

Forschungsvorhaben

„Durch UV-Strahlung induzierte bösartige Hauttumoren - Erarbeitung und Evaluation von versicherungsrechtlich relevanten Abgrenzungskriterien beruflicher gegenüber nicht beruflicher Verursachung;

Teil 2: Fall-Kontroll-Studie zum Zusammenhang arbeitsbedingter und nicht arbeitsbedingter Exposition gegenüber UV-Strahlung und Hautkrebs bei A) Plattenepithelkarzinomen und B) Basalzellkarzinomen (FB 181)“

Kurztitel: „Berufliche und außerberufliche UV-Strahlung und Hautkrebs“

Projektlaufzeit: 01.01.2013 bis 31.12.2015

Abschlussbericht

Autoren:

Schmitt J^{1,2}, Haufe E^{1,2}, Trautmann F², Allam JP³, Bachmann K⁴, Bauer A⁵, Bieber T³, Bonness S⁶, Brans R⁷, Brecht B², Brüning T⁸, Bruhn I⁵, Drexler H⁹, Dugas-Breit S¹⁰, Elsner P¹¹, Fartasch M⁸, Gina M¹¹, Grabbe S¹², Grobe W³, John SM⁷, Knuschke P¹³, Küster D^{1,2}, Lang B¹², Letzel S¹⁴, Ruppert L⁴, Schulze HJ¹⁰, Seidler A¹, Stange T², Stephan V², Thielitz A⁶, Weistenhöfer W⁹, Westerhausen S¹⁵, Wittlich M¹⁵, Zimmermann E⁴, Diepgen TL⁴

¹ Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin, Medizinische Fakultät der TU Dresden

² Zentrum für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum Dresden

³ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Bonn

⁴ Institut für Klinische Sozialmedizin, Universität Heidelberg

⁵ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Dresden

⁶ Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück, Standort BG Klinikum Hamburg, Hamburg

⁷ Fachgebiet Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitstheorie, Universität Osnabrück und Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück, Osnabrück

⁸ Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV, Ruhr-Universität Bochum (IPA)

⁹ Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Universität Erlangen-Nürnberg

¹⁰ Abteilung Dermatologie, dermatologische Strahlentherapie und Dermatohistopathologie, Fachklinik Hornheide

¹¹ Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Jena

¹² Hautklinik und Poliklinik, Universität Mainz

¹³ Bereich Experimentelle Photobiologie, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Dresden

¹⁴ Institut für Arbeits- und Sozialmedizin, Universität Mainz

¹⁵ Referat Strahlung, Institut für Arbeitsschutz der DGUV, Sankt Augustin

Inhaltsverzeichnis

1	Kurzfassung	1
2	Summary	3
3	Studienhintergrund	5
4	Hypothesen und Outcomes.....	7
5	Studiendesign	9
6	Organisatorische Rahmenbedingungen	10
6.1	Studienkoordination/Datenverarbeitungs- und Auswertestellen	10
6.2	Beteiligte Einrichtungen.....	10
6.3	Zeitplan und Arbeitspakete.....	11
6.4	Rechtliche Rahmenbedingungen	15
6.4.1	Datenschutz.....	15
6.4.2	Datenaufbewahrungsfristen	16
6.4.3	Publikationen	16
7	Datenmanagement.....	17
7.1	Datenhaltung und Dokumentation	18
7.2	Datenbankmanagement und Statistik-Software.....	18
7.3	Interne Qualitätssicherung.....	18
7.3.1	Schulung der Studienärzt/innen und der Mitarbeiter/innen der UVTn.....	19
7.3.2	Monitoring	22
7.3.3	Validierung der außerberuflichen UV-Exposition	22
7.3.4	Plausibilitätskontrollen.....	25
7.4	Umgang mit fehlenden Werten und Ausreißern	25
7.4.1	Fehlende Werte.....	25
7.4.2	Ausreißer	25
8	Material und Methoden	26

8.1	Auswertekollektiv.....	26
8.1.1	Gewinnung von Fällen.....	27
8.1.2	Gewinnung von Kontrollpersonen	28
8.1.3	Dokumentation der Rekrutierung und der ein- und ausgeschlossenen Studienteilnehmer/ innen.....	29
8.1.4	Rekrutierung für die Validierungsstudie	34
8.1.5	Teilnehmer/innen der Messkampagne der DGUV	35
8.1.6	Propensity Score Matching	36
8.2	Instrumente zur Bewertung der Lichtschädigung der Haut.....	39
8.3	Berechnung der Strahlenexpositionswerte, Definition der Variablen	39
8.3.1	Außerberufliche UV-Strahlenexposition	40
8.3.2	Umgang mit fehlenden Werten in der Erfassung der außerberuflichen UV-Exposition.....	44
8.3.3	Berufliche UV-Strahlenexposition (natürliche UV-Strahlung), Berechnung nach Wittlich .	45
8.3.4	Umgang mit fehlenden Werten in der Ermittlung der beruflichen UV-Exposition nach Wittlich.....	49
8.3.5	Berufliche UV-Strahlenexposition (natürliche UV-Strahlung), Berechnung nach Erlanger Anamneseauxilium.....	49
8.3.6	Berufliche UV-Strahlenexposition (künstliche UV-Strahlung).....	51
8.4	Plausibilitätskontrollen.....	51
8.5	Validierungsstudie.....	53
8.6	Durchführung der Messkampagne der DGUV	54
8.7	Mathematische und statistische Methodik	56
8.7.1	Deskriptive Statistik.....	56
8.7.2	Überprüfung von Effektmodifikation.....	56
8.7.3	Ermittlung und Überprüfung von Confounding	56
8.7.4	Überprüfung der Hypothesen zu UV-Strahlung und Erkrankungsrisiko	59
8.7.5	Überprüfung von Validität, Reliabilität und Praktikabilität der eingesetzten	

	Messinstrumente	63
8.7.6	Sensitivitätsanalysen	65
9	Ergebnisse	67
9.1	Externe Validierung der außerberuflichen UV-Exposition	67
9.2	Ergebnisse der deskriptiven Analysen	70
9.2.1	Beschreibung der ursprünglichen Studiengruppen	70
9.2.2	Beschreibung der Studiengruppen unter Berücksichtigung von Mehrfachdiagnosen nach Propensity Score Matching	86
9.3	Effektmodifikation und Confounding.....	105
9.4	Hypothesenprüfung UV-Strahlung und Erkrankungsrisiko	106
9.4.1	Risikoverdopplung Gesamtstrahlenexposition	107
9.4.2	Risikoverdopplung berufliche UV-Exposition.....	109
9.4.3	Berufliche Tätigkeiten mit erhöhtem Risiko für PEK/AK III/MB bzw. BZK.....	114
9.4.4	Dosis-Wirkungsbeziehung UV-Exposition und Erkrankungsrisiko	120
9.4.5	Dosis-Wirkungsbeziehung – Ursprung und Art der UV-Exposition	132
9.4.6	Dosis-Wirkungsbeziehung – Muster der UV-Exposition	137
9.4.7	Schätzung populationsbasierter attributabler Risiken für ausgewählte Parameter.....	147
9.5	Überprüfung der Validität, Reliabilität und Praktikabilität der eingesetzten Messinstrumente.....	149
9.5.1	UV-Exposition und Lichtschaden/Hautalterung.....	149
9.5.2	Lichtschaden/Hautalterung und Erkrankungsrisiko	151
9.5.3	Validierung der Erhebungsinstrumente	153
9.5.4	Praktikabilität der eingesetzten Messinstrumente	158
9.5.5	Ergebnisse der Messkampagne der DGUV.....	161
9.6	Sensitivitätsanalysen	169
10	Vorhabensrelevante Ergebnisse und Veröffentlichungen von nicht beteiligten Forschungsstellen.....	202

11	Diskussion und Schlussfolgerungen	205
11.1	Ausgangssituation vor FB 181: Berufsbedingter Hautkrebs und UV-Strahlung.....	205
11.2	Diskussion der Hauptergebnisse der vorliegenden Studie FB 181	208
11.2.1	Ergebnisse für das Plattenepithelkarzinom	208
11.2.2	Ergebnisse für das Basalzellkarzinom	211
11.2.3	Ergebnisse der Messkampagne der DGUV.....	213
11.2.4	Validität, Reliabilität und Praktikabilität der Erfassungsinstrumente	214
11.2.5	Zusammenfassung der Studienergebnisse anhand der aufgestellten Hypothesen	217
11.3	Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	219
11.4	Methodenkritik	223
11.5	Schlussfolgerungen	225
11.6	Weiterer Forschungsbedarf	227
12	Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan	229
13	Literatur.....	231
14	Verzeichnisse.....	235
14.1	Abkürzungen	235
14.2	Abbildungen	237
14.3	Tabellen.....	241

1 Kurzfassung

Natürliche UV-Strahlung gilt als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von kutanen Plattenepithelkarzinomen (PEK) und Basalzellkarzinomen (BZK). Nicht abschließend untersucht ist bisher jedoch die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen UV-Exposition und Erkrankungsrisiko für beide Entitäten sowie die Relevanz beruflicher UV-Exposition für die Entstehung von Basalzellkarzinomen.

Primäres Ziel des Forschungsvorhabens FB 181 war die Abschätzung des Risikos von UV-Exposition auf die Entstehung spontaner Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome der Haut. Darüber hinaus sollten die im Forschungsprojekt FB 170 entwickelten Instrumente zur Quantifizierung der Lichtschädigung sowie der individuellen beruflichen und außerberuflichen UV-Exposition validiert und bezüglich ihrer Praktikabilität untersucht werden.

Dazu wurden anhand einer methodisch anspruchsvollen, bevölkerungsbasierten, multizentrischen Fall-Kontroll-Studie mit zwei Fallgruppen (inzidente spontane Plattenepithelkarzinome; inzidente spontane Basalzellkarzinome) und einer Kontrollgruppe Risikofaktoren für die Entstehung spontaner Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome unter besonderer Berücksichtigung beruflicher und außerberuflicher UV-Exposition ermittelt. Zur Sicherstellung einer Balancierung von Alter und Geschlecht zwischen den Fallgruppen und der Kontrollgruppe wurde ein Propensity Score Matching vorgenommen. Die Analyse des Zusammenhangs von UV-Exposition und Erkrankungsrisiko erfolgte jeweils unter Berücksichtigung bekannter Einflussfaktoren wie positiver Familienanamnese, Hauttyp, Immunsuppression, Alter und Geschlecht.

Insgesamt wurden 626 Personen mit Plattenepithelkarzinom/Aktinischen Keratosen Grad III oder Morbus Bowen, 739 Personen mit Basalzellkarzinom sowie 996 Kontrollen rekrutiert und untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass Personen mit hoher Gesamtexposition gegenüber UV-Strahlung im Vergleich zu Personen mit durchschnittlicher Gesamtexposition ein signifikant höheres Risiko haben, an einem Plattenepithelkarzinom der Haut zu erkranken (Odds Ratio (OR) = 1,7; 95 %-Konfidenzintervall 1,0-2,8). Für Personen mit Basalzellkarzinom ließ sich dieser Zusammenhang nicht statistisch signifikant belegen, aber ein klarer Trend nachweisen (OR = 1,5; 95 %-Konfidenzintervall 0,9-2,2).

Dagegen konnte sowohl für das PEK als auch für das BZK nachgewiesen werden, dass Personen mit hoher beruflicher Exposition gegenüber natürlicher UV-Strahlung ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen. Personen mit hoher beruflicher UV-Strahlung hatten im Vergleich zu Personen mit mittlerer beruflicher Exposition ein mehr als doppelt so hohes Risiko, an einem PEK zu erkranken (OR = 2,4; 95 %-Konfidenzintervall 1,5-4,0) und ein etwa doppelt so hohes Risiko, an einem BZK zu erkranken (OR = 2,0; 95 %-Konfidenzintervall 1,2-3,2) als Personen mit mittlerer beruflicher Exposition gegenüber natürlicher

UV-Strahlung. Berufsgruppen mit besonders hohem Erkrankungsrisiko waren für beide Tumorentitäten Berufe in den Bereichen Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter, Bau-Außengewerbe und Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer (mit Außenbeschäftigung).

Ein gegenüber früheren Studien weiteres wesentliches neues Ergebnis ist der Nachweis von positiven Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen kumulativer Gesamtexposition gegenüber natürlicher UV-Strahlung und dem Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom oder einem Basalzellkarzinom der Haut zu erkranken. Diese positiven Dosis-Wirkungsbeziehungen sind sowohl bei PEK als auch bei BZK nicht unabhängig von dem Ursprung (beruflich/außerberuflich) der UV-Exposition. Für die im Rahmen der Studie ermittelte außerberufliche natürliche UV-Exposition ließ sich keine klare Dosis-Wirkungsbeziehung zum Erkrankungsrisiko zeigen. Dagegen konnten für die Dosis-Wirkungsbeziehungen zur beruflichen UV-Exposition Verdopplungsdosen sowohl für das Plattenepithelkarzinom (6.348 SED) als auch für das Basalzellkarzinom (7.945 SED) ermittelt werden. Eine mögliche Modifikation durch den Hauttyp wurde nicht untersucht. Dies bleibt weiterführenden Analysen vorbehalten. Für die Art der UV-Exposition (natürlich/künstlich) ließ sich sowohl bei PEK als auch beim BZK eine Assoziation derart zeigen, dass Solarienbesuche das Erkrankungsrisiko erhöhen. Die Analysen zeigten des Weiteren, dass sich die im Forschungsprojekt FB 170 entwickelten Instrumente zur Quantifizierung der Lichtschädigung sowie der individuellen beruflichen und außerberuflichen UV-Exposition auch in der Feldstudie bei Nutzung durch nicht an der Instrumentenentwicklung beteiligte Untersucher als ausreichend valide, reliabel und praktikabel erweisen. Sie setzen jedoch eine Schulung des medizinischen Personals voraus.

Die erhobenen Studiendaten zeichnen sich sowohl durch ihre Repräsentativität bezüglich ausgewählter Parameter als auch durch mittels Monitoring, elektronischer Datenerfassung und sorgfältiger Plausibilitätskontrollen gesicherte hohe Qualität aus.

Mit dem Abschluss des Forschungsprojektes FB 181 liegen insgesamt Ergebnisse vor, die wesentliche neue Ansatzpunkte für die Diskussion der Rolle der beruflichen und nichtberuflichen UV-Exposition bei der Entstehung von nicht-melanozytärem Hautkrebs liefern.

2 Summary

Solar ultraviolet radiation is an important risk factor for cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) and basal cell carcinoma (BCC). Dose-response relationships between cumulative UV exposure and risk for both entities as well as the role of occupational UV exposure in the development of BCC has not yet been conclusively investigated.

The primary objective of the research project FB 181 was the risk assessment of SCC and BCC of the skin with respect to natural UV exposure. Furthermore, instruments for the quantification of light damage (“Lichtschaden”) of the skin as well as instruments for assessment of the individual occupational and non-occupational UV exposure, which have been developed within the research project FB 170, were validated and reviewed for practicability.

A methodologically demanding, population-based and multicenter case-control study with two case groups (incident spontaneous squamous cell carcinoma; incident spontaneous basal cell carcinoma) and a control group was conducted to investigate the role of solar radiation in the development of SCC and BCC with particular focus on occupational and non-occupational UV exposure. A propensity score matching was conducted to ensure balanced proportions of age and sex within case and control groups. Potential risk factors such as positive family anamnesis, skin type, immunosuppression, age and sex were taken into account in the analyses on the association of UV exposure and skin cancer risk.

In total, 626 persons with SCC/actinic keratosis grade III or Bowen’s disease, 739 persons with BCC and 996 controls were recruited and examined. Persons with high lifetime UV exposure levels (≥ 90 . percentile) were at significantly higher risk of SCC (Odds Ratio (OR) = 1.7, 95 %-confidence interval: 1.0-2.8) in comparison to persons with medium lifetime UV exposure levels (40.-60. percentile). For BCC this association was not significant (OR = 1.5, 95 %-confidence interval: 0.9-2.2).

However, high occupational UV exposure was associated with a considerably increased risk for both, BCC and SCC. In persons with high occupational UV exposure (≥ 90 . percentile) risk for SCC was at least doubled (OR = 2.4, 95 %-confidence interval: 1.5-4.0) and almost doubled for BCC (OR = 2.0, 95 %-confidence interval: 1.2-3.2) in comparison to persons with medium occupational UV exposure (40./44.-60. percentile). Farmers, outdoor construction workers as well as outdoor locksmiths, installers and pipe constructors yielded an especially high risk for both entities of non-melanoma skin cancer.

