicht codiert war, war die Chance auf eine Systemtherapie erhöht [OR: 1,47; 95% KI: 0,48 - 4,69]. Die Variable für das Überleben von weniger als 92 Tagen nach Diagnose war der Effekt ebenfalls negativ [OR: 0,85; 95% KI: 0,28 - 2,44].

Letztlich wird noch die Variable für das Diagnosejahr betrachtet. Hier zeigen sich einige signifikante Effekte. Die Referenzkategorie stellt hier das Jahr 2015 dar, welches das niedrigste in dieser Erhebung ist. Im Gegensatz dazu war die Chance für Betroffene im Jahr 2016 erhöht [OR: 1,62; 95% KI: 0,34 - 8,88], jedoch ohne signifikanten p-Wert. Im Jahr 2017 hingegen sank die Chance [OR: 0,49; 95% KI: 0,06 - 3,29], allerdings ohne signifikanten p-Wert. Die Chance stieg im Jahr 2018 stark an [OR: 7,86; 95% KI: 1,97 - 40,57] und zudem war der Effekt mit einem p-Wert von 0,006 signifikant. Auch im Jahr 2019 ist die Chance deutlich erhöht [OR: 6,83; 95% KI: 1,99 - 32,08]. Außerdem ist der p-Wert 0,005. Im Jahr 2020 erreicht das Odds-Ratio ein Maximum von 17,87 [95% KI: 4,92 - 87,85], welches zudem einen p-Wert von <0,001 hat. Im Jahr danach, 2021, sinkt die Chance deutlich, ist jedoch trotzdem im Gegensatz zu 2015 gesteigert [OR: 4,3; 95% KI: 1,24 - 20,23]. Im letzten Jahr der Betrachtung, 2022, stieg die Chance wieder deutlich an [OR: 7,64; 95% KI: 2,06 - 37,76] und war mit einem p-Wert von 0,004 auch signifikant. Alle beschriebenen Ergebnisse wurden in Abbildung 4 zusätzlich mit Hilfe eines Forest-Plots visualisiert.

Zur Überprüfung der Modellgüte wurde zuerst der Likelihood-Ratio-Test durchgeführt. Dieser ergab eine signifikante Verbesserung des Modells gegenüber dem Nullmodell ($\chi^2= 95,6$; $df=22$, $P< 0,001$). Weiterhin wurde das Pseudo- R^2 nach Nagelkerke bestimmt. Dieses steht mit einem Wert von 0,33 für eine Varianzaufklärung des Modells von rund 33 %. Der Hosmer-Lemeshow Goodness of Fit-Test zeigte bei zehn zufällig gezogenen Stichproben ein $\chi^2 = 4,58$ bei $df=8$ und einem

$P=0,8$. Dies bedeute, dass die durch das Modell vorhergesagten Ereignisse nicht signifikant von den beobachteten abweichen. Dies spricht für die Güte des Modells.

Weiterhin wurden die Sensitivität und Spezifität des Modells bestimmt. Hierfür wurde zunächst ein Cut-off von 0,25 berechnet. Dadurch zeigte sich für die Sensitivität ein Wert von 80%, was bedeutet, dass von allen Proband*innen, die eine Systemtherapie erhalten haben, 80% durch das Modell korrekt identifiziert werden konnten. Die Spezifität von 63,5 % gibt an, dass von allen, die keine Systemtherapie erhalten haben, dieser Prozentsatz als korrekt negativ klassifiziert wurde. Darüber hinaus wurde mit Hilfe der ROC-Kurve eine AUC von 0,81 ermittelt, was zusätzlich für eine hohe Modellgüte spricht. Eine Abbildung der Kurve befindet sich in Anhang 5.