One novel result with respect to former research in that field was the demonstration of positive dose-response relationships between cumulative natural UV exposure and risk for incident SCC and BCC. For both, SCC and BCC these dose-response relationships were not independent of the type of UV exposure (occupational/non-occupational). While there was no dose-response relationship obtained for non- oc-

cupational radiation recorded within the study, dose-response relationships for occupational exposure allowed for deviation of a dose doubling the risk of disease for both, SCC (6,348 SED) and BCC (7,945 SED). Modifications by skin type were not analyzed and remain for further research. A positive association was not only shown for natural but also for artificial UV exposure. For both entities solarium use was positively associated with an increased risk of non-melanoma skin cancer.

The instruments for quantification of solar damage (“Lichtschaden”) and the individual occupational and non-occupational UV exposure developed within the research project FB 181 proved to be valid, reliable and practicable within the field study being applied by investigators/physicians not being involved in the instrument development. However, special training of medical personal is required to ensure a correct usage.

The data collected within the project distinguish themselves by their high level of representativeness regarding selected parameters and by their high quality achieved by monitoring, electronic data collection as well as thorough plausibility checks.

Results of the FB 181 research project provide substantial new knowledge for discussions regarding the role of occupational and non-occupational natural UV exposure in the development of non-melanoma skin cancer.

3 Studienhintergrund

Exposition gegenüber UV-Strahlung ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von kutanen Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen (Madan, Lear et al. 2010).

Epidemiologische Studien belegen konsistent einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Zusammenhang von beruflicher Exposition gegenüber UV-Strahlung und Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen der Haut einschließlich aktinischer Keratosen (AK). Aufgrund der biologischen Plausibilität und der vorliegenden epidemiologischen Evidenz, die auf eine Risikoverdopplung von Außenbeschäftigten im Vergleich zur übrigen Bevölkerung hindeutet (Schmitt, Diepgen et al. 2010, Schmitt, Seidler et al. 2011), wurde zum Zeitpunkt der Projektvergabe bereits für das Plattenepithelkarzinom der Haut durch natürliche UV-Strahlung die Aufnahme in die Liste der Berufskrankheiten diskutiert.

Für das Basalzellkarzinom zeigten mehrere epidemiologische Studien ebenfalls eine signifikante Assoziation mit berufsbedingter UV-Exposition. Jedoch waren die Studienergebnisse insgesamt weniger einheitlich als beim Plattenepithelkarzinom der Haut und der Effekt war weniger deutlich (Schmitt, Diepgen et al. 2010, Bauer, Diepgen et al. 2011, Schmitt, Seidler et al. 2011).

Wesentliche Schwäche aller vorliegenden Studien sowohl zum Plattenepithelkarzinom, als auch zum Basalzellkarzinom der Haut war eine ungenaue Erfassung der beruflichen und außerberuflichen Exposition gegenüber UV-Strahlung. Die Vermutung, dass dieser i. d. R. nicht-differentielle Fehlklassifikationsbias zu einer Unterschätzung des wahren Zusammenhangs von beruflicher Exposition gegenüber UV-Strahlung und Tumorrisiko führt (Szklo, Nieto 2005), konnte für das Plattenepithelkarzinom anhand einer Meta-Regressionsanalyse bestätigt werden (Schmitt, Seidler et al. 2011).

Im bereits abgeschlossenen Teilprojekt 1 des DGUV-Forschungsprojekts (FB 170) wurden deshalb Instrumente zur validen und reliablen Erfassung und Quantifizierung der Lichtschädigung sowie der individuellen Exposition gegenüber UV-Strahlung entwickelt, die eine adäquate, evidenzbasierte und einheitliche Abgrenzung von beruflich und außerberuflich verursachter UV-Exposition erlauben.

In Teil 2 des DGUV-Forschungsvorhabens (FB 181) wurden nun anhand einer methodisch hochwertigen, bevölkerungsbasierten, multizentrischen Fall-Kontroll-Studie mit zwei Fallgruppen (A: inzidente spontane Plattenepithelkarzinome, inklusive Aktinischer Keratosen Grad III (AK III) und Bowen-Ca. (Morbus Bowen-Erkrankungen (MB)); B: inzidente spontane Basalzellkarzinome) und einer Kontrollgruppe (kein inzidentes oder prävalentes Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom) Risikofaktoren für die Entstehung spontaner Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome unter besonderer Berücksichtigung beruflicher und außerberuflicher UV-Exposition ermittelt.

Primäres Ziel dieser Fall-Kontroll-Studie war die Abschätzung des Risikos von natürlicher UV-Exposition (berufliche und außerberufliche, kumulative und intermittierende) auf die Entstehung spontaner Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome der Haut. Weitere bekannte Risikofaktoren des Plattenepithel- und Basalzellkarzinoms (positive Familienanamnese, Hauttyp, Immunsuppression, Exposition gegenüber anderen Kanzerogenen, Alter, Geschlecht) wurden berücksichtigt. Durch umfassende Untersuchung aller bekannten Risikofaktoren wurde eine adjustierte Abschätzung des relativen Risikos (Odds Ratio) sowie des Einflusses der einzelnen konkurrierenden Risikofaktoren ermöglicht.

Darüber hinaus erfolgte im Forschungsvorhaben (FB 181) im Rahmen der geplanten Fall-Kontroll-Studie eine weitere Validierung und Untersuchung der Praktikabilität der in Teil 1 des Forschungsprojekts (FB 170) entwickelten Instrumente zur Quantifizierung der Lichtschädigung sowie der individuellen beruflichen und außerberuflichen Exposition gegenüber UV-Strahlung beim Plattenepithelkarzinom und beim Basalzellkarzinom der Haut.

4 Hypothesen und Outcomes

Das Forschungsprojekt diene der Überprüfung der folgenden Hypothesen (vgl. „Ausführliche Vorhabensbeschreibung“):

1. Personen mit hoher Gesamtexposition gegenüber UV-Strahlung (90. bis 100. Perzentil) haben im Vergleich zu Personen mit durchschnittlicher Exposition gegenüber UV-Strahlung (40. bis 60. Perzentil) ein doppelt so hohes Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom der Haut zu erkranken.

Personen mit hoher Gesamtexposition gegenüber UV-Strahlung (90. bis 100. Perzentil) haben im Vergleich zu Personen mit durchschnittlicher Exposition gegenüber UV-Strahlung (40. bis 60. Perzentil) ein doppelt so hohes Risiko, an einem Basalzellkarzinom der Haut zu erkranken.

2. Teil a)

Personen mit hoher beruflicher Exposition gegenüber UV-Strahlung haben im Vergleich zu Personen mit geringerer beruflicher Exposition gegenüber UV-Strahlung ein doppelt so hohes Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom der Haut zu erkranken.

Personen mit hoher beruflicher Exposition gegenüber UV-Strahlung haben im Vergleich zu Personen mit geringerer beruflicher Exposition gegenüber UV-Strahlung ein doppelt so hohes Risiko, an einem Basalzellkarzinom der Haut zu erkranken.

Teil b)

Es lassen sich berufliche Tätigkeiten definieren, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung kutaner Plattenepithelkarzinome einhergehen.

Es lassen sich berufliche Tätigkeiten definieren, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung kutaner Basalzellkarzinome einhergehen.

3. Teil a)

Es besteht eine positive Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen kumulativer UV-Exposition und dem Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom der Haut zu erkranken.

Es besteht eine positive Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen kumulativer UV-Exposition und dem Risiko, an einem Basalzellkarzinom der Haut zu erkranken.

Teil b)

Die positive Dosis-Wirkungsbeziehung ist sowohl bei PEK/AK III/MB als auch bei BZK unabhängig von dem Ursprung (beruflich/außerberuflich) und der Art (natürlich/künstlich) der UV-Exposition.

Teil c)

Das Muster der UV-Exposition (kontinuierlich/intermittierend) spielt bei PEK/AK III/MB allenfalls eine nachgeordnete Rolle.

Bei Basalzellkarzinomen wird die Dosis-Wirkungsbeziehung durch das Muster der UV-Exposition (kontinuierlich/intermittierend) modifiziert. Es wird angenommen, dass bei gleicher kumulativer UV-Exposition Personen mit vorwiegend intermittierendem UV-Expositionsmuster ein höheres Er-

krankungsrisiko aufweisen als Personen mit vorwiegend kontinuierlichem UV-Expositionsmuster.

4. Die im Forschungsprojekt FB 170 entwickelten Instrumente zur Quantifizierung der Lichtschädigung sowie der individuellen beruflichen und außerberuflichen UV-Exposition erweisen sich auch in der Feldstudie (Fall-Kontroll-Studie) unter Nutzung von nicht an der Instrumentenentwicklung beteiligten Untersuchern als valide, reliabel und praktikabel.

Aus den zu prüfenden Hypothesen leiteten sich die folgenden **primären Outcomes** ab:

- Vorliegen einer Hautkrebserkrankung (PEK/AK III/MB bzw. BZK)
- Erkrankungsrisiko (Odds Ratio) für die Gruppen PEK/AK III/MB sowie BZK
- Validität, Reliabilität und Praktikabilität der entwickelten Messinstrumente

5 Studiendesign

Zur Überprüfung der Hypothesen wurde eine multizentrische, bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie mit zwei Fallgruppen (A: inzidente spontane Plattenepithelkarzinome inklusive Aktinischer Keratosen; B: inzidente spontane Basalzellkarzinome) und einer Kontrollgruppe (kein inzidenten oder prävalentes Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom, keine Aktinische Keratose Grad III) durchgeführt (Abbildung 1).

Durch den Aufbau von lokalen Praxisnetzwerken zur Rekrutierung von Fällen und durch Ziehung von Kontrollen ohne kutane Malignome mit Hilfe der Einwohnermeldeämter wurde ein Bevölkerungsbezug hergestellt und damit die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse gewährleistet.

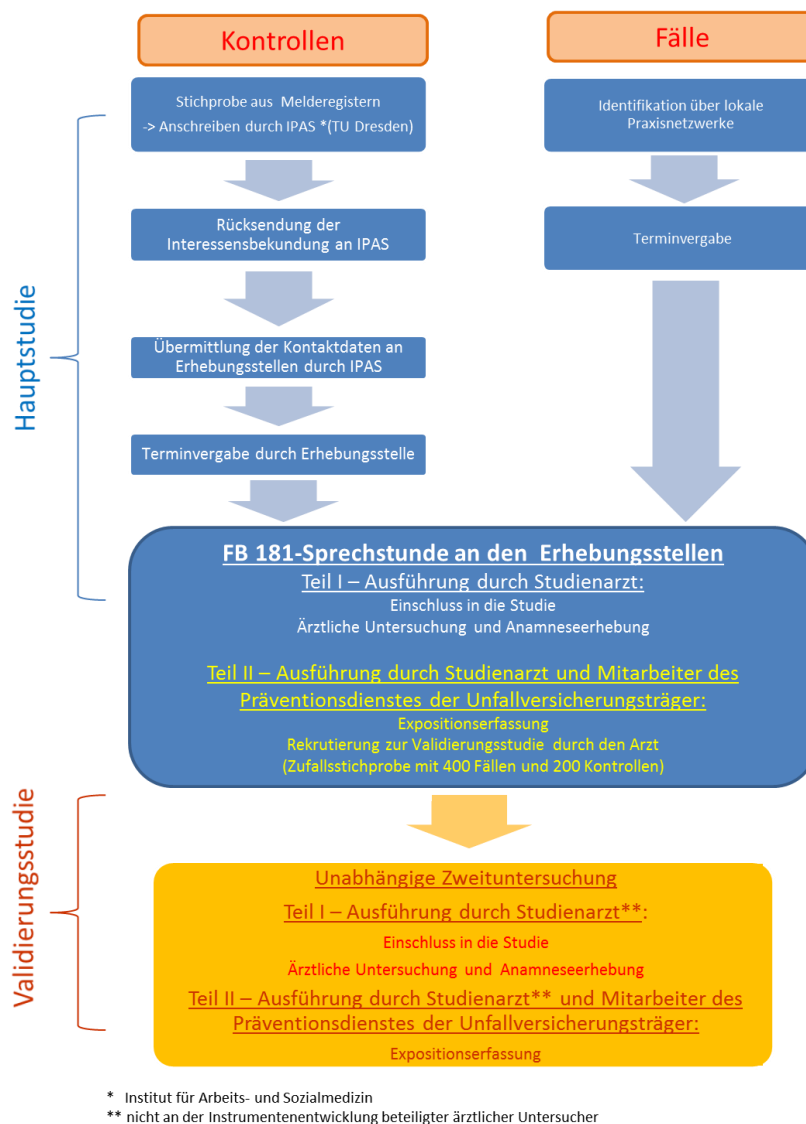


Abbildung 1: Studienablauf

6 Organisatorische Rahmenbedingungen

Die Gesamtleitung des Projekts unterlag Prof. Dr. med. Jochen Schmitt, Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der TU Dresden, Lehrstuhl für Sozialmedizin und Versorgungsforschung. Wissenschaftliche Projektleiter waren Prof. Dr. med. Jochen Schmitt sowie Prof. Dr. med. Thomas Diepgen (Institut für klinische Sozialmedizin (AKS) der Universität Heidelberg).

6.1 Studienkoordination/Datenverarbeitungs- und Auswertestellen

Die Studienkoordination sowie die Datenverarbeitung und -auswertung erfolgte durch das Institut für Arbeits- und Sozialmedizin (IPAS) sowie das Zentrum für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV) der TU Dresden in Abstimmung mit dem Institut für klinische Sozialmedizin (AKS) der Universität Heidelberg.

6.2 Beteiligte Einrichtungen

Folgende *Studienzentren* waren in die Datenerhebung involviert:

- Dresden (Universitätsklinikum, Hautklinik)
- Heidelberg (Universitätsklinikum, Institut für Klinische Sozialmedizin)
- Jena (Universitätsklinikum, Hautklinik)
- Erlangen (Friedrich Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin)
- Osnabrück (Universität, Fachgebiet Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitstheorie; Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück) und Hamburg (Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück, Standort BG Klinikum Hamburg)
- Mainz (Johannes Gutenberg-Universität, Hautklinik und Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin)
- Bonn (Universitätsklinikum, Hautklinik)/Bochum (IPA der DGUV)
- Münster (Fachklinik Hornheide)

An den Studienzentren (die Fachklinik Hornheide ausgenommen) wurden jeweils möglichst umfassende dermatologische Praxisnetzwerke zum Einschluss konsekutiver Patient/innen mit Plattenepithelkarzinom bzw. Basalzellkarzinom der Haut aus der Allgemeinbevölkerung aufgebaut und zur Rekrutierung genutzt.

Ermittlung der *beruflichen UV-Exposition* und UV-Expositionsmessung an Arbeitsplätzen:

Tabelle 1: Arbeitspakete (AP)/Aufgaben teilnehmender Zentren

	Arbeitsschritt	Bearbeitung	Zeit- bedarf	Status
AP 1	Erstellung des Studienprotokolls und der Probandeninformation Erstellung des Studienprotokolls und der Probandeninformation nach den regulatorischen Vorgaben durch das IPAS Dresden.	IPAS (Dresden)	2 Monate	fristgemäß
AP 2	Ethikkommission/regulatorische Behörden Vorlage des Studienplans der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Dresden zur Begutachtung vor Studienbeginn und Überarbeitung der Studienunterlagen nach Maßgabe der Ethikkommission. Vorlage bei den Ethikkommissionen aller anderen Zentren.	IPAS (Dresden)	4 Monate	fristgemäß
AP 3	Abstimmung Verträge Abstimmung der Verträge mit den Forschungs- und Erhebungsstellen durch IPAS Dresden. Vertragliche Abstimmung der Erhebungsstellen mit dermatologischen Praxen im jeweiligen Einzugsgebiet.	IPAS (Dresden) und Erhebungsstellen	6 Monate	fristgemäß zum 01.07.2013
AP 4	CRFs Erstellung der Erhebungsbögen (CRFs) durch das IPAS Dresden anhand des Studienprotokolls und Zustellung an alle acht Erhebungsstellen.	IPAS (Dresden)	5 Monate	Anstelle von CRFs Erarbeitung eines elektronischen Erfassungssystems (ACESS- Datenbank) zur direkten Dateneingabe
AP 5	Test und Revision des CRFs Überprüfung der Handhabbarkeit und Übersichtlichkeit der CRFs im Rahmen von Testbefragungen unter Berücksichtigung von Anregungen der Erhebungsstellen. Einarbeitung der aus dem Test resultierenden Ergebnisse in das CRF.	IPAS (Dresden) und AKS Heidelberg	2 Monate	s. AP 4
AP 6	Programmierung der Datenbank Programmierung der Datenbank basierend auf den Erhebungsbögen inklusive Testläufe. Einsatz professioneller Datenbanksoftware mit Audittrail zur Qualitätssicherung der Dateneingabe in Berücksichtigung guter epidemiologischer Studienpraxis.	AKS Heidelberg	5 Monate	Erarbeitung und Testung der Datenbank in Dresden in enger Abstimmung mit AKS Heidelberg, Fertigstellung und Übergabe an Studienzentren 11/2013
AP 7	Kick-off-Veranstaltungen Vorbereitung und Durchführung der Veranstaltung zum Start der Rekrutierung mit folgenden Inhalten: Kennenlernen aller Projektbeteiligten; Vorstellung von Studienorganisation und -ablauf; Schulung von Studienärzt/innen und Mitarbeitern der Präventionsdienste.	IPAS (Dresden) Teilnahme der Projektmitarbeiter der beteiligten Zentren sowie der Praxisnetzwerke	Vorbereitung 4 Monate; Veranstaltung 2 Tage	2 Kick-off-Veranstaltungen: 07.10.2013 in DD (Studienärzt/innen); 16./17.10.2013 in Sankt Augustin (Präventionsdienste)

	Arbeitsschritt	Bearbeitung	Zeit- bedarf	Status
AP 8	Netzwerke dermatologischer Praxen Die Forschungsleiter/innen der Erhebungsstellen suchen geeignete dermatologische Praxen in ihrem Einzugsbereich aus und bauen mit ihnen lokale Netzwerke zur Rekrutierung von Fällen auf, möglichst unter Berücksichtigung dermatohistologischer Zentren.	Erhebungsstellen	7 Monate	parallel zur Rekrutierung
AP 9	Rekrutierung Bevölkerungskontrollen Festlegung geeigneter Kriterien zur Ziehung von Zufallsstichproben aus den Melderegistern der Einwohnermeldeämter im Einzugsbereich der Erhebungsstellen; Kontaktierung potentieller Proband/innen für die Bevölkerungskontrollen in enger Zusammenarbeit zwischen IPAS Dresden und den Erhebungsstellen.	IPAS (Dresden) Erhebungsstellen	18 Monate	Rekrutierung Bevölkerungskontrollen nach Vorliegen der Stellungnahmen der Landesdatenschutzbeauftragten ab März 2014
AP 10	Einschluss und Untersuchung Kontrollen Vermittlung der Studienteilnehmer/innen in die Studiensprechstunde an den Erhebungsstellen. Durchführung der Untersuchung nach Maßgabe des Studienprotokolls (inkl. Hautcheck) und Erhebung der Exposition (Anamneseauxilium). Studieneinschluss bei Erfüllung aller Einschlusskriterien sowie der schriftlichen Einwilligung der Kontrollperson.	Erhebungsstellen nach Übermittlung der Kontaktdaten interessierter Probanden durch die Forschungsleitung in Dresden	18 Monate	nach interner Verlängerung des Rekrutierungszeitraumes bis zum 30.06.2015, Dateneingabe entfällt, da Erfassung mittels eines elektronischen Erfassungssystems direkt durch Arzt/Ärztin in der Sprechstunde
AP 11	Einschluss und Untersuchung von Fällen Vermittlung der Studienteilnehmer/innen von den Praxisnetzwerken in die Studiensprechstunde an den Erhebungsstellen. Studieneinschluss bei Erfüllung aller Einschlusskriterien und Vorlage der schriftlichen Einwilligung der Studienteilnehmer/innen. Durchführung der Untersuchungen nach Maßgabe des Studienprotokolls und Erhebung der Exposition (Anamneseauxilium) bei den Studienpatient/innen und Weitergabe der Ergebnisse zur Dateneingabe an die AKS Heidelberg.	Erhebungsstellen und Praxisnetzwerke	18 Monate	nach interner Verlängerung des Rekrutierungszeitraumes bis 30.06.2015, Dateneingabe entfällt, da Erfassung mittels elektronischem Erfassungssystem direkt durch Studienarzt/-ärztin in der Sprechstunde
AP 12	Expositionserfassung durch TAD/IFA Expositionserfassung (Befragung) von Fällen und Kontrollen in den Studiensprechstunden der jeweiligen Erhebungsstellen.	IFA	18 Monate	nach interner Verlängerung des Rekrutierungszeitraumes bis zum 30.06.2015, Dateneingabe mittels elektronischem Erfassungssystem direkt durch den UVT
AP 13	Validierungsstudie Unabhängige (verblindete) Zweituntersuchung (Anamneseauxilium und dermatologische Untersuchung) einer Zufallsstichprobe von Fällen und Kontrollen durch Erhebungsstellen. Teil 2: Messung der beruflichen UV-Exposition bei Stichprobe der Teilnehmer/innen der Validierungsstudie.	Erhebungsstellen Koordination durch IPAS (Dresden)	18 Monate	Teil 2 nicht realisierbar, daher Messkampagne der DGUV

	Arbeitsschritt	Bearbeitung	Zeit- bedarf	Status
AP 14	<p>Organisatorische und epidemiologische Studienkoordination</p> <p>Kontinuierliche Koordination und Projektmanagement durch das IPAS Dresden und Übernahme folgender Aufgaben: Überwachung der Gesamtleistung des Projekts, Überwachung der Ressourcen und des Zeitplans des Projekts, Mitarbeit bei der Erstellung von Studienprotokoll und Fragebogen, Vorbereitung von Studientreffen, Koordination der regulatorischen Abläufe, Leitung der Validierungsstudie, Überprüfung der Rekrutierungsziele, Kommunikation mit den Kooperationspartnern.</p> <p>Epidemiologische Koordination durch das IPAS mit Übernahme folgender Aufgabenbereiche: Methodische Planung, Festlegung der Zufallsstichprobe für Fall-Kontroll-Studie und Validierungsstudie, Klärung sämtlicher wissenschaftlicher Fragestellungen, Berichterstattung, Überwachung des Qualitätsmanagements.</p>	<p>IPAS (Dresden)</p> <p>WiMa Koordinator</p> <p>WiMa Epidemiologe</p>	36 (org.)/ 30 (epid.) Monate	kontinuierlich erfolgt
AP 15	<p>Dateneingabe und -verwaltung (Queries)</p> <p>Durchführung der Studiendokumentation, inklusive Dateneingabe und -verwaltung (Queries).</p>	<p>IPAS Dresden</p> <p>AKS Heidelberg</p>	24 Monate	Dateneingabe in den jeweiligen Studienzentren, s. oben (AP 10/11); Queries im Rahmen des Monitorings; regelmäßige Lieferung pseudonymisierter Datenbanken nach Dresden (Datensicherheit)
AP 16	<p>Qualitätsmanagement/Monitoring</p> <p>Durchführung des Qualitätsmanagements, inklusive Monitoring zur Sicherstellung der protokollkonformen Studiendurchführung gemeinsam durch das IPAS und die AKS. Inhalt: jeweils vier Monitoringbesuche in den Forschungsstellen, die neben Initiierungsbesuch und Abschlussbesuch in erster Linie zur Kontrolle der Datenerhebung dienen (Inhaltliche Stimmigkeit der Datenerhebung, Vollständigkeit der Datenerhebung, Einhaltung des Studienprotokolls usw.) zur Gewährleistung der Zuverlässigkeit der erhobenen Daten. Aufteilung der Hauptzuständigkeiten wie folgt:</p> <p>IPAS (Dresden): Jena, Osnabrück, Heidelberg, Dresden</p> <p>AKS (Heidelberg): Bonn, Mainz, Erlangen, Münster</p> <p>Übermittlung der Monitoringberichte des AKS zeitnah an die Hauptstudienleitung in Dresden unter der Gewährleistung, dass Dateneingabe und Monitoring von verschiedenen Personen vorgenommen wurde.</p>	<p>IPAS Dresden</p> <p>AKS Heidelberg</p>	36 Monate	Monitoringbesuche wurden fristgemäß durchgeführt

	Arbeitsschritt	Bearbeitung	Zeit- bedarf	Status
AP 17	Zwischenberichte Erstellung eines jährlichen Zwischenberichts sowie des Abschlussberichtes zeitnah nach Projektende.	IPAS Dresden	jährlich jeweils 3 Monate	Zwischenberichte 2013 und 2014 liegen dem Mittelgeber vor
AP 18	Biometrie und statistische Datenanalyse Planung der statistischen Analysen, kontinuierliche statistische Auswertung der erhobenen Daten, Planung und Überwachung der Programmierung der Datenbank, Kontrolle des Datenmanagements. Zuarbeit für regelmäßige Berichterstattung.	AKS Heidelberg	30 Monate	Erarbeitung des statistischen Analyseplans durch Forschungsleitung in DD in Abstimmung mit AKS HD und allen Forschungsnehmer/innen, Abstimmung mit dem FBK bis Ende Mai 2015 erfolgt; Zusammenführung aller Daten in DD bis Ende 10/2015; Auswertung gemäß statistischem Analyseplan in DD

6.4 Rechtliche Rahmenbedingungen

6.4.1 Datenschutz

Der Schutz vor unbefugtem Zugriff und Datenverlust wurde durch ein Datensicherheitskonzept gewährleistet. Die Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes sowie der Datenschutzgesetze der durch die verschiedenen Erhebungsstellen einbezogenen Bundesländer wurden eingehalten. Dazu wurden alle Studienunterlagen den Landesbeauftragten für Datenschutz und Informationssicherheit in den betroffenen Bundesländern zur Stellungnahme vorgelegt. Die entsprechenden Stellungnahmen liegen der Forschungsleitung und dem Mittelgeber vor.

Der Zugriff auf die Daten, die zudem in den Auswertestellen in pseudonymisierter Form vorlagen, war ausschließlich Mitarbeiter/innen der Auswertestellen möglich. Die betreffenden Mitarbeiter/innen waren über Inhalte, Reichweite und Möglichkeiten der gesetzlichen Bestimmungen informiert und zur Verschwiegenheit verpflichtet.

Als Handlungsanweisungen galten die Standardisierten Arbeitsprozeduren (Standardized operating procedure, SOP) „SOP_Datenschutz und -sicherheit_ZEGV“, „SOP_Datenschutz und -sicherheit_IPAS“ sowie „SOP_Schweigepflicht und Datenschutz_UKD-MF“ (Anlagen 1 bis 3).

6.4.2 Datenaufbewahrungsfristen

Gemäß Guter Epidemiologischer Praxis (2008) (Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie in Zusammenarbeit mit der GMDS, DGSMP und der DR-IBS 2008) werden alle den Ergebnissen zugrunde liegenden Daten in vollständig reproduzierbarer Form für die Dauer von zehn Jahren aufbewahrt.

Personenbezogene Daten (Studienteilnehmerakten; vollständige, nicht pseudonymisierte Datenbanken) verbleiben in den Erhebungsstellen und werden dort für den genannten Zeitraum aufbewahrt.

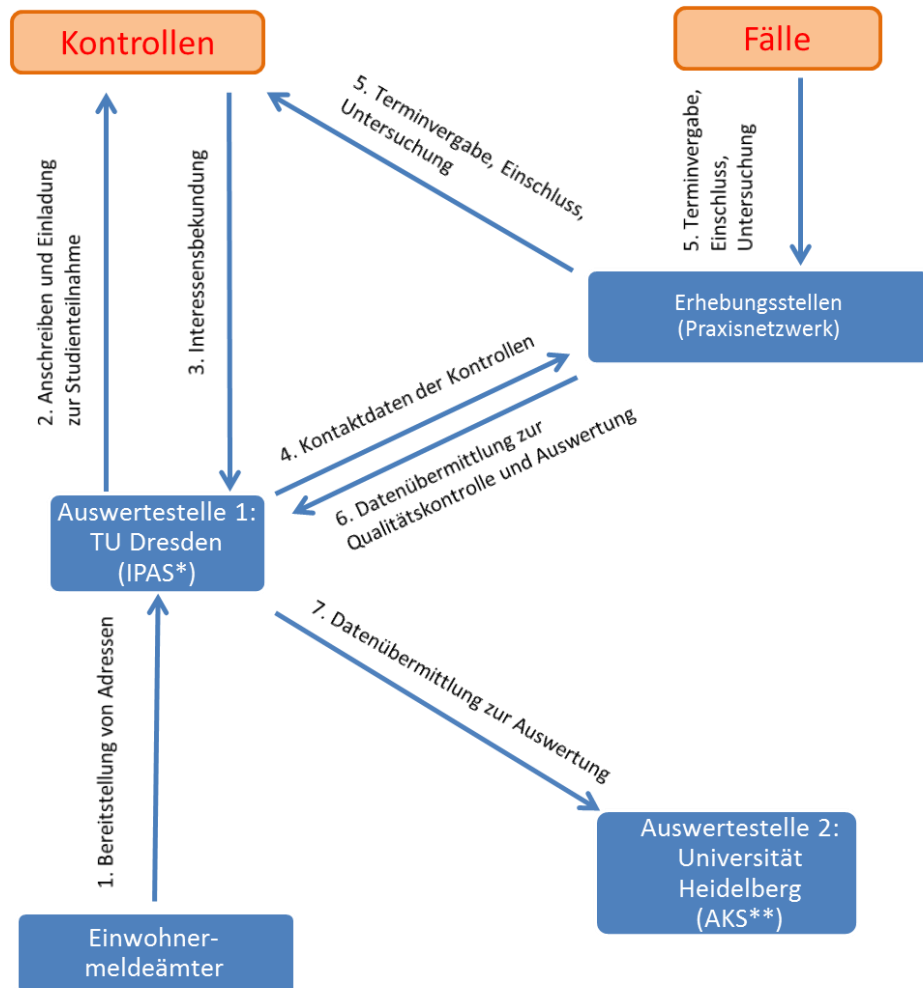
6.4.3 Publikationen

Die Ergebnisse werden zeitnah nach Abschluss der Auswertungen und der Erstellung des Abschlussberichts in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht. Diese Veröffentlichungen erfolgen unabhängig von den Ergebnissen der Studie.

7 Datenmanagement

Abbildung 3 zeigt die grundsätzlichen Datenflüsse im Studienverlauf.

Nach Abschluss der Rekrutierungsphase (Fälle und Kontrollen sowie Validierungsstudie) in den Studienzentren erfolgte die Übergabe pseudonymisierter Datensätze an die Auswertestelle in Dresden. Zudem lieferte das IFA Sankt Augustin mit den gleichen Pseudonymen versehene Expositionsdaten ebenfalls an die Auswertestelle in Dresden.



1. Bereitstellung von Adressen zur Rekrutierung von Bevölkerungskontrollen (Alter- und Geschlechtsverteilung gemäß den betrachteten Erkrankungen)
2. Anschreiben und Einladung zu Studienteilnahme
3. Rücksendung der positiven Interessensbekundung bei Teilnahmewunsch
4. Übermittlung der Kontaktdaten an die Erhebungsstellen in der geografischen Nähe der Kontrollen
5. Terminabsprache mit Kontrollen bzw. Fällen aus den Praxisnetzwerken für die FB 181-Sprechstunde an den jeweiligen Erhebungsstellen; Einschluss und schriftliche Einwilligung; Untersuchung und Expositionserfassung
6. Erhebungsstellen übermitteln Daten zur Qualitätskontrolle (Vollständigkeit und Plausibilität) und Auswertung an IPAS Dresden
7. IPAS übermittelt geprüfte Daten zur Auswertung an AKS Heidelberg

*Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
 ** Abteilung Klinische Sozialmedizin

Abbildung 3: Datenflussdiagramm

7.1 Datenhaltung und Dokumentation

Die Datenerfassung erfolgte dezentral in den einzelnen Studienzentren mit einer durch das IPAS entwickelten ACCESS-Datenbank. Nach erfolgtem Monitoring in den Zentren wurden diese dezentralen Datenbanken pseudonymisiert und an die Auswertestelle in Dresden übergeben. Nach Abschluss der Plausibilitätsprüfungen wurden diese Einzeldatenbanken in einer Datenbank, unter Verwendung des Microsoft SQL-Servers 2008 R2, zusammengeführt. Sämtliche Datenbankrelationen blieben dabei erhalten. Als weitere Datenquelle wurden die Expositionsdaten vom Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung in diese Datenbank importiert und in einem mehrstufigen Verfahren, beginnend mit der Probandennummer, gematcht.

7.2 Datenbankmanagement und Statistik-Software

Für die Aufarbeitung der Daten und deren statistische Auswertung wurden je nach Fragestellung spezifische Abfragen aus der Datenbank (Views) zur Verfügung gestellt. Darauf basierend erfolgten die Berechnung sowie die Aggregation der erforderlichen Scores. Die Inhalte dieser Views standen dann, sowohl in Stata (Version 12.1) als auch in SPSS (Version 23), direkt zur Abfrage und Auswertung zur Verfügung.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Statistik Software Stata®, Version 12.1, und IBM® SPSS® Statistics, Version 23, durchgeführt.