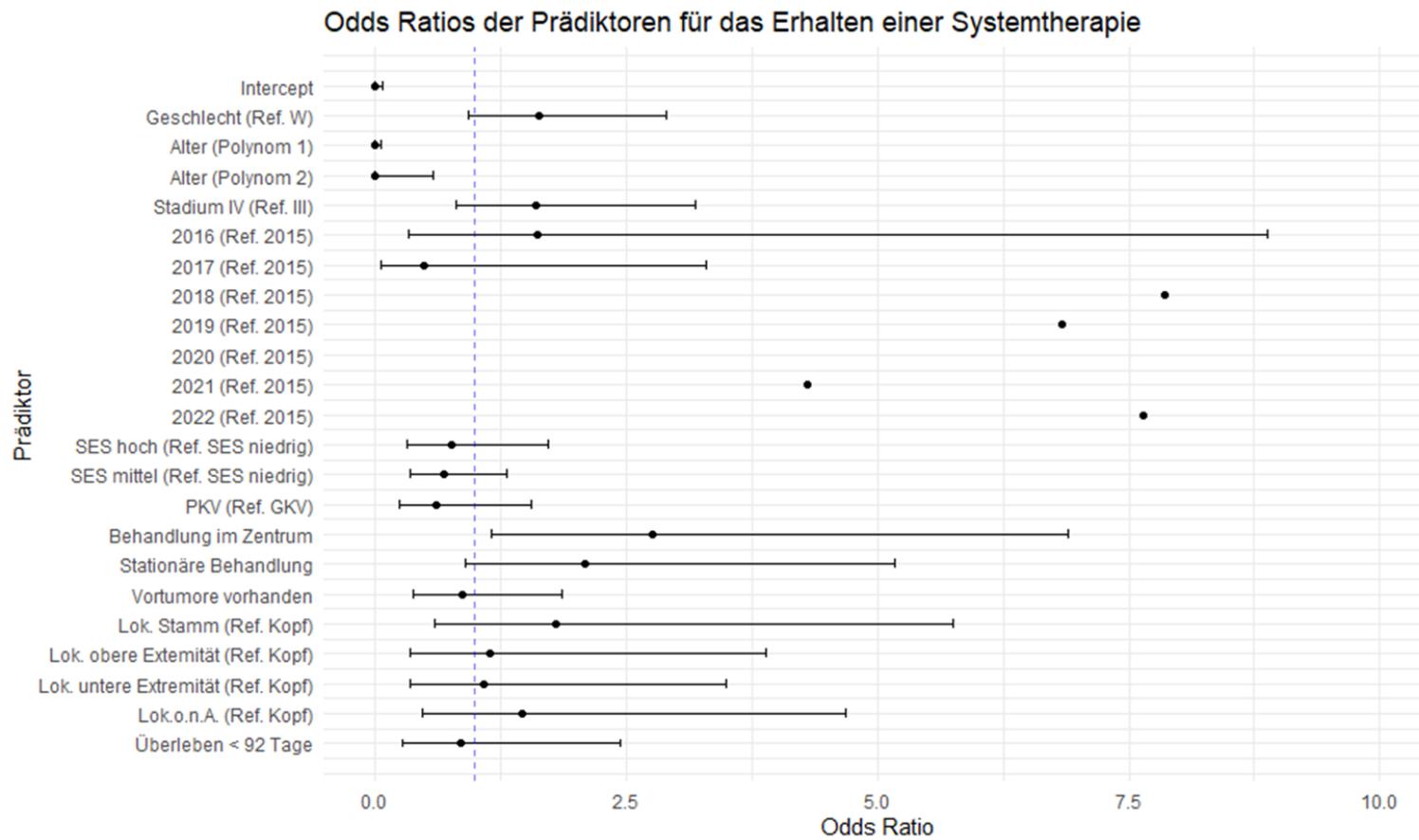


Abbildung 4: Grafische Darstellung der Odds-Ratios, eigene Darstellung (Datenquelle: HKR, 2024)

6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Einflussfaktoren für den Erhalt einer Systemtherapie beim fortgeschrittenen malignen Melanom zu betrachten. Dies geschah anhand von Hamburger Krebsregisterdaten, welche mit Hilfe einer logistischen Regression analysiert wurden. In diesem Abschnitt folgt eine Zusammenschau der Ergebnisse, welche anschließend bezugnehmend auf die vorhandene Literatur diskutiert werden. Abschließend werden die Limitationen dieser Untersuchung dargestellt.

6.1 Zusammenschau der Ergebnisse

Die Forschungsfrage dieser Arbeit lautet: *Welche Faktoren beeinflussen die Durchführung einer Systemtherapie bei Patient*innen mit malignem Melanom im Stadium III und IV in der Hamburger Wohnbevölkerung?*

Um diese Frage beantworten zu können, wurden Fälle des malignen Melanoms, die zwischen 2015 und 2022 im Hamburger Krebsregister dokumentiert wurden, untersucht. Durch die beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien konnte eine Stichprobe von 373 Fällen identifiziert werden. Mit Hilfe bereits vorhandener Literatur konnten folgende Prädiktoren für den Erhalt einer Systemtherapie identifiziert werden: Geschlecht, Diagnosealter, AJCC-Stadium, SES, Krankenkasse, Behandlung in einem Zentrum, stationäre Behandlung, vorbestehende Tumorerkrankungen, Tumorlokalisierung, Behandlungsjahr und das Überleben von weniger als 92 Tagen nach Diagnose.

Insgesamt haben 28,4 % (n=106) der Betroffenen eine Systemtherapie erhalten. Weiterhin zeigte sich, dass das Diagnosealter, die Behandlung in einem Zentrum und das Diagnosejahr im Modell einen signifikanten Einfluss auf den Erhalt einer Systemtherapie hatten. Die übrigen berücksichtigten Variablen hatten zwar keinen signifikanten Einfluss, können jedoch trotzdem Hinweise auf Problematiken in der Versorgung geben.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Diskussion der Ergebnisse erfolgt anhand der einzelnen Prädiktoren. Zuerst wird jedoch die Systemtherapie-Prävalenz in der Stichprobe betrachtet. Diese beträgt 28,4 %. Verglichen mit den bestehenden Studien, stellt sie sich als eher niedrig dar. So berichteten Conic und Kolleg*innen von einer Prävalenz von rund 28,9 % schon im Jahr 2014 (Conic et al., 2020) und in der Studie von Moyers et al. zeigte sich eine Prävalenz von 36 % für die Jahre 2013-2016 (Moyers et al., 2020). Die deutsche Studie von Lodde et al. berichtete eine Systemtherapieprävalenz von 76,9 %, welche deutlich über der hier festgestellten lag (Lodde et al., 2021). Weiterhin sind bei der Interpretation des Ergebnisses die Diagnosejahre zu betrachten. So nimmt die Anwendung von Systemtherapien während des betrachteten Zeitraums zu, was sich wiederum auf den hier gebildeten Gesamtwert auswirkt. Jedoch liegt im Jahr 2020 das Maximum mit einer Prävalenz von 55 % auch unterhalb dieses Wertes. Dies könnte allerdings mit dem Studiendesign von Lodde und Kolleginnen zusammenhängen, welches ausschließlich Melanom-Zentren betrachtete.

Die nächste betrachtete Variable ist die für das Geschlecht. Sie zeigte zwar keinen signifikanten Einfluss im Modell, jedoch lässt sich die Tendenz erkennen, dass Männer häufiger Systemtherapien erhalten, als Frauen. Dieses Phänomen ist in der Medizin bereits bekannt. In den betrachteten Studien konnte jedoch auch kein signifikanter Effekt gefunden werden. Zu beachten ist dies auch in Bezug auf die erhöhte Mortalität von Männern (2,2/100.000) im Gegensatz zu Frauen (0,8/100.000) (HKR, 2023) und dem Umstand, dass diese in der Stichprobe leicht überrepräsentiert waren (55 % Männer).