7.3 Interne Qualitätssicherung

Maßnahmen der internen Qualitätssicherung umfassten in erster Linie das Monitoring in den Studienzentren vor Ort unter Durchführung wesentlicher Plausibilitätsprüfungen.

Bei der Erfassung der außerberuflichen UV-Exposition erfolgte eine Bewertung der UV-Lichtexposition in den Bereichen Freizeit/Wochenenden und Urlaub durch den untersuchenden Studienarzt bzw. Studienärztin unter Verwendung 5-stufiger, semantisch untersetzter Likertskalen. Im Rahmen der Qualitätssicherung wurde eine Zweitbewertung der erfassten Expositionsdaten vorgenommen.

Bereits während der Rekrutierungsphase in den Studienzentren wurde überprüft, inwiefern Daten aus dem ersten und zweiten Teil der FB 181-Sprechstunde durch die vereinbarten Pseudonyme miteinander verknüpfbar sind.

Der komplette Studiendatensatz wurde vor dem Start der Auswertung plausibilitätsgeprüft (Kapitel 8.4).

7.3.1 Schulung der Studienärzt/innen und der Mitarbeiter/innen der UVTn

Im Rahmen der durchgeführten Kick-off-Veranstaltungen erfolgte die Schulung der Studienärzt/innen und der Mitarbeiter/innen der Präventionsdienste zum Umgang mit den eingesetzten Messinstrumenten. Beide Schulungen erfolgten getrennt voneinander.

Für das Training der Studienärzt/innen, das Anfang Oktober 2013 in Dresden stattfand, standen drei Proband/innen der dermatologischen Sprechstunde des Universitätsklinikums Dresden für die Erprobung der Instrumente zur Bewertung der Hautschädigung sowie sieben Proband/innen für die Erprobung des Umgangs mit den Erfassungssystemen zur beruflichen (Erlanger UV-Anamnesetool) und außerberuflichen UV-Exposition zur Verfügung. Der Ablauf war so strukturiert, dass jeder Teilnehmer und jede Teilnehmerin der Schulung jeden der Patient/innen und mindestens einen Probanden bzw. eine Probandin zu untersuchen bzw. zu befragen hatte. Neben der Qualifikation für die Mitwirkung in der Studie hatte dieses Training das Ziel, die Studienärzt/innen zu befähigen, in den jeweiligen Studienzentren als Multiplikatoren für neu hinzukommende Studienärzt/innen zu wirken.

Anders als die Instrumente zur Bewertung der Hautschädigung, die bereits im Forschungsprojekt FB 170 entwickelt und erprobt worden waren und im Rahmen von FB 181 erstmalig unter Feldbedingungen zum Einsatz kommen sollten, befand sich das Erfassungssystem für die berufliche und außerberufliche UV-Exposition noch in der Endphase der Entwicklung. Die Erprobung durch die Studienärzt/innen lieferte wertvolle Hinweise für die Finalisierung des Erfassungssystems, die bis zur Auslieferung an die Studienzentren im November 2013 eingearbeitet werden konnten.

Das Prinzip des Trainings der künftigen Nutzer/innen wurde für die Kick-off-Veranstaltung der Unfallversicherungsträger aufgegriffen. Auf der Grundlage einer Beta-Version des am IFA (Sankt Augustin) entwickelten Erfassungssystems für die berufliche UV-Exposition (als Basis für die Anwendung der Wittlich'schen Formel) konnten eine Reihe von Proband/innen durch die künftigen Mitarbeiter/innen der FB 181-Sprechstunde (Teil 2) befragt werden. Anmerkungen und Erfahrungen flossen in die Finalisierung des Erfassungssystems ein, das ebenfalls im November 2013 an die betreffenden Studienzentren ausgeliefert wurde.

Die Notwendigkeit des Trainings von Studienärzt/innen und UVTn im Vorfeld der FB 181-Sprechstunden wird deutlich, sobald die bei der Bewertung der Hautschädigung der „Übungspatient/innen“ erzielten Übereinstimmung der beteiligten Studienärzt/innen betrachtet wird. Die Tabelle 2 und Tabelle 3 fassen die entsprechenden Werte von Fleiss' Kappa zusammen. Für die Bewertung der ermittelten außerberuf-

lichen Lebenszeitdosis in SED¹ erfolgt der Vergleich mit der in Berufskrankheiten-Ermittlungsverfahren derzeit verwendeten durchschnittlichen Dosis von 130 SED/Jahr kumuliert über die Lebenszeit. Als Maßzahl wird Kendalls Tau_b verwendet (Tabelle 4).

Tabelle 2: Interrater-Reliabilität (Fleiss' Kappa²) für 14 Bewerter/innen und 3 Patient/innen: Instrumente A aus FB 170

Lokalisation	Fleiss' Kappa
Photographic Guide	
Gesicht	0,25
Nacken	0,68
Handrücken	0,60
Unterarm	0,48
Oberarm	0,60
Rücken	0,31
Lichtschaden-Skalen und Skala zur Bewertung der Hautalterung	
Capillitium	0,29
Gesicht	0,24
Hals und Nacken	0,27
Unterarm-Streckseite	0,28
Oberarm-Streckseite	0,23
Oberarm-Innenseite	0,17
Dekolletee	0,18
Bauch	0,17
Rücken	0,12
Gesäß	0,12
Untere Extremitäten	0,14
Lichtschaden Gesamt	0,28
Hautalterung	0,23

¹ Die Standarderythemdosis SED ist eine abgeleitete Einheit. Sie dient der Beschreibung der erythemwirksamen Bestrahlung H_{er} und wird häufig anstelle der eigentlichen Einheit J/m^2 verwendet. Dabei gilt: $1 \text{ SED} = 100 \text{ J/m}^2$. Eine Standarderythemdosis (1 SED) ist somit gleich der erythemwirksamen Bestrahlung H_{er} von 100 J/m^2 (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung und Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau 2013).

² Interpretation Fleiss' Kappa: < 0 ... Poor agreement, 0,0 - 0,20 ... Slight agreement, 0,21 - 0,40 ... Fair agreement, 0,41 - 0,60 ... Moderate agreement, 0,61 - 0,80 ... Substantial agreement, 0,81 - 1,00 ... Almost perfect agreement

Bei den vorgelegten Ergebnissen zur Interrater-Reliabilität handelt es sich um die Bewertung des Trainings-Erfordernisses, nicht um eine Validierung der Messverfahren. Dies ist ausdrücklich hervorzuheben.

Tabelle 3: Interrater-Reliabilität (Fleiss' Kappa) für 14 Bewerter/innen und 3 Patient/innen: Beurteilung der Lichtschäden, Beispiele Gesicht und Capillitium

Lokalisation	Fleiss' Kappa	
	Gesicht	Capillitium
Bräunung	0,58	0,39
Teleangieektasien	0,39	0,17
Elastose/Hautturgor	0,30	0,39
Faltenbildung	0,36	0,19
Hyperpigmentierung/Lentiges	0,56	0,28
Depigmentierung	0,57	0,25

Tabelle 4: Messwerte und Interrater-Reliabilität (Kendalls Tau_b³): Instrument zur Erfassung der außerberuflichen UV-Exposition: Ermittlung der Lebenszeit-Exposition

Global 130 SED/Jahr für Freizeit/Urlaub	Interviewer 1	Interviewer 2
9.230	8.022	10.774
8.190	6.678	6.459
9.360	9.087	9.686
8.970	7.839	9.473
8.450	9.397	-
6.370	6.627	7.735
7.670	7.089	6.289
Kendalls Tau_b (Interviewer vs. Global)	0,62	0,60
	Kendalls Tau_b (Int. 1 vs. Int. 2)	0,47

³ Interpretation Kendalls Tau_b: < 0 ... Poor agreement, 0,0 - 0,20 ... Slight agreement, 0,21 - 0,40 ... Fair agreement, 0,41 - 0,60 ... Moderate agreement, 0,61 - 0,80 ... Substantial agreement, 0,81 - 1,00 ... Almost perfect agreement

7.3.2 Monitoring

Die Dokumente für das Monitoring wurden durch die Forschungsleitung in Dresden erarbeitet und mit dem Studienzentrum in Heidelberg abgestimmt. Danach wurden alle Forschungsleiter/innen und Studienärzt/innen über das Prozedere des Monitorings in Kenntnis gesetzt.

Für das Monitoring wurden folgende Dokumente (FB 181 Forschungsnehmer (a) 2015) verwendet:

- Monitoring-Manual
- Checkliste Regelbesuch und Checkliste Abschlussbesuch
- Monitoring-Log
- Queryliste
- Query-Dokument

Das Monitoring erfolgte in den Studienzentren durch die Forschungsleitung in Dresden und das Studienzentrum Heidelberg. Dabei übernahm das Studienzentrum Dresden die Schulung der Heidelberger Monitore sowie das Monitoring in den Studienzentren Dresden, Heidelberg, Jena sowie Hamburg/Osnabrück. Dementsprechend führte Heidelberg das Monitoring in den Studienzentren Bonn/Bochum, Münster, Erlangen und Mainz durch.

Die Initiierung der Studie und das Auftaktmonitoring wurden durch den Beginn der Rekrutierungsphase in den Studienzentren terminiert. Während der Rekrutierungsphase erfolgte in allen Studienzentren mindestens ein Regelbesuch. Der Abschlussbesuch fand im Anschluss an die Rekrutierungsphase statt.

Während des Monitorings wurden folgende Sachverhalte zu 100 % überprüft:

- Alter und Geschlecht des Studienteilnehmers bzw. der Studienteilnehmerin
- Ein- und Ausschlusskriterien
- Zuweisung zur richtigen Studiengruppe (Indexdiagnose, Datum histologische Sicherung)
- Vollständigkeit des Untersuchungsablaufs nach Studienprotokoll (1. und 2. Teil der FB 181- Sprechstunde)
- Bei vorzeitigem Abbruch: Dokumentation in der Studienteilnehmerakte
- Lückenlosigkeit der außerberuflichen UV-Exposition und der Bewertung der Exposition in Freizeit und Urlaub
- Plausibilität der beruflichen UV-Exposition

7.3.3 Validierung der außerberuflichen UV-Exposition

Bei der Erfassung der außerberuflichen UV-Exposition erfolgte durch den Studienarzt/ die Studienärztin die Bewertung der episodeweise erhobenen Expositionsdaten in der Freizeit und im Urlaub im Sinne

einer niedrigen, mittleren oder hohen Exposition auf einer semantisch untersetzten 5-stufigen Likertskala (-2 ... +2).

Im Rahmen der internen Qualitätssicherung erfolgte eine zweite Bewertung der erhobenen außerberuflichen UV-Expositionsdaten durch geschulte Wissenschaftler/innen aus den Studienzentren Dresden und Heidelberg. Dabei übernahm das IPAS Dresden die Zweitbewertung in den Studienzentren Dresden, Heidelberg, Jena sowie Hamburg/Osnabrück und die AKS Heidelberg die Zweitbewertung der Expositionsdaten der Studienzentren Bonn/Bochum, Münster, Erlangen und Mainz.

Für die *Validierung* wurde der folgende Konsens (Regeln) vereinbart, wobei grundsätzlich die in den Szenarien (Freizeit bzw. Urlaub) im Handbuch zur Datenbank festgelegten Sachverhalte für die Bewertung der außerberuflichen UV-Exposition in der Freizeit (in der Woche und an den Wochenenden/freien Tagen) sowie im Urlaub gelten:

1. FREIZEIT (Primär zu betrachten: Aufenthalt (Stunden) im Freien an den Wochenenden (WE), speziell in den Sommermonaten)
 - **Stunden am WE = 0:** Bewertung in der Kategorie „-2“, selbst wenn in der Woche Aufenthalt im Freien von 1 Stunde täglich angegeben wurde
 - **Stunden am WE = 1:** Bewertung in der Kategorie „-1“, wenn in der Woche Aufenthalt im Freien von mindestens einer Stunde täglich, sonst „-2“
 - **Stunden am WE = 2:** Bewertung in der Kategorie „0“, wenn in der Woche täglicher Aufenthalt im Freien von mindestens einer Stunde, sonst „-1“
 - **Stunden am WE = 3 bis 5:** grundsätzlich Bewertung in der Kategorie „1“; wenn zusätzlich täglicher Aufenthalt im Freien in der Woche mindestens 5 Stunden und eigener Garten oder mehr als 3 Stunden Sport im Freien pro Woche angegeben wurden, dann Bewertung in der Kategorie „2“
 - **Stunden am WE = 6:** Bewertung in der Kategorie „1“, wenn in der Woche weniger als 3 Stunden Aufenthalt im Freien täglich, sonst Kategorie „2“
 - **Stunden am WE = 7 oder mehr:** Bewertung in der Kategorie „2“

2. URLAUB
 - **Anzahl der Badeurlaube** im Sommer plus Anzahl der Badeurlaube im Winter in Äquatornähe (z. B. Kanarische Inseln) \geq **Anzahl der Jahre** der Episode führt zur Bewertung in der Kategorie „2“
 - **Gesamtanzahl** aller genannten Arten **von Badeurlauben ca. 0,5 * Anzahl der Jahre** der Episode führt zur Bewertung in der Kategorie „1“, wenn dazu nur Urlaube am Wohnort, Wanderurlaube in Mittelgebirgen Mitteleuropas oder Städtereisen in Mitteleuropa (bzw. vergleichbare Breitengrade) oder keine weiteren Urlaube stattfanden

- **Gesamtanzahl** aller genannten Arten **von Badeurlaube ca. 0,5 * Anzahl der Jahre** der Episode führt zur Bewertung in der Kategorie „2“, wenn dazu in nahezu allen weiteren Jahren der Episode Wanderurlaube im Hochgebirge und/oder Städte- und Kulturreisen im Mittelmeerraum und/oder Äquatornähe durchgeführt wurden
- Nur Wanderurlaube im Hochgebirge und/oder Städte- und Kulturreisen im Mittelmeerraum und/oder Äquatornähe (Gesamtzahl ungefähr = Jahre der Episode) führen zur Bewertung in der Kategorie „1“
- Ausschließlich Wanderurlaube im Mittelgebirge in mittleren Breiten führen zur Bewertung in der Kategorie „0“
- Bei Vermischung der voran beschriebenen beiden Urlaubsarten tendiert die Bewertung in Richtung des Überwiegenden
- Städte- und Kulturreisen liefern einen relevanten Expositionsanteil, wenn sie im Mittelmeerraum oder in Äquatornähe stattfinden, dies führt zur Bewertung in der Kategorie „0“ bzw. „1“. Städtereisen in mittleren Breiten werden mit „-1“ bewertet.
- Liegen Kombinationen aus verschiedenen Bewertungskategorien vor, da verschiedene Arten von Urlaubsarten stattfanden, ist (wie weiter oben bereits beschrieben) in einer mittleren Kategorie (sofern vorhanden) bzw. nach dem überwiegenden Anteil zu bewerten.
- Urlaub am Wohnort:
 - Wenn jedes Jahr der Episode Urlaub am Wohnort und ≥ 7 Stunden im Freien, dann Bewertung in der Kategorie „0“ (eine höhere Bewertung kann bei der Validierung nicht vergeben werden, da aus den Daten nicht ersichtlich ist, ob täglich ein Freibad besucht wurde)
 - Wenn jedes Jahr der Episode Urlaub am Wohnort und 4-6 Stunden im Freien, dann Bewertung in der Kategorie „-1“
 - Wenn jedes Jahr der Episode Urlaub am Wohnort und < 4 Stunden im Freien, dann Bewertung in der Kategorie „-2“
 - Wenn Urlaub am Wohnort in ca. 50 % der Jahre der betrachteten Episode, dann Bewertung in der Kategorie „-1“, wenn Aufenthalt im Freien ≥ 6 Stunden, anderenfalls Bewertung in der Kategorie „-2“
 - Auch beim Urlaub am Wohnort sind Kombinationen bzw. Kombinationen mit anderen Urlaubsarten möglich (Vorgehen wie in den anderen Fällen beschrieben)
- „keine Urlaube“ (Anzahl = 0) wird zunächst nicht bewertet, so ist mit den Studienärzt/innen verblieben worden. Daher wird auch nicht validiert.
Bei der Auswertung wird für diese Fälle die Bewertung in Anlehnung an das Freizeitverhalten automatisch erzeugt. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass in dem insgesamt zu erwartenden Zeitraum jeder Arbeitnehmer in Deutschland ca. 3 Wochen (mindestens) Jahresurlaub zur Verfügung hatte.
 - An WE 7 Stunden oder mehr im Freien führt zur Urlaubsbewertung in der Kategorie „0“
 - An WE 4-6 Stunden im Freien führt zur Urlaubsbewertung in der Kategorie „-1“
 - An WE weniger als 4 Stunden im Freien führt zur Urlaubsbewertung in der Kategorie „-2“

Beide Bewertungen wurden durch die Berechnung der Interrater-Reliabilität mittels Cohens Kappa beurteilt. Für die grafische Veranschaulichung der erzielten Übereinstimmung wurden Bland-Altman-Plots (Bland, Altman 1999) verwendet.