Die Variable für das Diagnosealter hatte einen signifikanten Einfluss auf den Erhalt einer Systemtherapie. Diesen Effekt fanden auch alle im Hintergrund betrachteten Studien. Besonders interessant ist jedoch die Betrachtung des Polynoms. Es scheint, dass sowohl Betroffene mit einem niedrigen Alter als auch Betroffene mit einem hohen Alter eine geringere Chance auf eine Systemtherapie haben. Dies könnte allerdings auch in der geringen Anzahl von entsprechenden Fällen in der Stichprobe begründet sein. Weiterhin weisen die großen

Konfidenzintervalle des Polynoms für eine gewisse Ungenauigkeit der Schätzung hin. Jedoch lässt sich der Effekt in Teilen auf die Praxis übertragen. So könnten ältere Betroffene schon viele Vorerkrankungen haben und deshalb eine Systemtherapie ablehnen. Jüngere könnten durch das Modell und die geringen Zahlen unterschätzt worden sein, worauf insbesondere das obere Konfidenzintervall in der Grafik hinweist.

Ein höheres Stadium zum Diagnosezeitpunkt weist im Modell auf eine gesteigerte Wahrscheinlichkeit für eine Systemtherapie hin, jedoch ohne einen signifikanten Einfluss. Dies ist auch in der Studie von Lodde et al. zu erkennen. Auch die Häufigkeiten in der bivariate Analyse weisen auf keine großen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hin. So erhielten 29 % der Betroffenen im Stadium III eine Systemtherapie, wohingegen im Stadium IV dieser Anteil bei 27 % lag. Auch die Behandlungsleitlinie empfiehlt für beide Stadien eine Systemtherapie, welche zu annähernd gleichen Teilen in den jeweiligen Stadien umgesetzt wurde (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020, 103,132).

Auch die kategoriale Variable zum SES zeigte keine signifikanten Einflüsse. Jedoch ist das Ergebnis, dass sowohl Patient*innen mit einem mittleren, als auch mit einem hohes SES, eine verminderte Wahrscheinlichkeit für eine Systemtherapie im Modell hatten, bemerkenswert. In der Studie von Moyers et al. zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. Auch hier konnte kein Effekt des Einkommens auf die Wahrscheinlichkeit einer Systemtherapie gefunden werden. Jedoch verhielten sich die Odds-Ratios gegenteilig. Hier schien ein höheres Einkommen die Odds für eine Systemtherapie zu steigern. Ob der hier gezeigte Zusammenhang zufällig ist oder sich mit einer größeren Stichprobe verstärken würde, bleibt offen. Zusätzlich wären Überlebensanalysen in Bezug auf den SES ein weiterer spannender Parameter, der hier einbezogen werden könnte, um den Effekt besser einschätzen zu können.

Eine private Krankenversicherung zeigte sich im Modell mit einer geringeren Chance für eine Systemtherapie gegenüber der gesetzlichen, allerdings ohne signifikanten Einfluss. Die Einordnung in die genannte Literatur ist schwierig, da diese überwiegend aus dem nordamerikanischen Raum stammt, in dem sich das

Krankenversicherungssystem deutlich vom deutschen unterscheidet. Die einzige deutsche Studie, hat diesen Prädiktor nicht berücksichtigt. Trotzdem ist dieser Effekt interessant, da er sich ähnlich wie der SES umgekehrt zu dem erwarteten Ergebnis verhält und Versicherte der privaten Krankenversicherung oftmals auch eher einem hohen SES zuzuordnen sind.

Die Behandlung in einem spezialisierten Zentrum ist in der Untersuchung positiv und signifikant mit dem Erhalt einer Systemtherapie assoziiert. Dieser Effekt lässt sich auch in den anderen Studien finden, die diese Verbindung untersucht haben (Conic et al., 2020; Moyers et al., 2020). Hieraus lässt sich schließen, dass eine Behandlung in einem spezialisierten Zentrum eher den Erhalt neuerer Therapien begünstigt. Außerdem könnte es darauf hinweisen, dass in diesen Zentren eine größere Varianz an Therapiemöglichkeiten zur Verfügung steht, was sich positiv auf das Überleben auswirken könnte. Weiterhin könnte auch eine Routine in der Behandlung höhergradiger Melanome bestehen, da Betroffene in fortgeschrittenen Stadien eher an diese Zentren verwiesen werden könnten.

Dagegen zeigte eine stationäre Behandlung keinen signifikanten Einfluss auf das Modell, obwohl das Odds-Ratio auch eher auf eine positive Assoziation hinweist. Weiterhin waren die Variablen Behandlung im Zentrum und stationäre Behandlung mit einem hohen Effekt ($\phi=0,51$) miteinander korreliert. Dies weist auf eine gewisse Überschneidung zwischen ihnen hin und so könnten Betroffene, die in einem Zentrum behandelt wurden, auch öfter stationär behandelt worden sein. Der Prädiktor zu vorbestehenden Krebserkrankungen zeigte keine signifikanten Ergebnisse, weist jedoch eher auf eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Systemtherapie hin. Hier könnten beispielsweise bereits schwer erkrankte Personen inkludiert worden sein, die aufgrund der Vorerkrankungen keine entsprechende Therapie mehr erhalten konnten oder wollten. Da die Variable für den Leistungszustand nach der univariaten Analyse ausgeschlossen werden musste, lässt sich diese Vermutung nicht weiter verifizieren.

Ähnlich verhält es sich mit der Variablen zum Überleben von unter 92 Tagen. Auch hier zeigte sich eine negative Assoziation ohne Signifikanz. Bei den hier berücksichtigten Personen könnte es sich um Betroffene mit einer sehr weit

fortgeschrittenen Erkrankung handeln, die infolgedessen keine Systemtherapie mehr erhalten. Ein weiterer Hinweis darauf könnte die Korrelation mit dem Stadium darstellen, die einen mittleren Effekt zeigte ($\varphi=0,35$). Weiterhin könnten diese Personen allerdings auch durch Zufall innerhalb dieses Zeitraums verstorben sein.