7.3.4 Plausibilitätskontrollen

Plausibilitätskontrollen erfolgten in mehreren Stufen: während des Monitorings, beim Linkage der Daten aus den Teilen 1 und 2 der FB 181-Sprechstunde sowie im Vorfeld der Datenauswertungen. Ausführlich wird darauf im Abschnitt 8.4 des vorliegenden Berichtes eingegangen.

7.4 Umgang mit fehlenden Werten und Ausreißern

7.4.1 Fehlende Werte

In den Abschnitten Anamnese und Bewertung der Hautschädigung ist das Auftreten fehlender Werte nicht möglich, da das Erfassungssystem eine Eingabe durch den Studienarzt/die Studienärztin erzwingt. Fehlende Werte im Bereich der Erfassung der außerberuflichen und beruflichen UV-Exposition können dagegen auftreten. Der Umgang damit ist in den Abschnitten 8.3.2 und 8.3.4 ausführlich beschrieben. Art und Umfang fehlender Werte wurden analysiert und hinsichtlich möglicher Verzerrungseinflüsse diskutiert.

7.4.2 Ausreißer

Ausreißer wurden identifiziert und plausibilitätsgeprüft. Die Korrektur implausibler Werte durch plausible Werte (z. B. bei offensichtlichen Schreibfehlern, „Zahlendrehern“ usw.) wurde zuvor im Rahmen der Qualitätssicherung abgestimmt. Entsprechende Ersetzungen wurden dokumentiert. Nicht aufzuklärende implausible Werte wurden als fehlende Werte behandelt. Extreme, aber grundsätzlich mögliche Werte blieben in den Analysen erhalten.

8 Material und Methoden

8.1 Auswertekollektiv

Zur Prüfung der unter Kapitel 4 dargelegten Hypothesen war zunächst (vgl. „Ausführliche Vorhabensbeschreibung“) vorgesehen worden, zwei Fallgruppen mit jeweils 700 Patient/innen mit inzidentem spontanem Plattenepithelkarzinom der Haut inklusive Aktinischer Keratosen und Morbus Bowen sowie mit inzidentem spontanem Basalzellkarzinom und insgesamt 1.000 Kontrollpersonen ohne inzidentes oder prävalentes Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom in die Studie einzuschließen.

Einschlusskriterien für Fälle:

- Gruppe A: Patient/innen mit erstem inzidentem, dermatohistologisch gesichertem spontanem Plattenepithelkarzinom der Haut (inklusive schwerer Aktinischer Keratosen Grad III)
- Gruppe B: Patient/innen mit erstem inzidentem, dermatohistologisch gesichertem spontanem Basalzellkarzinom der Haut

Für beide Fallgruppen galt zu Studienbeginn, dass der Diagnosezeitpunkt zum Untersuchungszeitpunkt maximal zwei Jahre zurückliegen darf. Dies wurde durch den Beschluss vom 27.11.2014 (FB 181 Forschungsnehmer (b) 2015) wie folgt geändert:

- Für Fallgruppe A gilt, dass der Diagnosezeitpunkt nicht vor dem 01.01.2009 liegen darf.
- Für Fallgruppe B gilt, dass der Diagnosezeitpunkt zum Untersuchungszeitpunkt maximal zwei Jahre zurückliegen darf.

Begründung: Die Entstehung von Hautkrebs (PEK/AK III/MB oder BZK) geht auf länger zurückliegende UV-Expositionen zurück. Zudem fließt die Exposition nach der Diagnosestellung in die Ermittlung der Gesamtexposition nicht ein. Damit erscheint eine Ausweitung des Einschlusskriteriums für Patient/innen mit kutanem Plattenepithelkarzinom auf einen Zeitraum bis zu fünf Jahren vor Rekrutierungsbeginn statthaft. Häufig haben Plattenepithelkarzinome eine lange Krankheitsvorgeschichte und entstehen zu etwa 40 % aus Aktinischen Keratosen über einen längeren Zeitraum. Aus medizinischen Gründen sollten solche Patient/innen nicht ausgeschlossen werden.

Patient/innen mit länger zurückliegendem Diagnosezeitpunkt sowie solche, die bereits zuvor ein Plattenepithelkarzinom der Haut oder ein Basalzellkarzinom hatten, können nicht in die Studie eingeschlossen werden. Die Beschränkung auf inzidente Fälle erfolgt, da mutmaßlich ein Teil der Personen nach Erstdiagnose eines Hauttumors seine UV-Exposition verändert.

Einschlusskriterien für Kontrollen:

Kontrollpersonen wurden über die Meldebehörden aus der Allgemeinbevölkerung als Kontrollen identi-

fiziert. Voraussetzung für den Einschluss von Kontrollen war, dass bisher kein inzidenten oder prävalentes Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom vorlag. Wurde im Rahmen der Studiensprechstunde der Verdacht auf Vorliegen einer Diagnose BZK bzw. PEK/AK III/MB gestellt, so wurde die Kontrollperson zunächst einer ausführlichen fachlichen Diagnostik zugeführt. Bei Bestätigung des Verdachts und Vorliegen entsprechender histologischer Befunde erfolgte eine nachträgliche Zuordnung zu Fallgruppe B bzw. Fallgruppe A.

Ausschlusskriterien für Fälle und Kontrollen:

Um möglichst alle konkurrierenden Risikofaktoren spontaner erster kutaner Plattenepithelkarzinome und erster spontaner Basalzellkarzinome in die Untersuchung einzubeziehen und deren relative und absolute Bedeutung in der Bevölkerung ab 30 Jahre zu erfassen, lauteten die einzigen Ausschlusskriterien für Fälle und Kontrollen wie folgt:

- Alter unter 30 Jahre
- länger als fünf Jahre vor Rekrutierungsbeginn (zunächst zwei Jahre vor Untersuchungstermin) zurückliegende Erstdiagnose eines kutanen Plattenepithelkarzinoms (d. h., Erstdiagnose vor dem 01.01.2009), vgl. Ergebnisprotokoll der 2. Sitzung des Forschungsbegleitkreises vom 27.11.2014 (FB 181 Forschungsnehmer (b) 2015)
- länger als zwei Jahre zurückliegende Erstdiagnose eines kutanen Basalzellkarzinoms
- bekannte genetische Erkrankung mit gehäuftem Auftreten kutaner Malignome (z. B. Gorlin-Goltz-Syndrom, Xeroderma pigmentosum)

8.1.1 Gewinnung von Fällen

Die Rekrutierung der Fälle erfolgte durch ein Netzwerk aus dermatologischen Praxen im Einzugsbereich der Studienzentren. Mit Ausnahme der Fachklinik Hornheide wurde durch die Zentren je ein lokales Praxisnetzwerk mit mindestens zwei dermatologischen Praxen zur Rekrutierung von Fällen aufgebaut. Nach Möglichkeit sollten konsekutive Fälle im Einzugsgebiet der Erhebungsstelle und deren Praxisnetzwerk rekrutiert werden, um das Risiko eines Selektionsbias zu minimieren.

Unter der Annahme einer statistischen Power von 90 % und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % waren insgesamt jeweils 700 Fälle mit PEK/AK III/MB und BZK zu rekrutieren.

Da die ursprünglich bei der Fallzahlplanung geforderte statistische Power von 90 % oberhalb der 'Standardanforderung' von 80 % liegt und erhebliche Probleme bei der Rekrutierung von Fällen mit PEK/AK III/MB auftraten, wurde für diese Fallgruppe eine Power-Reduktion auf 80 % verbunden mit einem Einschluss von 515 Patient/innen mit PEK/AK III/MB in der Studie umgesetzt. Dieses Vorgehen war zur 2. Sitzung des Forschungsbegleitkreises abgestimmt worden (FB 181 Forschungsnehmer (b) 2015).

8.1.2 Gewinnung von Kontrollpersonen

Laut Studienprotokoll war der Einschluss von 1.000 Kontrollpersonen ohne inzidenten oder prävalentes Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom vorgesehen.

Dabei wurden potenzielle Kontrollpersonen über eine Stichprobe der Register der Einwohnermeldeämter der Städte der Erhebungsstellen identifiziert, durch die Studienkoordination angeschrieben und zur Studienteilnahme eingeladen. Nach Eingang einer positiven Interessensbekundung beim IPAS erfolgte die Übermittlung der Kontaktdaten an die jeweilige lokale Erhebungsstelle.

Im nächsten Schritt übernahm das Studienpersonal der jeweiligen Erhebungsstelle die Kontaktierung der Kontrollpersonen und die Einladung zur Untersuchung. Die Untersuchung potenzieller Kontrollen fand in den Erhebungsstellen statt. Kontrollen – wie auch die Fälle – erhielten eine kostenlose Untersuchung der Haut und der einsehbaren Schleimhäute durch einen geschulten Dermatologen. Die Untersuchungsprozeduren entsprachen denen des gesetzlichen Hautkrebsscreenings (Bundesministerium für Gesundheit 2008). Bei Bekanntwerden eines aktuellen bzw. zurückliegenden Basalzellkarzinoms bzw. eines Plattenepithelkarzinoms/Aktinische Keratose Grad III/MB war der Einschluss der Person als Kontrollperson nicht mehr möglich. Bei Diagnose eines behandlungspflichtigen dermatologischen Befundes wurde eine adäquate Behandlung empfohlen. Bei Bestätigung eines Verdachts auf PEK/AK III/MB oder BZK war ein Studieneinschluss in eine der Fallgruppen jedoch möglich.

Die Kontaktaufnahme mit den Einwohnermeldeämtern in Dresden, Bonn, Erlangen, Hamburg, Jena, Mainz und Münster erfolgte durch die Forschungsleitung in Dresden. Das Einwohnermeldeamt in Heidelberg wurde durch das Studienzentrum in Heidelberg kontaktiert. Folgende Unterlagen wurden bei den jeweiligen Einwohnermeldeämtern eingereicht (FB 181 Forschungsnehmer (a) 2015):

- Ziehungsanweisung für das Einwohnermeldeamt
- Anschreiben an die potenziellen Kontrollpersonen
- Interessensbekundung
- Probandeninformation
- Einwilligungserklärung für Proband/innen
- Ethikvotum
- Stellungnahme des Datenschutzbeauftragten des betreffenden Bundeslandes
- Studienprotokoll
- Police der abgeschlossenen Wegeunfallversicherung

Von den Einwohnermeldeämtern wurden pro Studienregion, mit Ausnahme von Heidelberg, 1.050 Da-

tensätze ausgespielt. Davon wurden jeweils 50 % nach Alter und Geschlecht stratifiziert zufällig ausgewählt. An die so erhaltenen Stichproben aus den Melderegistern wurden Anschreiben mit der Bitte um Studienteilnahme inklusive Antwortbogen (Interessensbekundung) und Rücksendeumschlag an das Studienzentrum Dresden verschickt. Ein analoges Vorgehen erfolgte ab Mai 2014 auch durch das Studienzentrum in Heidelberg (Rücksendung der Interessensbekundungen nach Heidelberg). Angestrebt wurde eine Responserate von 30 %. Um diese zu erreichen, wurde in angemessenem zeitlichem Abstand zum ersten Versand der Einladungsschreiben ein Erinnerungsschreiben versendet.

8.1.3 Dokumentation der Rekrutierung und der ein- und ausgeschlossenen Studienteilnehmer/innen

Wie in den vorangegangenen Abschnitten (vgl. 8.1.1 und 8.1.2) dargestellt, sind die Rekrutierungswege für Fälle und Kontrollpersonen unterschiedlich.

Tabelle 5 stellt die Rekrutierung der Kontrollen dar. Mit Ausnahme der Studienregion Dresden, wo bereits nach dem ersten Anschreiben eine ausreichende Response vorlag, wurde ein Erinnerungsschreiben an alle Personen, von denen bis dahin noch keine namentlich zuordenbare Rückmeldung vorlag, versendet. Aufgrund mangelnder Rückmeldezahlen im Studienzentrum Hamburg erfolgte dort eine weitere Stichprobenziehung mit entsprechendem Erstanschreiben.

Tabelle 5: Rekrutierung von Kontrollpersonen

Zentrum	Erreicht / Angeschrieben	Zusagen nach 1. Anschreiben	Zusagen nach Reminder	Positive Response gesamt
Dresden	525 / 525	223	kein Reminder	42,5 %
Heidelberg	535 / 557	159	19	33,3 %
Bonn	521 / 525	135	28	31,3 %
Erlangen	521 / 525	154	45	38,2 %
Hamburg	1.013 / 1.050	211	29	23,7 %
Münster	521 / 525	134	33	32,5 %
Jena	525 / 525	168	43	40,2 %
Mainz	521 / 525	174	33	39,7 %
Gesamt	4.682 / 4.757	1.358	230	33,9 %

Insgesamt wurden 4.757 Personen angeschrieben, von denen 4.682 Personen (98,4 %) erreicht wurden. Davon sagten 1.358 Personen nach dem 1. Anschreiben und weitere 230 Personen nach dem Erinne-

ungsschreiben zu. Damit liegt die gesamte positive Response-Rate bei 33,9 %. Mit Ausnahme des Studienzentrums Hamburg lag die positive Response-Rate in allen Zentren zwischen 31,3 % (Bonn) und 42,5 % (Dresden), womit die angestrebte Rate von 30 % erfüllt wurde. In Hamburg konnte trotz einer zweiten Stichprobenziehung inklusive Anschreiben und Remindern nur eine positive Response-Rate von 23,7 % erreicht werden.

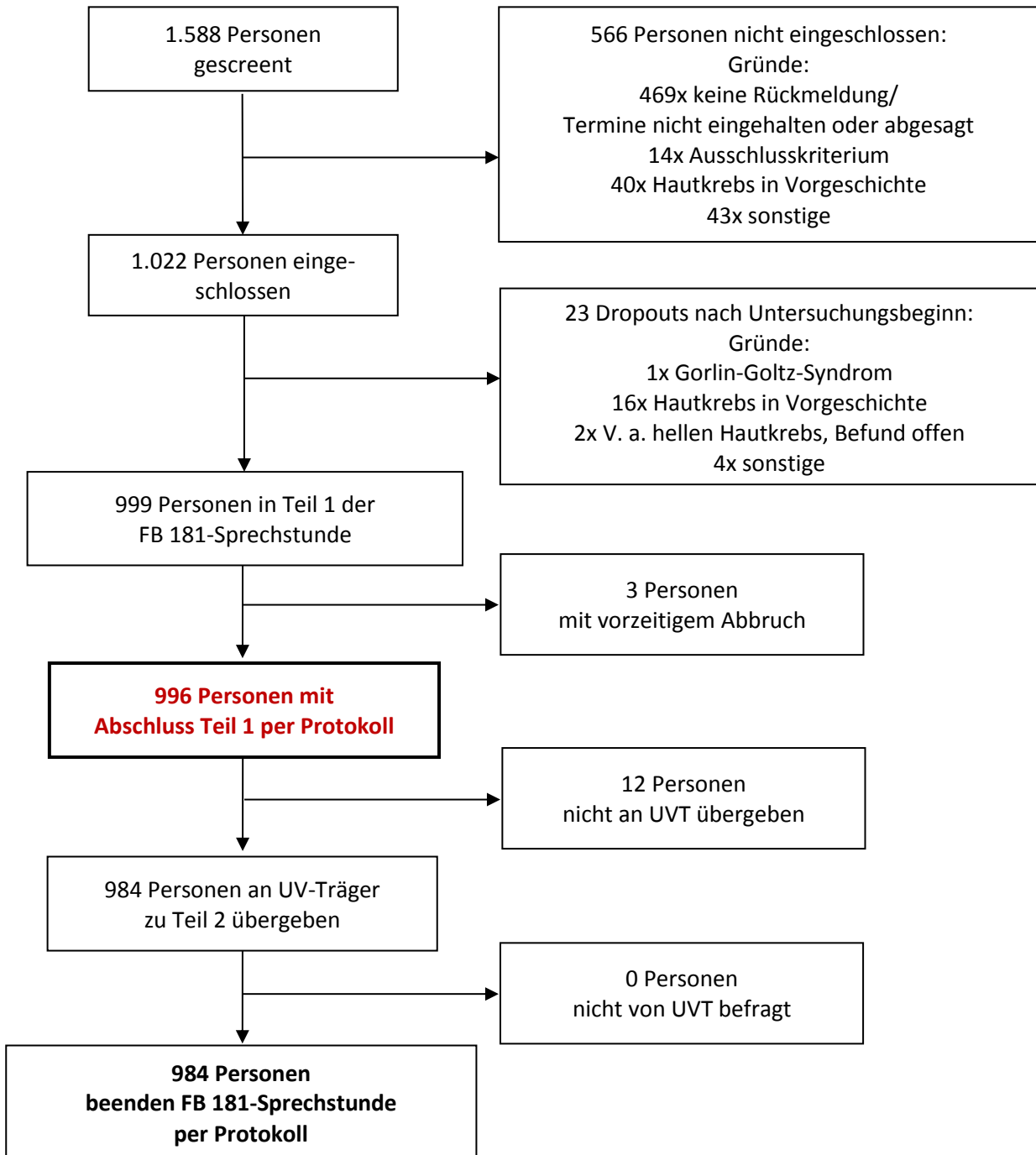


Abbildung 4: Flowchart zur Dokumentation des Ein- und Ausschlusses von Studienteilnehmer/innen: Alle Zentren: Kontrollpersonen

Der weitere Ein- und Ausschluss von Personen der Kontrollgruppe ist in Abbildung 4 für alle Studienzentren dokumentiert. Von allen 1.588 Personen, die sich zur Studienteilnahme anmeldeten und die als Kontrollperson gescreent wurden, beendeten insgesamt 996 Personen Teil 1 der FB 181-Sprechstunde per Protokoll. Entsprechende Ausschlussgründe sind ebenfalls Abbildung 4 zu entnehmen.

Tabelle 6: Kontrollpersonen mit Studienteilnahme, Response nach Alter und Geschlecht für in der Studiengruppe Verbliebene

Geburtsjahrgänge	Soll nach Ziehungsanweisung (erreichte Personen)	In der Kontrollgruppe auswertbar	Response in der jeweiligen Gruppe
1.1.1935-31.12.1944	2.230	442	20 %
1.1.1945-31.12.1954	1.516	358	24 %
1.1.1955-31.12.1964	535	113	21 %
1.1.1965-31.12.1974	223	49	22 %
1.1.1975-31.12.1984	178	34	19 %
Männer	2.675	567	21 %
Frauen	2.010	429	21 %
Gesamt	4.682	996	21 %

In Anlehnung an Registerdaten zur Inzidenz von PEK und BZK in der Bevölkerung (Katalinic 2010) war die Ziehung von Daten aus den Melderegistern alters- und geschlechtsstratifiziert erfolgt (vgl. Ziehungsanweisung, Zwischenbericht 2014 (FB 181 Forschungsnehmer (a) 2015)). In der Tabelle 6 sind die Response-Raten in diesen Gruppen dargelegt. Es zeigt sich, dass weder bezüglich des Alters noch bezüglich des Geschlechts einzelne Gruppen überproportional vertreten sind.

Die Dokumentation der ein- und ausgeschlossenen Fälle erfolgte anhand von studiengruppenbezogenen Flowcharts (Abbildung 5 und Abbildung 6). Demnach beendeten von 806 gescreenten Personen für die Fallgruppe A insgesamt 626 Personen Teil 1 der FB 181-Sprechstunde. Analog dazu beendeten 739 von 971 Personen der Fallgruppe B Teil 1 der FB 181-Sprechstunde.

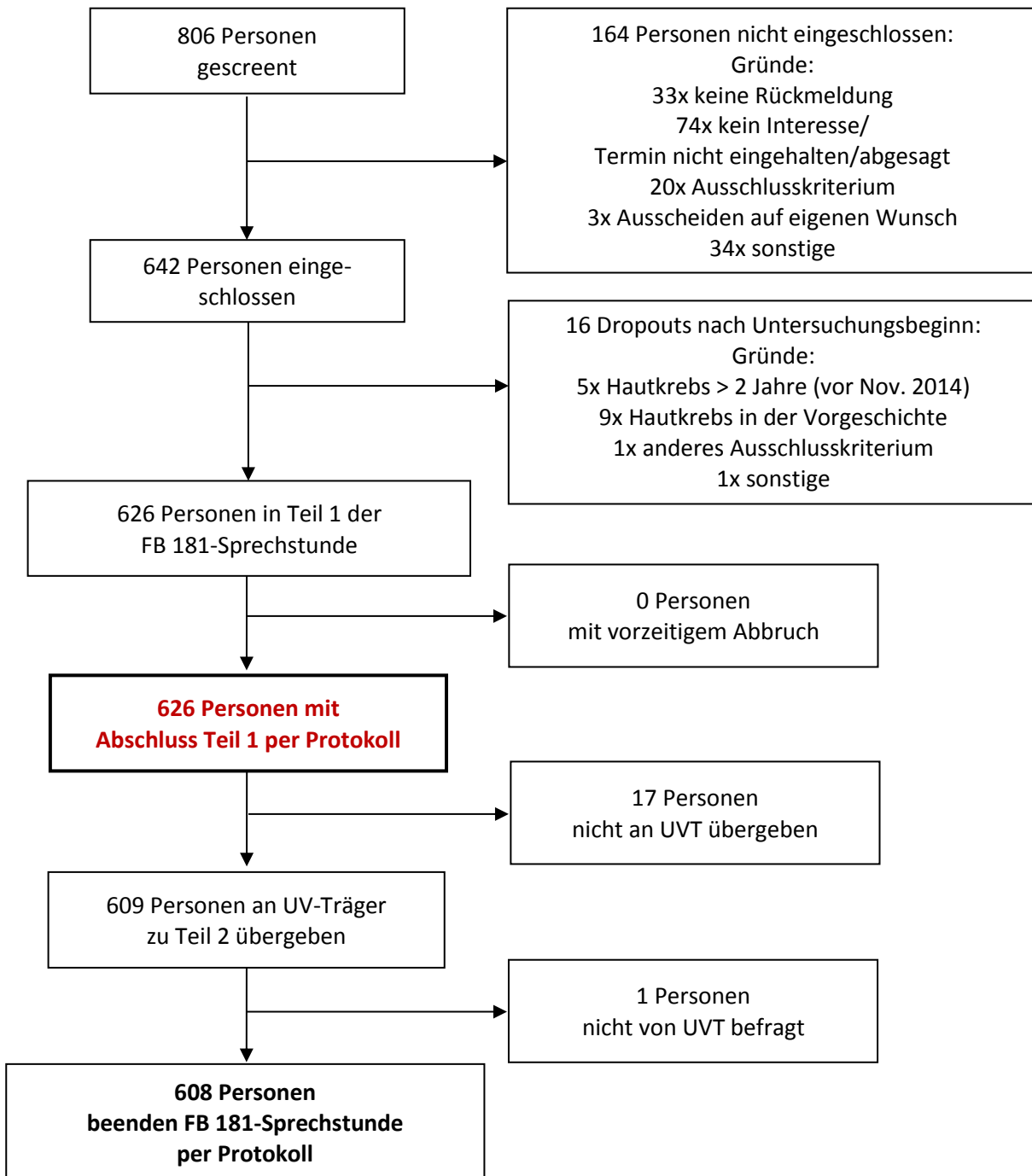


Abbildung 5: Flowchart zur Dokumentation des Ein- und Ausschlusses von Studienteilnehmer/innen: Alle Zentren: Fallgruppe A (Patient/innen mit PEK/AK III/MB): Responserate = 77,7 %

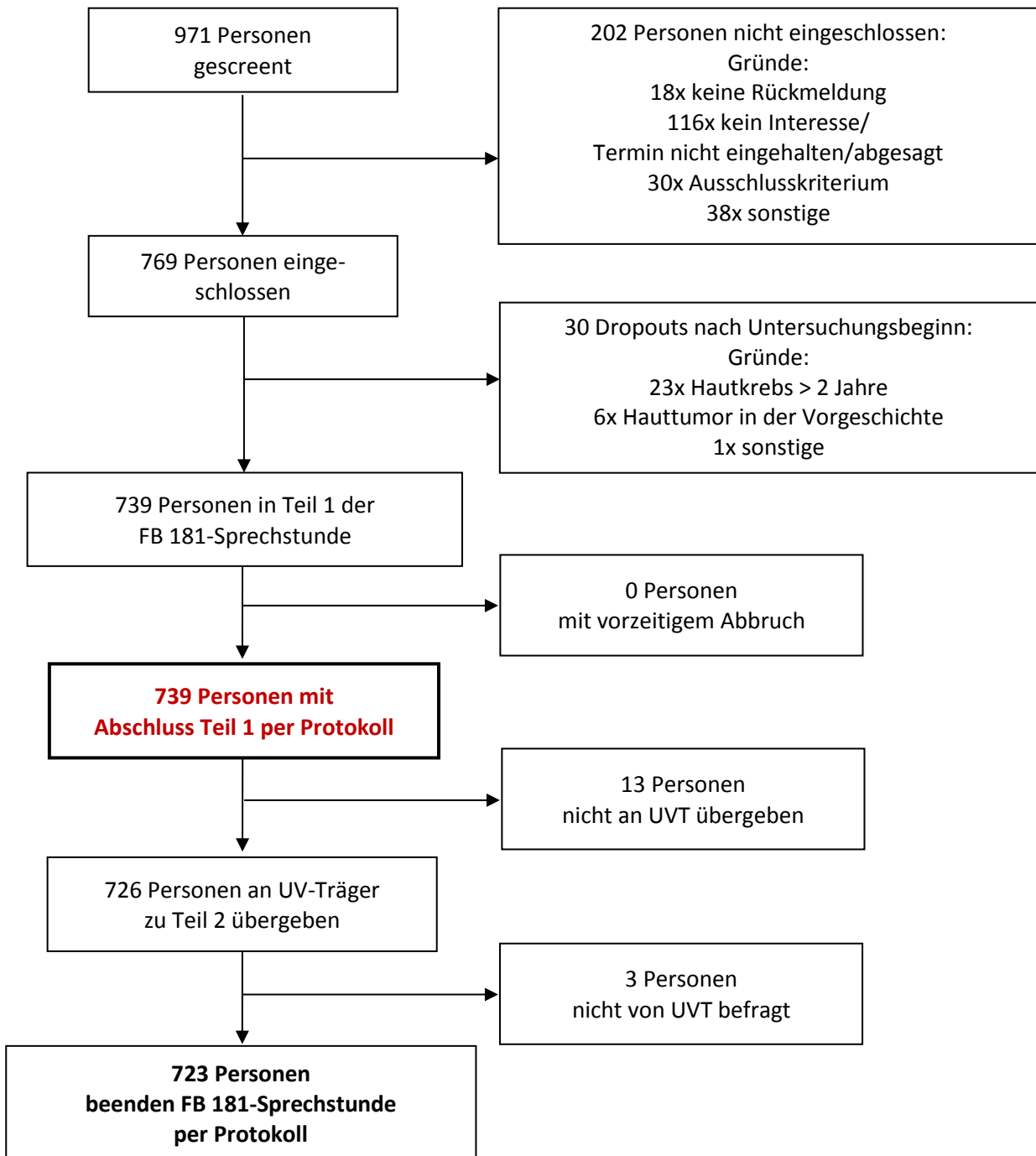


Abbildung 6: Flowchart zur Dokumentation des Ein- und Ausschlusses von Studienteilnehmer/innen: Alle Zentren: Fallgruppe B (Patient/innen mit BZK): Responserate = 76,1 %

Von den eingeschlossenen 626 Patient/innen mit Indexdiagnose PEK/AK III/MB erfüllten 101 Personen das erweiterte Einschlusskriterium (Erstdiagnose älter als zwei Jahre, aber ab dem 01.01.2009). Bei den insgesamt eingeschlossenen Patient/innen fanden sich 103 Personen, die sowohl an einem PEK/AK

III/MB als auch an einem BZK der Haut erkrankt waren (Patient/innen mit „Doppeldiagnosen“). Diese Studienteilnehmer/innen (97 x aus Fallgruppe A, 6 x aus Fallgruppe B) wurden gemäß Studienprotokoll sowohl der Fallgruppe A als auch der Fallgruppe B zugeordnet. Damit ergibt sich die in Abbildung 7 zusammengefasste Gesamtgruppenstärke.

Alle weiteren Auswertungen beziehen sich auf diese in Abbildung 7 dargelegten Fallgruppen.

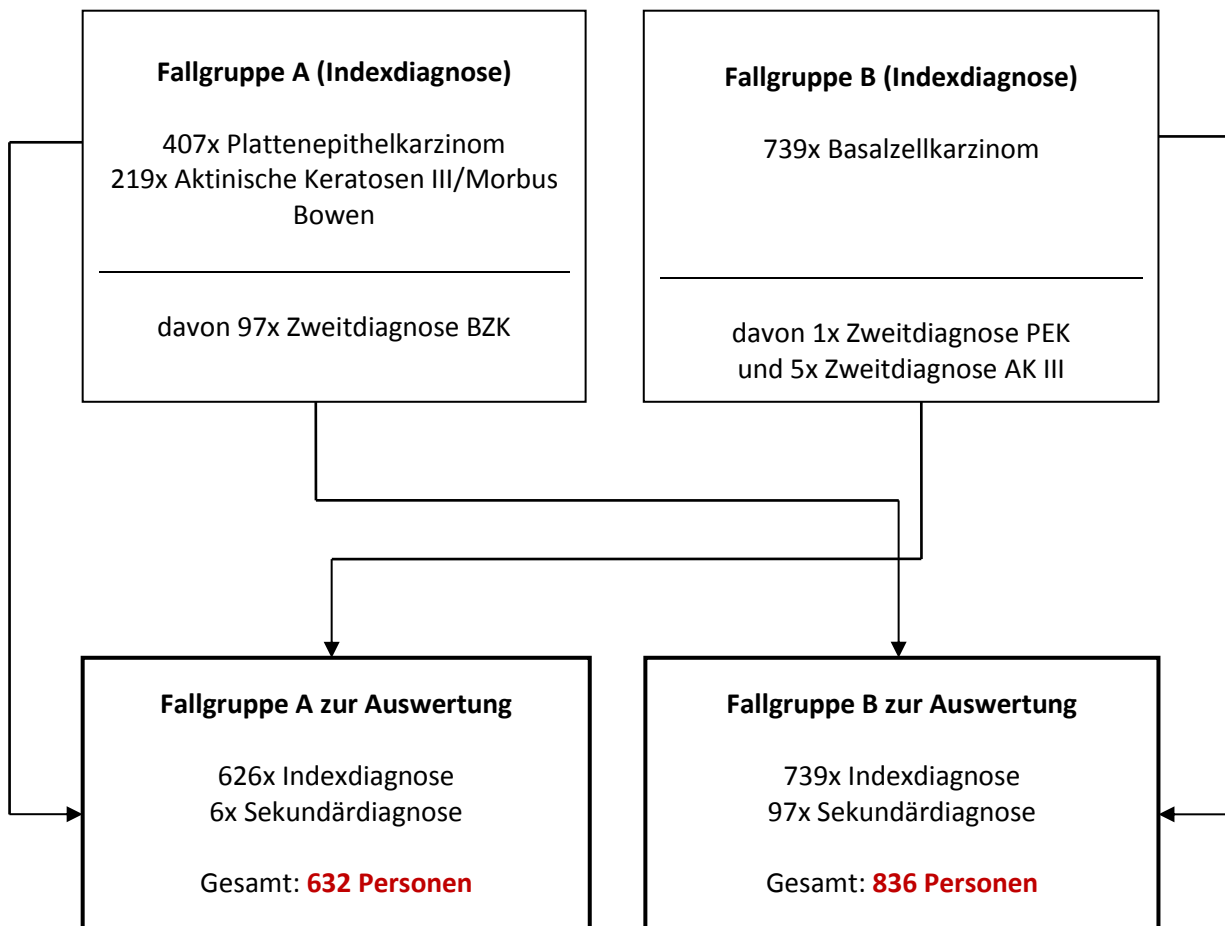


Abbildung 7: Gruppenstärken unter Berücksichtigung von Mehrfachdiagnosen

8.1.4 Rekrutierung für die Validierungsstudie

Für die Validierungsstudie konnten insgesamt 364 Studienteilnehmer/innen rekrutiert werden. Die Rekrutierung nach Fallgruppen sowie nach Studienzentren ist in Abbildung 8 und Abbildung 9 dargestellt. Zwischen den in der Validierungsstudie vertretenen Studiengruppen besteht ein Gleichgewicht, so dass keine der Studiengruppen in der Validierungsstudie erheblich überrepräsentiert ist. Aufgrund der Personalsituation in den Studienzentren ist hier die Verteilung inhomogen.