Die Variable zur Tumorlokalisation zeigte keine signifikanten Einflüsse auf das Modell. Es lässt sich feststellen, dass bei allen Lokalisationen (Stamm, obere und untere Extremität sowie o.n.A.) die Chance auf eine Systemtherapie höher war als bei der Referenz Lokalisation am Kopf. Auch die Studie von Conic und Kolleg*innen konnte in Bezug auf dieses Merkmal keine signifikanten Effekte finden (Conic et al., 2020). Somit lässt sich schließen, dass keine genannte Tumorlokalisation einen Nachteil in der Behandlung mit sich bringt.

Letztlich wird noch die Variable für das Diagnosejahr betrachtet. Diese zeigt einige relevante Ergebnisse. So hatten alle Jahre nach 2017 einen signifikanten Einfluss auf den Erhalt einer Systemtherapie, im Vergleich zu der Referenzkategorie 2015. Dies könnte zum einen am zeitlichen Verlauf der Zulassung der neuen Therapien liegen. Es nimmt einige Zeit in Anspruch, bis die Erkenntnisse auch in der breiten Praxis implementiert sind (Carroll et al., 2023). Daher wäre dieser Umstand eine gute Erklärung für die Zunahme der Wahrscheinlichkeit über die Zeit. Zum anderen könnte auch die Covid-19 Pandemie einen Einfluss auf den Erhalt von Systemtherapien darstellen (Toma et al., 2022). Im Jahr 2020 wurde eine auffällig kleine Anzahl von Melanomen im entsprechenden Stadium diagnostiziert ($n=44$). Dagegen wurden in den Jahren davor ($n=63$) und danach ($n=62$) deutlich mehr Diagnosen gestellt. Weiterhin ist der Anteil von Personen, die eine Systemtherapie erhalten haben, 2020 mit 55 % am höchsten, wohingegen 2019 der Anteil bei 37 % und 2021 der Anteil bei 31 % lag. Diese Hypothese lässt sich mit den hier vorliegenden Daten allerdings nur schwer überprüfen. Zudem stellen die großen Konfidenzintervalle der Odds-Ratios bei dieser Variable eine Ungenauigkeit dar. Sie könnten ein Hinweis darauf sein, dass weitere Daten für eine genauere Analyse benötigt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass einige relevante Prädiktoren für den

Erhalt einer Systemtherapie gefunden werden konnten, Dazu zählen das Diagnosealter, die Behandlung in einem Zentrum und das Behandlungsjahr. Jedoch weisen auch die nicht-signifikanten Variablen auf weitere mögliche Effekte hin.

Implikationen für die Behandlungspraxis könnten der Ausbau von spezialisierten Zentren sein, in denen evidenzbasierte Behandlungen gebündelt angeboten werden. So könnte auch die andauernde Verbreitung von akademischem Wissen in die Praxis verkürzt werden. Die Behandlungsqualität für die Betroffenen könnte gesteigert werden. Weiterhin sollte bei der Entscheidung für eine Systemtherapie das Alter besondere Beachtung finden. Etwaige Ausschlüsse von einer Therapie aufgrund eines bestimmten Alters sollten kritisch überprüft werden. Außerdem sollte die untersuchte Thematik in der Forschungspraxis weiterverfolgt werden, um mit Hilfe größerer Erhebungen genauere Ergebnisse erzielen zu können.

6.3 Limitationen

Auch diese Arbeit ist nicht frei von Limitationen, die mögliche Einschränkungen der Ergebnisse darstellen könnten. Jene werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

Eine mögliche Limitation stellt die Datengrundlage der Analyse dar. Es wurde sowohl die Datenvollständigkeit der Krebsregisterdaten als auch die Datenvalidität hoch bewertet, jedoch könnte es gerade in den ersten Jahren nach der Einführung des klinischen Krebsregisters noch zu Defiziten bei den Meldungen gekommen sein. Zudem könnten durch die eher geringe Fallzahl einige Effekte nicht ausreichend abgebildet worden sein. Dazu gehört zum einen das Diagnosealter, welches gerade in den Randbereichen geringe Fallzahlen aufwies. Weiterhin waren in den einzelnen Diagnosejahren eine eher kleine Anzahl von Diagnosen vorhanden. Damit lassen sich auch die großen Konfidenzintervalle dieses Prädiktors erklären. Insgesamt wäre es möglich, dass bei einer größeren Fallanzahl einige Effekte besser hätten beurteilt werden können und eventuell mehr signifikante Ergebnisse aufgetreten wären.

Weiterhin lässt sich ein Confounding nicht komplett ausschließen. Es wurde zwar

eine ausführliche Literaturrecherche zur Identifikation aller möglichen Prädiktoren durchgeführt, jedoch ist es möglich, dass weitere, nicht einbezogene Merkmale einen wichtigen Einfluss auf den Erhalt einer Systemtherapie haben. Außerdem wurde die Variable für den Leistungszustand nach ECOG aus der Analyse ausgeschlossen. Ähnliche Variablen zeigten sich in anderen Studien als wichtige Einflussfaktoren. Die hier berücksichtigten Variablen Vortumore und Überleben stellen diesen Zusammenhang nur bedingt dar.

Weiterhin ist zu beachten, dass nur Systemtherapien als diese bewertet wurden, wenn sie innerhalb von 92 Tagen nach Diagnose begannen. Haben Patient*innen erst zu einem späteren Zeitpunkt eine entsprechende Therapie erhalten, so wurde dieser Umstand nicht miteinbezogen.

Auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Regionen könnte eingeschränkt sein. Da die Daten auf die Hamburger Bevölkerung begrenzt sind, lassen sich die Ergebnisse in ländlichen Regionen eventuell nicht replizieren. Gerade in Bezug auf die drei vorhandenen Behandlungszentren ist die untersuchte Region wahrscheinlich nicht repräsentativ für andere Regionen Deutschlands. Umso wichtiger ist die vorsichtige Interpretation des hier gefundenen signifikanten Effekts. Eine Analyse mit deutschlandweiten Daten könnte zu einer Verbesserung der Einschätzung führen.

Überdies wurde in der Analyse die Patientensicht nicht miteinbezogen. Es wäre möglich, dass Betroffene zwar eine Systemtherapie angeboten bekamen, diese aber aus unterschiedlichen Gründen ablehnten. Dieser Faktor sollte bei einer nächsten Untersuchung miteinbezogen werden, da er einen wichtigen Faktor für das Nicht-Erhalten einer Systemtherapie spielen könnte.

Ergänzend stellt sich der Effekt des SES und der Krankenversicherung als ungewöhnlich dar. Eine erweiterte Analyse anhand von Überlebensraten könnte einen Hinweis darauf geben, ob diese Effekte sich auch in der Realität darstellen, oder ob sie zufällige Ergebnisse darstellen.

Neben den aufgezeigten Limitationen weist die Analyse aber auch einige Stärken auf. Dazu gehört die hohe Modellgüte, die durch entsprechende Tests verifiziert werden konnte. Dazu gehören das R^2 nach Nagelkerke, welches eine

Varianzaufklärung von rund 30 % angibt und eine die AUC von 0,81, welche auf eine hohe Modellgüte hinweist. Weiterhin ist die Stichprobengröße nach den Voraussetzungen für eine logistische Regressionsanalyse groß genug und wäre dadurch theoretisch in der Lage relevante Effekte darzustellen.

Zudem stellt diese Erhebung eine für den deutschsprachigen Raum seltene Analyse dar, welche mit der Modellierung des Alters durch ein Polynom einen Vorteil gegenüber der Darstellung in Gruppen der anderen Artikel aufweist.

7 Fazit

Mit Hilfe der hier vorgestellten Arbeit sollten Einflussfaktoren auf den Erhalt einer Systemtherapie bei fortgeschrittenen Melanomen dargestellt werden. Dies erfolgte anhand der Daten des Hamburgischen Krebsregisters. Nach einer sorgfältigen Literaturrecherche konnten einige Prädiktoren identifiziert werden und mittels einer logistischen Regressionsanalyse wurde ihr Einfluss auf das Outcome bestimmt. Dabei waren, insbesondere das Alter, die Behandlung in einem Zentrum und das Diagnosejahr entscheidend. Jedoch zeigten auch andere, nicht signifikante, Effekte wichtige Hinweise auf mögliche Determinanten.

Mögliche Implikationen dieser Ergebnisse könnten die Bündelung der Behandlungsressourcen in spezialisierten Zentren und die kritische Berücksichtigung des Diagnosealters sein.

Weiterhin ist die Entscheidungsfindung bei solch einschneidenden Entscheidungen nicht vollständig quantitativ zu erheben. Die Einbeziehung der Patient*innen-sicht wäre sicherlich eine interessante Ergänzung dieser Forschung. Zudem wäre die Untersuchung einer größeren Region oder der gesamten Bundesrepublik eine sinnvolle Erweiterung der Analyse.

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Denise Kann, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit eigenständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Alle wörtlich oder sinngemäß übernommenen Textstellen sowie alle entnommenen Grafiken, Tabellen und Datenbanken sind als solche gekennzeichnet und mit genauer Quellenangabe versehen.

Des Weiteren bestätige ich, dass ich keinerlei Künstliche Intelligenz, automatisierte Textgenerierungssysteme oder ähnliche Technologien zur Erstellung dieser Arbeit verwendet habe.

A solid black rectangular box used to redact the signature of the author.

Hamburg, 19.03.2024

8 Literaturverzeichnis

- Behnke, J. (2015). *Logistische Regressionsanalyse*. Springer Fachmedien Wiesbaden. <https://doi.org/10.1007/978-3-658-05082-5>
- BfArM. (2020). *Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie: 3. Ausgabe, Zweite Revision 2019*. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/klassifikationen/icd-o-3/revision2019/icdo3rev2-2019referenzfassung-pdf_zip.html?nn=841246&cms_dlConfirm=true&cms_called-FromDoc=841246
- BfArM. (2024). *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification: 10. Revision, Version 2024*. <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2024/index.htm>
- Bortz, J. & Schuster, C. (2010). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler (7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage)*. Springer-Lehrbuch. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10448295> <https://doi.org/10.1007/978-3-642-12770-0>
- Carroll, C. E., Landrum, M. B., Wright, A. A. & Keating, N. L. (2023). Adoption of Innovative Therapies Across Oncology Practices-Evidence From Immunotherapy. *JAMA oncology*, 9(3), 324–333. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.6296>
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*, 40(5), 373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Cohen, J. (1992). A Power Primer. *Psychological bulletin*, 112(1), 155–159. <https://doi.org/10.1037//0033-2909.112.1.155>
- Conic, R. R. Z., Knackstedt, R., Sussman, T. A., Rambhia, S., Damiani, G., Funchain, P., Ko, J. & Gastman, B. R. (2020). Utilization and impact of immunotherapy in stage IV melanoma using the National Cancer Database.

Melanoma research, 30(4), 376–385.

<https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000672>

- Deyo, R. A., Cherkin, D. C. & Ciol, M. A. (1992). Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *Journal of clinical epidemiology*, 45(6), 613–619. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90133-8](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90133-8)
- Döring, N. & Bortz, J. (2016). *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften*. Springer Berlin Heidelberg.
<https://doi.org/10.1007/978-3-642-41089-5>
- Dowle, M. & Srinivasan, A. (2023). *data.table: Extension of `data.frame` : R package version 1.14.8*. <https://CRAN.R-project.org/package=data.table>
- Elm, E. von, Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C. & Vandenbroucke, J. P. (2007). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS medicine*, 4(10), e296. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040296>
- Field, A., Miles, J. & Field, Z. (2012). *Discovering statistics using R*. Sage.
- Fitzpatrick, T. B. (1988). The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I Through VI. *Archives of Dermatology*, 124(6), 869–871.
<https://doi.org/10.1001/archderm.1988.01670060015008>
- Friedrich, S. & Kraywinkel, K. (2018). Faktenblatt: Epidemiologie des malignen Melanoms in Deutschland. *Der Onkologe*, 24(6), 447–452.
<https://doi.org/10.1007/s00761-018-0384-1>
- Gale, R. P. (2022). *Systemische Krebstherapie*. MSD Manual. <https://www.msdmannuals.com/de-de/profi/h%C3%A4matologie-und-onkologie/prinzipien-der-onkologischen-therapie/systemische-krebstherapie>
- Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V., Ross, M. I., Lazar, A. J., Faries, M. B., Kirkwood, J. M., McArthur, G. A., Haydu, L. E., Eggermont, A. M. M., Flaherty, K. T., Balch, C. M. & Thompson, J. F. (2017). Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint

- Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(6), 472–492. <https://doi.org/10.3322/caac.21409>
- Hamm, H. (2017). Grundlagen. In M. Goebeler & H. Hamm (Hrsg.), *Basiswissen Dermatologie* (S. 3–16). Springer Berlin Heidelberg.
- Harrell, F. E. (2015). *Regression Modeling Strategies*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-19425-7>
- Heinzerling, L., Hartmann, A. & Hund, M. (2019). *Medikamentöse Tumorthherapie in der Dermato-Onkologie*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-58012-7>
- Hentschel, S. & Klinkhammer-Schalke, M. (2019). Krebsregistrierung in Deutschland. In C. Stegmaier, S. Hentschel, F. Hofstädter, A. Katalinic, A. Tillack & M. Klinkhammer-Schalke (Hrsg.), *Das Manual der Krebsregistrierung* (S. 1–7). W. Zuckschwerdt Verlag.
- HKR. (2023). *Wohnortbezogener interaktiver Bericht des Hamburgischen Krebsregisters: Überblick Hamburg 2020 - Malignes Melanom der Haut (ICD-10 C43)*. Hamburgisches Krebsregister. <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/diagnoses/overview>
- HKR. (2024). *Interaktiver Bericht Hamburgisches Krebsregister*. <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/general/intro>
- Kalisch, M. & Meier, L. (2021). *Logistische Regression: Eine anwendungsorientierte Einführung mit R*. Springer eBook Collection. Springer Spektrum. <https://doi.org/10.1007/978-3-658-34225-8>
- Krieter, M., Schultz, E. & Debus, D. (2019). Das maligne Melanom: Von der Diagnosestellung bis zur Nachsorge. *MMW Fortschritte der Medizin*, 10(161), 42–50.
- Leitlinienprogramm Onkologie. (2020). *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/024OL*. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>

- Lodde, G., Forschner, A., Hassel, J., Wulfken, L. M., Meier, F., Mohr, P., Kähler, K., Schilling, B., Loquai, C., Berking, C., Hüning, S., Schatton, K., Gebhardt, C., Eckardt, J., Gutzmer, R., Reinhardt, L., Glutsch, V., Nikfarjam, U., Erdmann, M., . . . Livingstone, E [Elisabeth] (2021). Factors Influencing the Adjuvant Therapy Decision: Results of a Real-World Multicenter Data Analysis of 904 Melanoma Patients. *Cancers*, 13(10).
<https://doi.org/10.3390/cancers13102319>
- Longo, C., Pampena, R., Lallas, A., Kyrgidis, A., Stratigos, A., Peris, K., Garbe, C. & Pellacani, G. (2020). Adjuvant therapy for cutaneous melanoma: a systematic review and network meta-analysis of new therapies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 34(5), 956–966.
<https://doi.org/10.1111/jdv.16074>
- Manderscheid, K. (2017). *Sozialwissenschaftliche Datenanalyse mit R*. Springer Fachmedien Wiesbaden. <https://doi.org/10.1007/978-3-658-15902-3>
- Mattauch, V., Holzmann, M., Katalinic, A., Niepmann, D. & Schneider, C. (2019). Qualitätssicherung in Krebsregistern. In C. Stegmaier, S. Hentschel, F. Hofstädter, A. Katalinic, A. Tillack & M. Klinkhammer-Schalke (Hrsg.), *Das Manual der Krebsregistrierung* (S. 99–111). W. Zuckschwerdt Verlag.
- Moyers, J. T., Patel, A., Shih, W. & Nagaraj, G. (2020). Association of Sociodemographic Factors With Immunotherapy Receipt for Metastatic Melanoma in the US. *JAMA network open*, 3(9), e2015656. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15656>
- Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T. & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*, 5(6), 649–655.
- Plötz, S., Hein, R. & Ring, J. (2012). *Häufige Hauttumoren in der Praxis*. Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-24702-6>
- Posit Team. (2023). *RStudio: Integrated Development Environment for R*. Posit Software, PBC, Boston, MA. <http://www.posit.co/>