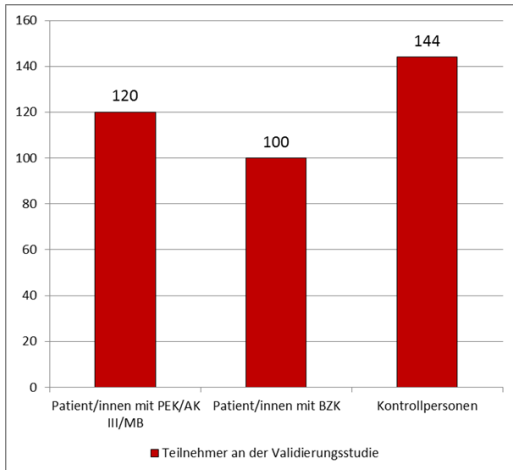


Abbildung 8: Rekrutierung für die Validierungsstudie nach Studiengruppen (n = 364 Studienteilnehmer/innen)

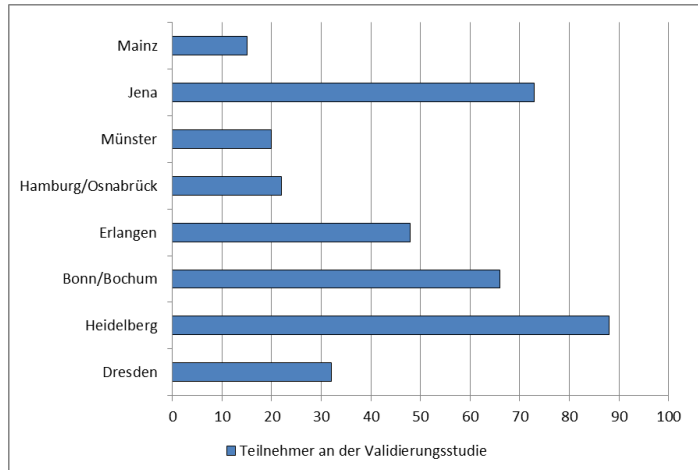


Abbildung 9: Rekrutierung für die Validierungsstudie nach Studienzentren (n = 364 Studienteilnehmer/innen)

8.1.5 Teilnehmer/innen der Messkampagne der DGUV

Das ursprüngliche Studiendesign sah vor, nach Abschluss des Teils 2 der FB 181-Sprechstunde Proband/innen für dosimetrische Messungen der UV-Bestrahlung bei der Arbeit zu gewinnen. Mögliche Proband/innen sollten durch den Befrager des Unfallversicherungsträgers auf die Messkampagne aufmerksam gemacht werden. Dazu standen zwei Informationsflyer und eine Attrappe eines Messgerätes zur Verfügung.

Zu der Validierung der Instrumente zur Expositionserfassung sollten in zwei Jahren insgesamt 600 Proband/innen messtechnisch begleitet werden. Dies bedeutete, dass jede Probandin/jeder Proband das elektronische Datenlogger-Dosimeter vom 1. April bis zum 31. Oktober eines Jahres arbeitstäglich am linken Oberarm tragen sollte.

Es stellte sich aber heraus, dass die in die Studie eingeschlossenen Fälle und Kontrollen durchschnittlich zu alt waren und damit bereits nicht mehr im Arbeitsleben standen oder kurz vor der Berentung waren. Dementsprechend hat sich das Zentrum Sankt Augustin in Rücksprache mit der Forschungsleitung in Dresden entschieden, die Messkampagne von der Studie insofern abzukoppeln, dass ein eigenes Probandenkollektiv rekrutiert wurde. Dazu wurden von den Unfallversicherungsträgern Proband/innen ausgewählt, die zu den Berufsgruppen mit solarer Exposition gehören. Die genaue Analyse der einzelnen Berufsgruppen und Probandenkollektive wird in einem gesonderten Bericht dargestellt.

Die in den Messkampagnen 2014 und 2015 eingeführten 596 deutschlandweit rekrutierten Proband/innen hatten ein Durchschnittsalter von $39,7 \pm 10,5$ Jahren (2014: 39,6; 2015: 39,8). Abbildung 10 be-

schreibt die Altersverteilung in 5-Jahres-Schritten.

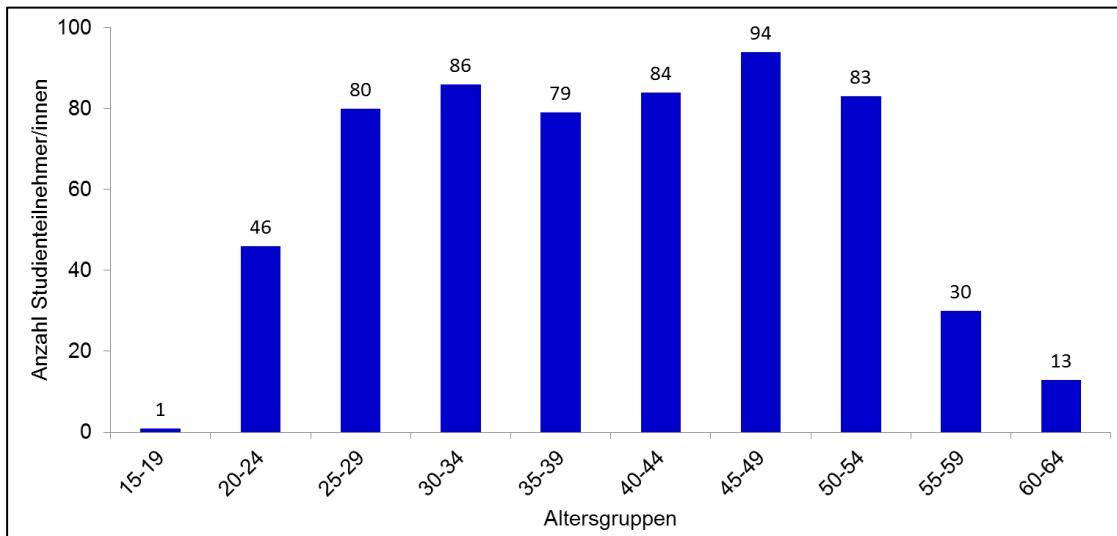


Abbildung 10: Verteilung der Teilnehmer/innen der Messkampagne zur Messung der UV-Strahlungsexposition während der Arbeitszeit auf die Altersgruppen

8.1.6 Propensity Score Matching

Zur Sicherstellung einer Balancierung von Alter und Geschlecht zwischen den Fallgruppen und der Kontrollgruppe wurde ein Propensity Score Matching vorgenommen (Rosenbaum, Rubin 1984, Rubin 1997). Zur Berechnung des Propensity Scores wurde eine logistische Regression eingesetzt, wobei für jeden Studienteilnehmer und jede Studienteilnehmerin ein entsprechender Propensity Score auf der Basis von Alter und Geschlecht berechnet wurde. Da für Hautkrebsfälle die UV-Exposition jeweils nur bis zum Zeitpunkt der Hautkrebsdiagnose einbezogen werden darf, wurde für die Fälle das Alter zum Diagnosezeitpunkt als Matchingvariable verwendet. Das Matching erfolgte separat für beide Fallgruppen (PEK/AK III/MB und BZK) mit der Methode „nearest neighbours“ und ohne Zurücklegen der Kontrollen pro Fallgruppe im Verhältnis 1:1. Personen aus der Kontrollgruppe wurden sowohl in Fallgruppe A als auch in Fallgruppe B als Matching-Partner verwendet.

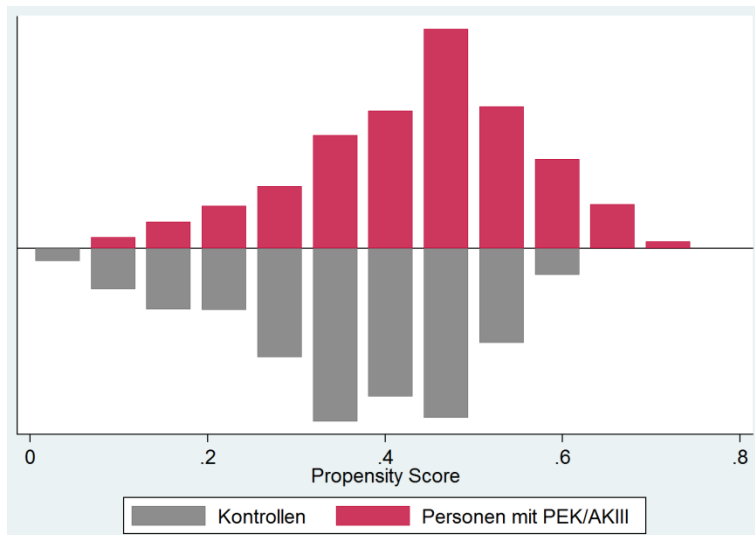


Abbildung 11: Propensity Score Matching Fallgruppe A: 632 Fällen wurden 632 Kontrollen zugeordnet, Scores nach Erkrankungsalter und Geschlecht

Tabelle 7: Verteilung der Matchingvariablen vor und nach Propensity Score Matching in Fallgruppe A (Patient/innen mit PEK/AK III/MB, n = 632)

		Fälle	Kontrollen	p
Durchschnittsalter in Jahren (± Standardabweichung)				
	vor Matching	71,2 (± 9,5)	65,7 (± 10,5)	< 0,001
	nach Matching	71,2 (± 9,5)	69,7 (± 7,9)	0,003
Geschlecht				
Männer (%)	vor Matching	70,4	56,8	
Frauen (%)		29,6	43,3	< 0,001
Männer (%)	nach Matching	70,4	68,7	
Frauen (%)		29,6	31,3	0,502

Als Basis für das Matching dienten die Studiengruppen mit maximaler Gruppenstärke (vgl. Abbildung 7). Insgesamt wurden den 632 Personen der Fallgruppe A und den 836 der Fallgruppe B entsprechend 632 bzw. 836 Kontrollen zugeordnet. Die Verteilung der berechneten Propensity Scores für Fallgruppe A und Fallgruppe B sind in Abbildung 11 bzw. Abbildung 12 dargestellt. Hierbei zeigt sich, dass die Propensity Scores der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Fallgruppen niedriger liegen, was auf Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung zurückzuführen ist. Tabelle 7 und Tabelle 8 zeigen die Verteilung von Alter und Geschlecht in Fallgruppe A bzw. B und den gematchten Kontrollgruppen vor und nach Matching. Dabei fällt auf, dass in Fallgruppe A deutliche Unterschiede bezüglich der Matchingvariablen be-

stehen, welche nach dem Matching jedoch wesentlich geringer sind. Aufgrund der hohen Fallzahl sind die Gruppenunterschiede dennoch statistisch signifikant. In Fallgruppe B waren die Gruppenunterschiede bezüglich Alter und Geschlecht bereits vor dem Matching relativ gering und wurden durch das Matching noch besser ausgeglichen. Es liegen daher keine signifikanten Unterschiede zwischen Fallgruppe B und der gematchten Kontrollgruppe vor.

Weitere Analysen zur Ausbalancierung der gematchten Gruppen sind in Anlage 4 dargestellt.

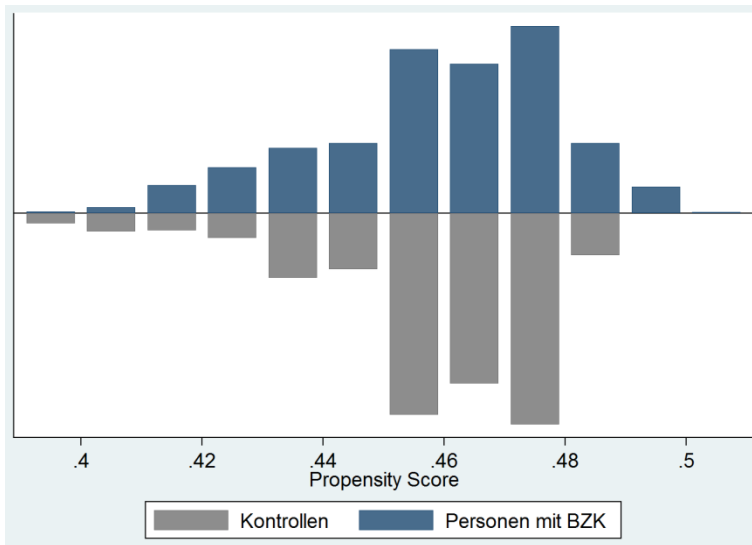


Abbildung 12: Propensity Score Matching Fallgruppe B: 836 Fällen wurden 836 Kontrollen zugeordnet, Scores nach Erkrankungsalter und Geschlecht

Tabelle 8: Verteilung der Matchingvariablen vor und nach Propensity Score Matching in Fallgruppe B (Patient/innen mit BZK, n = 836)

		Fälle	Kontrollen	p
Durchschnittsalter in Jahren (± Standardabweichung)				
	vor Matching	66,5 (± 10,9)	65,7 (± 10,5)	0,101
	nach Matching	66,5 (± 10,9)	66,4 (± 9,7)	0,876
Geschlecht				
Männer (%)	vor Matching	57,3	56,7	
Frauen (%)		42,7	43,3	0,791
Männer (%)	nach Matching	57,3	58,6	
Frauen (%)		42,7	41,4	0,586

8.2 Instrumente zur Bewertung der Lichtschädigung der Haut

Aufbauend auf einem Literaturstudium war im Rahmen von FB 170 ein Instrument zur Quantifizierung der Lichtschädigung im Sinne eines Schweregradscores entwickelt und validiert worden. Dieses Instrument erfasst mit drei unterschiedlichen Qualitäten die Lichtschädigung unterschiedlicher Körperareale in Form

- eines Photographic Guide, der Lichtschädigungen der jeweiligen Körperregion in sechs Schweregraden als Vergleichsfoto darstellt
- einer 6-stufigen Likertskala, um den Lichtschaden an zwölf Körperregionen einzeln durch den Dermatologen zu bewerten (0: keine Lichtschädigung, 5: schwere Lichtschädigung) sowie mit
- einem Erhebungsinstrument zur Ermittlung eines Summenscores, der ebenfalls für die zwölf Körperregionen gesondert die folgenden klinischen Kriterien einzeln in einer Spannweite von 0-5 beurteilt:
 - Bräunung
 - Teleangiektasien
 - Elastose/Hauttumor
 - Faltenbildung
 - Hyperpigmentierung/Lentiginos
 - Depigmentierung

Um die intrinsische von extrinsischer Lichtschädigung besser abzugrenzen, wurden zusätzliche Parameter wie z. B. Alter, Augenfarbe, natürliche Haarfarbe, Hauttyp und Alopeziestadium erfasst. Abschließend erfolgte die Bewertung der Hautalterung. Alle Instrumente sind in Anlage 5 dargestellt.

8.3 Berechnung der Strahlenexpositionswerte, Definition der Variablen

UV-Strahlenexpositionswerte wurden im Erfassungssystem für Lebensperioden bzw. Perioden der beruflichen Laufbahn ermittelt. Diese Perioden sind definiert durch Anfangs- und Endjahr. Für den außerberuflichen Bereich umfassen diese Perioden die gesamte Biografie vom Geburtsjahr bis zum Jahr der Untersuchung in FB 181 lückenlos. Im Gegensatz dazu setzt die erste Episode beruflicher Expositionserfassung frühestens mit dem 14. Lebensjahr ein. Es können zeitliche Lücken in der Berufsbiografie (z. B. durch Mutterschutz oder Arbeitslosigkeit) auftreten. Die letzte Episode endet hier mit dem Jahr des Ausscheidens aus dem Berufsleben.

Aus den erhobenen Expositionsdaten für die einzelnen Perioden der außerberuflichen und der beruflichen UV-Exposition wurden zunächst durchschnittliche Expositionswerte in SED für die jeweils betrachteten Perioden ermittelt. Anhand der angegebenen Anfangs- und Endjahre erfolgte daraus die Festlegung von mittleren Expositionswerten in SED pro Lebensjahr. Dies ist erforderlich, um neben der Berechnung einer kumulativen Lebensdosis (Summe über alle vorliegenden Perioden) eine Validierung der

entwickelten Messinstrumente (ggf. unterschiedliche Definition von „Episoden“ anhand von Anfangs- und Endjahr) zu ermöglichen.