- Pritzkuleit, R., Eisemann, N., Engel, J., Hermann, S., Nennecke, A. & Spix, C. (2019). Statistische Methoden für Krebsregisterdaten. In C. Stegmaier, S. Hentschel, F. Hofstädter, A. Katalinic, A. Tillack & M. Klinkhamerschälke (Hrsg.), *Das Manual der Krebsregistrierung* (S. 112–137). W. Zuckschwerdt Verlag.
- Pritzkuleit, R., Eisemann, N., Schumann, L. & Katalinic, A. (2023). Faktenblatt: Epidemiologie des malignen Melanoms der Haut in Deutschland. *Die Onkologie*, 29(8), 660–664. <https://doi.org/10.1007/s00761-023-01367-0>
- R Core Team. (2022). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>
- Rassner, G. (2009). *Dermatologie: Lehrbuch und Atlas* (9. Aufl.). Elsevier, Urban & Fischer. <https://doi.org/10.1016/B978-3-437-42763-3.X5001-0>
- Riedmiller-Schraven, A.-L. & Hamm, H. (2017). Nävi und benigne Hauttumoren. In M. Goebeler & H. Hamm (Hrsg.), *Basiswissen Dermatologie* (S. 211–228). Springer Berlin Heidelberg.
- Riedmiller-Schraven, A.-L., Hamm, H. & Goebeler, M. (2017). Maligne Hauttumoren. In M. Goebeler & H. Hamm (Hrsg.), *Basiswissen Dermatologie* (S. 229–252). Springer Berlin Heidelberg.
- RKI. (2023). *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. Robert Koch-Institut. <https://doi.org/10.25646/11357>
- Schendera, C. F. G. (2014). *Regressionsanalyse mit SPSS* (2., korrigierte und aktualisierte Auflage). De Gruyter Studium. De Gruyter Oldenbourg. <https://www.degruyter.com/isbn/9783110362527>
<https://doi.org/10.1524/9783110362527>
- Sozialbehörde Hamburg. (2022). *Faktenblatt: Regionalisierung in Hamburg*. <https://www.hamburg.de/faktenblaetter/15944240/faktenblatt-regionalisierung/>
- Toma, A.-O., Prodan, M., Reddyreddy, A. R., Seclaman, E., Crainiceanu, Z., Bloanca, V., Bratosin, F., Dumitru, C., Pilut, C. N., Alambaram, S., Vasamsetti, N. G., Decean, L. & Pricop, M. (2022). The Epidemiology of Malignant

- Melanoma during the First Two Years of the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*, 20(1). <https://doi.org/10.3390/ijerph20010305>
- Wickham, H., François, R., Henry, L., Müller, K. & Vaughan, D. (2023). *dplyr: A Grammar of Data Manipulation: R package version 1.1.0*. <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>
- Wittekind, C. (Hrsg.). (2020). *TNM - Klassifikation maligner Tumoren: Herausgegeben von Christian Wittekind ; UICC Global Cancer Control* (8. Auflage, korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <http://www.wiley-vch.de/publish/dt/books/ISBN978-3-527-34772-8/>
- Yoshida, K. & Bartel, A. (2022). *tableone: Create 'Table 1' to Describe Baseline Characteristics with or without Propensity Score Weights: R package version 0.13.2*. <https://CRAN.R-project.org/package=tableone>
- Zaremba, A., Zimmer, L [L.], Griewank, K. G., Ugurel, S [S.], Roesch, A [A.], Schandendorf, D [D.] & Livingstone, E [E.] (2020). Immuntherapie beim malignen Melanom [Immunotherapy for malignant melanoma]. *Der Internist*, 61(7), 669–675. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00812-1>
- Zeißig, S. & Nennecke, A. (2019). Erhebungsumfang, Dokumentationsstandards, Vereinbarungen zu ausgewählten Themen: Vereinbarungen zu ausgewählten Themen. In C. Stegmaier, S. Hentschel, F. Hofstädter, A. Katalinic, A. Tillack & M. Klinkhammer-Schalke (Hrsg.), *Das Manual der Krebsregistrierung* (S. 38–41). W. Zuckschwerdt Verlag.
- Zhao, Z., Wang, S. & Barber, B. L. (2014). Treatment patterns in patients with metastatic melanoma: a retrospective analysis. *Journal of skin cancer*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1155/2014/371326>
- Zink, C. & Pschyrembel, W. (Hrsg.). (2022). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch: Mit klinischen Syndromen und Nomina anatomica* (256., neu bearbeitete Auflage. Reprint 2020). De Gruyter. <https://www.degruyter.com/isbn/9783112328545> <https://doi.org/10.1515/9783112328545>

Anhang

Anhang 1: Variablenübersicht

Tabelle 10: Übersicht aller genutzten Variablen, eigene Darstellung

Variable	Ausprägungen	Datenniveau
Alter	Alter in Jahren	metrisch
Geschlecht	männlich, weiblich	nominal, binär
SES	niedrig, mittel, hoch	kategorial
Krankenkasse	GKV, PKV	nominal, binär
Behandlung im Zentrum	ja, nein	nominal, binär
Lokalisation	Kopf, Stamm, untere Extremität, obere Extremität, o.n.A.	nominal
Stadium	III, IV	nominal, binär
Vortumore	ja, nein	nominal, binär
Stationäre Behandlung	ja, nein	nominal, binär
Leistungszustand nach ECOG	0, 1, >1	kategorial
Diagnosejahr	Jahr	kategorial
Überleben < 92 Tage	ja, nein	nominal, binär
Systemtherapie	ja, nein	nominal, binär

Anhang 2: STROBE-Checkliste

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

	Item No	Recommendation	Performed
Title and Abstract	1	(a) Indicate the study’s design with a commonly used term in the title or the abstract	S. 1
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	S. 1
Introduction			
Back-ground/ rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	S. 2
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	S. 2
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	S. 21
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	S. 22-26
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	S. 22-24
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	S. 25-29
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	S. 25-29
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	/
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	S. 37

Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	S. 25-29
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	S. 29-36
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	S. 30-33
		(c) Explain how missing data were addressed	S. 30
		(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	/
		(e) Describe any sensitivity analyses	/
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	S. 35-36
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	S. 35-36
		(c) Consider use of a flow diagram	S. 36
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	S. 39-40
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	S. 39/40
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures	S. 36
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	S. 44
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	/

		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	/
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	/
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	S. 50
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	S. 55-57
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	S. 51-55
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	S. 56
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	/

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

Anhang 3: Histogramm Diagnosealter

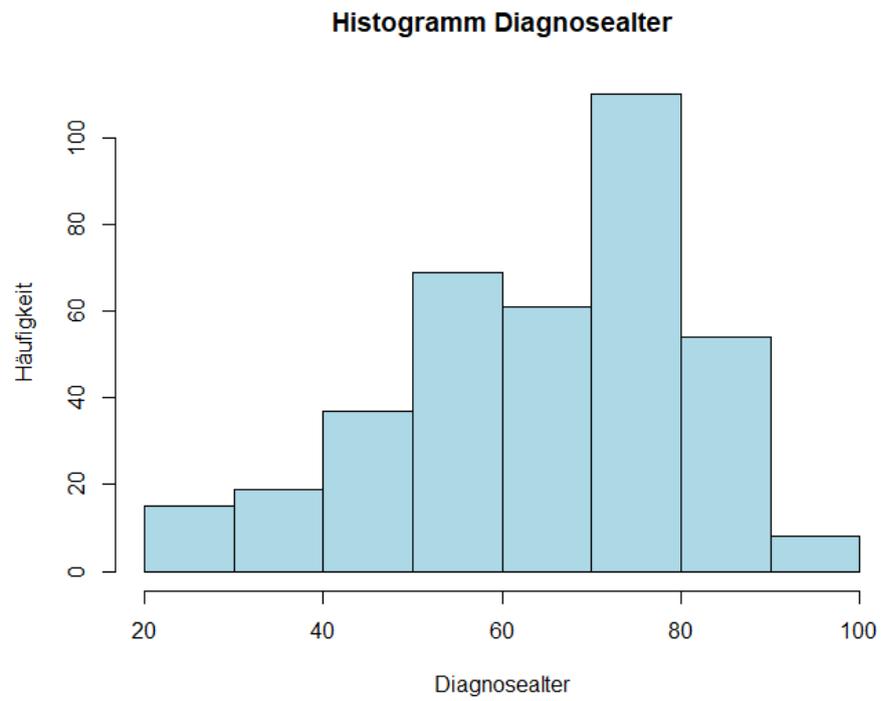


Abbildung 5: Histogramm des Diagnosealters, eigene Darstellung nach eigener Berechnung, (Datenquelle: HKR, 2024)

Anhang 4: Prüfung auf Multikollinearität

Tabelle 11: Übersicht der Variations-Inflations-Faktoren, eigene Darstellung nach eigener Berechnung, (Datenquelle: HKR, 2024)

Variable	GVIF	Df
Geschlecht	1,13	1
Alter (Polynom 2)	1,23	2
Stadium	1,56	1
Diagnosejahr	1,57	7
SES	1,25	2
Krankenkasse	1,16	1
Behandlung im Zentrum	1,55	1
Stationäre Behandlung	1,46	1
Vortumore	1,12	1
Tumorlokalisation	1,63	4
Überleben < 92 Tage	1,27	1

Anhang 5: ROC-Kurve

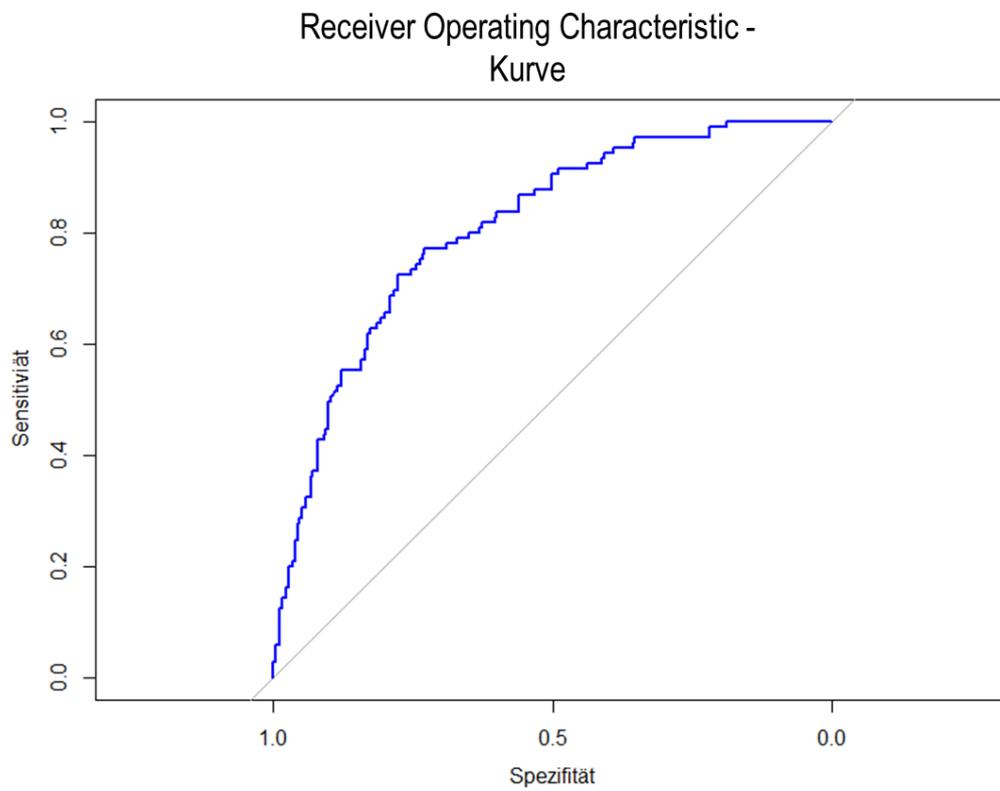


Abbildung 6: Receiver Operating Characteristic-Kurve, eigene Darstellung nach eigener Berechnung, (Datenquelle: HKR, 2024)