Für die private und die berufliche UV-Strahlenexposition wurden unter Verwendung der mit den Instrumente „Bewertung der außerberuflichen UV-Exposition“ sowie „Anamneseauxilium zur Bewertung der beruflichen UV-Exposition (Instrument B aus FB 170, Erlanger UV-Anamnesetool)“ SED-Werte wie nachfolgend beschrieben, errechnet.

Anlage 6 enthält detaillierte Angaben zur Berechnung der Dosiswerte in der SQL-Datenbank.

8.3.1 Außerberufliche UV-Strahlenexposition

Die außerberufliche UV-Strahlenexposition setzt sich aus den Bereichen Wohnort, Freizeitverhalten/Verhalten an Wochenenden und freien Tagen sowie Urlaubsverhalten zusammen. Der Expositionsanteil durch den Wohnort wurde unter Berücksichtigung der geografischen Einflussparameter Höhe über Normalnull (üNN) sowie Breitengrad des Wohnorts ermittelt (Tabelle 9 und Tabelle 10). Wechselnde Wohnorte wurden durch unterschiedliche Episoden abgebildet, sofern eine zeitliche Abfolge vorliegt. Anderenfalls (saisonale Wohnorte oder mehrere Wohnorte parallel) wurden die Wohnortfaktoren entsprechend der erfassten zeitlichen Anteile linear kombiniert. Wechselnde Wohnorte innerhalb einer Episode, die sich bezüglich Höhe üNN und Breitengrad nicht unterschieden, wurden als ein Wohnort betrachtet.

Die mit steigender Höhe üNN zunehmende erythemwirksame Bestrahlungsstärke der solaren UV-Strahlung wurde durch folgende Faktorenbewertung nach Tabelle 9 berücksichtigt:

Tabelle 9: SED-Bewertung Wohnort, Höhe üNN (Kiesel, Wolf et al. 2013)

Höhe über dem Meeresspiegel (üNN)	Resultierender Faktor
0-1000 m	1,0
1001-2000 m	1,1
2001-3000 m	1,2
3001-4000 m	1,3

Analog wurde die von Pol zu Äquatorialregion steigende erythemwirksame Bestrahlungsstärke der solaren UV-Strahlung durch Faktorenwerte für den geografischen Breitengrad des Wohnorts nach Kiesel et al. (Kiesel, Wolf et al. 2013) wie in Tabelle 10 beschrieben eingerechnet.

Tabelle 10: SED-Bewertung Wohnort, geografische Breite

Geografische Breite	Resultierender Faktor
0 ± 30°	3,5
± (30-45°)	2,0
± (45-60°)	1,0
> ± 60°	0,5

SED-Werte des Freizeit- und Urlaubsverhaltens wurden anhand der „Gesamtbeurteilung durch den Untersucher pro Episode“ (siehe Anlage 7) ermittelt, welche eine 5-stufige, semantisch untersetzte Likertskala von -2 „Stubenhocker“ bis +2 „Sonnenanbeter“ umfasste. Das Freizeitverhalten (Tabelle 11) wird wie folgt bewertet (Knuschke 03.07.2013, Knuschke, Kurpiers et al. 2004):

Tabelle 11: SED-Bewertung Freizeitverhalten

Bewertung Untersucher	SED/Jahr
-2	15
-1	25
0	35
1	70
2	100

Tabelle 12: SED-Bewertung Urlaub (21 Tage Sommerurlaub, April-September)

Bewertung Untersucher	SED/Jahr
-2	21
-1	42
0	71
1	86
2	115

Tabelle 13: SED-Bewertung Urlaub (7 Tage Winterurlaub, Oktober-März), ergänzend zu Bewertung aus Sommerurlaub zu berücksichtigen

Art des Winterurlaubs	SED/Jahr	Bewertung Untersucher (geht in Gesamtbewertung Urlaub mit ein, Festlegung: Sommerurlaub hat prägenden Vorrang für Bewertung)
Fernurlaub < 30° n.B.	53	+2
Mittelmeerurlaub	12	+1
Skiurlaub > 800 m üNN	9	+1

Für die Beurteilung des Urlaubsverhaltens (Tabelle 12 und Tabelle 13) wurden SED-Werte anhand der Bewertung des Untersuchers berechnet (Knuschke 03.07.2013).

Da sich die SED-Bewertungen der Urlaube von Daten ableiten, denen 21-tägige Urlaube zugrunde liegen, musste bei der Berechnung der SED-Urlaubswerte die Länge des Urlaubs berücksichtigt werden.

Unter Berücksichtigung der Höhen- und Breitenfaktoren sowie der den Bewertungen hinterlegten Expositionswerten (Tabelle 9 bis Tabelle 13) berechnete sich die **kumulative Lebensdosis** der UV-Exposition aus Freizeit- und Urlaubsverhalten wie folgt:

$$\sum_{(\text{alle Episoden})} [(\text{Faktor für geografische Breite} * \text{Faktor für Höhe üNN} * \text{SED Freizeitverhalten}) + (\text{SED Sommerurlaub} * \text{Anzahl Urlaubstage Sommer/21}) + (\text{SED Winterurlaub} * \text{Anzahl Urlaubstage Winter/7})] * \text{Anzahl der Jahre der Episode}$$

Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass das gesamte Jahr aus 52 Wochen, unterteilt in drei Urlaubswochen und 49 Arbeitswochen (bzw. „normale“ Freizeitwochen) besteht. Dies ist die Basis aller weiteren Berechnungen.

Ausgangspunkt für die Bewertung der UV-Exposition im Urlaub war der für die Sommermonate angegebene Urlaub. Urlaub in den Wintermonaten fand unter speziellen Voraussetzungen Berücksichtigung (vgl. Tabelle 13). Für Angaben, welche von den grundsätzlichen Annahmen abweichen, sind derzeit keine belastbaren Daten verfügbar. Hierzu erfolgte eine Konsultation mit Herrn Knuschke (Bereich Experimentelle Photobiologie, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Dresden) mit welchem, auf Grundlage seiner Erfahrungen, folgende Festlegungen getroffen wurden:

1. **In der Kindheit/Schulzeit: Ganze Sommerferien (8 Wochen (56 Tage) in Ostdeutschland bzw. 6 Wochen (42 Tage) in Westdeutschland) als Urlaub angegeben:**

Mit Bezug auf das Bundesurlaubsgesetz (Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz

(BMJV) 1963): Urlaub aufteilen in drei Wochen Urlaub wie angegeben (Badeurlaub etc.), die restlichen 5 bzw. 3 Wochen als Urlaub am Wohnort (falls Badeurlaub insgesamt angegeben war, dann Bewertung in der Kategorie „0“, sonst entsprechend).

- das bedeutet insgesamt:

$44/49 * \text{SED-Zahl}$ gemäß Bewertung auf der 5-stufigen Skala für **Freizeit** für jedes Jahr der Episode als UV-Exposition für den Freizeitbereich

Dosiswert in SED für Badeurlaub = Dosiswert nach Knuschke

Dosiswert in SED für Urlaub am Wohnort = $5/3 * (\text{bzw. } 1 *)$ Dosiswert nach Knuschke

2. **Mehr als 42 Tage Urlaub während der Berufstätigkeit (x > 6 Wochen Urlaub):** Zunächst Abgleich mit den Zeiträumen der Berufstätigkeit (Erfassung der beruflichen UV-Exposition, ggf. Sonderurlaub durch Bergbau o. Ä.). Anschließend Vorgehen wie unter 1., allerdings mit angepassten Dauern:

- das bedeutet insgesamt:

6 Wochen als eigentlichen Urlaub (entspricht 30 Tagen nach Bundesurlaubsgesetz (Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) 1963), 2 * Dosiswert nach Knuschke)

$x - 6$ Wochen als entsprechenden Urlaub am Wohnort ($(x - 6) / 3 * \text{Dosiswert nach Knuschke}$)

$52 - x$ Wochen verbleibend für die Freizeitexposition ($(52 - x) / 49$ der Freizeitdosis)

3. **Mehr als 42 Tage Urlaub im Rentenalter:** Freizeitexposition ist entsprechend zu reduzieren
4. Extrem kurze Urlaubszeiten (unter 7 Tage pro Urlaub): Freizeitexposition ist entsprechend zu erhöhen
5. **Badeurlaube im Winter** in der Karibik, im Mittelmeerraum o. ä. werden den Sommerurlaube zugerechnet.
Finden im Sommer keine Badeurlaube oder andere Urlaube mit erhöhter UV-Exposition (z. B. Hochgebirgswandern, Reisen in Gegenden südlich der Alpen) statt, dann gilt die Dauer der Winter-Badeurlaube als Expositionsdauer (Wochen).
Finden zusätzlich im Sommer auch UV-relevante Urlaube statt, dann ist eine Kombination der Dauern und Expositionshöhen zu bilden:
 - Badeurlaube im Sommer und Winter: Kategorie „2“ und Addieren der Urlaubsdauern, entsprechende Verringerung der Zahl der „Arbeitswochen“, wenn sie in der betrachteten Episode ca. jährlich stattfinden, ansonsten **anteilig** berücksichtigen (z. B. in einer Episode der Dauer 10 Jahre: 8 Badeurlaube im Sommer, 2 Badeurlaube im Winter).
 - Badeurlaube im Winter, Sommerurlaube mit Expositionskategorie „1“ (z. B. Hochgebirgswandern, Reisen in Gegenden südlich der Alpen): x_{Sommer} Urlaubswochen mit Bewertung „1“ **und** x_{Winter} Urlaubswochen mit Bewertung „2“, $(52 - x_{\text{Sommer}} - x_{\text{Winter}})$ „normale“ Arbeits- bzw. Freizeitwochen
6. **Wanderurlaube/Kulturreisen im Winter** bedürfen ebenfalls einer gesonderten Betrachtung. Es gelten sinngemäß die Überlegungen aus Punkt 5. Ein Winteraufenthalt in der geografischen Region 1 (Breitengrade bis $\pm 30^\circ$) ist mit der Skalenbewertung „+2“, in der geografischen Region 2 (Breitengrade $\pm (30-45^\circ)$) mit der Skalenbewertung „+1“ assoziiert.
7. Anmerkung: x Wochen Sommerurlaub (mit entsprechendem Faktor für den Dosiswert nach Knuschke) korrespondieren grundsätzlich mit $52 - x$ Wochen (und damit dem Faktor $(52 - x) / 49$ für den Dosiswert nach Knuschke) bei der Freizeitexposition.

8. Sind Anzahlen von Urlaubstagen angegeben, die nicht vollen Wochen entsprechen, dann Umrechnung auf Wochen (z. B. 5 Tage = 5/7 Woche = 0,7 Wochen)
9. Sonderfall: In einer **Episode mit n Jahren** gibt es eine **Anzahl von $m < n$ oder $m > n$ Urlauben** mit insgesamt x Tagen pro Jahr der Episode:
 - Die Bewertung (in der validierten Skala) berücksichtigt die verschiedenen Urlaubsexpositionen dieser Episode in Form eines gewichteten Skalenwertes
 - Hierfür die Anzahl der pro Jahr angegebenen Urlaubswochen (oder -tage) anwenden wie in den oben stehenden Formeln beschrieben
 - Bei der **intermittierenden** UV-Exposition ist dann die **Anzahl** der Badeurlaube wieder interessant, nicht die Dauer
10. Urlaube im Winter, die nicht „normaler“ Winterurlaub mit Schnee und < 2000 m üNN in Mitteleuropa sind (i. d. R. 1-2 Wochen), müssen extra überprüft werden. Z. B. Rentenalter: Im Winter mehrere Monate in südlichen Regionen, Baden oder Wandern bedeutet entsprechende Reduktion der Freizeitwochen.

8.3.2 Umgang mit fehlenden Werten in der Erfassung der außerberuflichen UV-Exposition

Fehlende Werte in der Erfassung der außerberuflichen UV-Exposition wurden wie folgt behandelt:

1. **Fehlende Angaben zum Urlaub werden, sofern eine Freizeitexposition angegeben wurde, als „kein Urlaub“ (Anzahl Urlaube = 0) bewertet**
2. **Episoden außerberuflicher UV-Exposition mit Angaben zur Freizeit, jedoch nicht zum Urlaub**

Für diese Zeiten muss unterstellt werden, dass in den betreffenden Jahren tatsächlich gar kein Freizeitausgleich in Form von Urlaub stattgefunden hat.

Damit gilt die UV-Exposition in der Freizeit/an Wochenenden und anderen freien Tagen für 52 Wochen pro Jahr statt 49, somit:

$52/49 * \text{SED-Zahl gemäß Bewertung auf der 5-stufigen Skala für Freizeit für jedes Jahr der Episode als **Gesamt-UV-Exposition** für den außerberuflichen Bereich}$

Für den Bereich Urlaub wird demzufolge keine zusätzliche UV-Exposition vergeben.

3. **Episoden außerberuflicher UV-Exposition mit Angaben zum Urlaub, jedoch nicht zum Freizeitverhalten**

Falls eine Episode der außerberuflichen UV-Exposition angelegt ist, anschließend aber keine Daten für den Bereich Freizeit eingegeben worden sind, so ist für jedes Jahr der Episode die mittlere Exposition von 60 SED einzutragen. Dies resultiert aus dem im BK-Verfahren zugrunde gelegten Wert von 130 SED = 60 SED Freizeit + 70 SED Urlaub (Knuschke 03.07.2013) pro Jahr für die private UV-Exposition.

4. **Episoden außerberuflicher UV-Exposition, bei denen sowohl die Angaben zur Freizeit- als auch zur Urlaubsexposition fehlen**

Wenn Urlaub = 0 und Freizeit nicht ausgefüllt waren, dann wurden 70 SED für Urlaub und 60 SED für Freizeit angesetzt.

Fehlte lediglich die Angabe zur Dauer des Urlaubs pro Jahr, dann wurden drei Wochen angenommen.

8.3.3 Berufliche UV-Strahlenexposition (natürliche UV-Strahlung), Berechnung nach Wittlich

Die im Teil 2 der FB 181-Sprechstunde durch die UV-Träger unter Verwendung der Wittlich'schen Formel (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Wittlich 2013) ermittelte berufliche UV-Exposition stellte die Basis für die Hypothesenprüfung aller Hypothesen zum Zusammenhang von Strahlenexposition und Erkrankungsrisiko bzw. Lichtschädigung der Haut dar. Die vom IFA entwickelte Methode gilt als „Goldstandard“ und wird in Berufskrankheitenverfahren zur Expositionsermittlung eingesetzt.

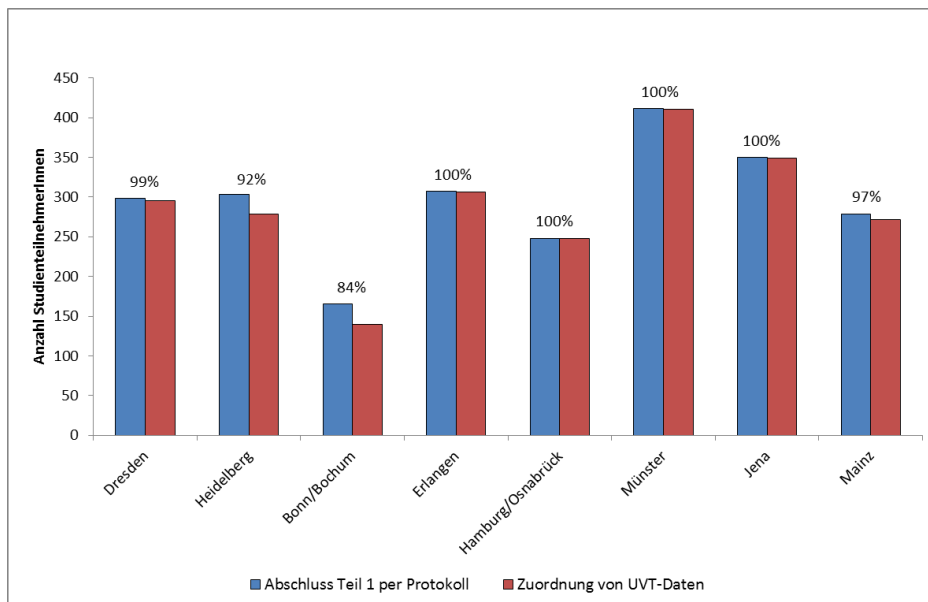


Abbildung 13: Datenlinkage Teil 1 und 2 der FB 181-Sprechstunde

Das IFA hat die in Teil 2 der FB 181-Sprechstunde erhobenen Expositionsdaten wie folgt an die Auswertestelle in Dresden übergeben:

- als kumulative UV-Dosis des Arbeitslebens
- in Jahresscheiben (versicherte Arbeitsjahre des jeweiligen Studienteilnehmers/der Studienteilnehmerin)

Das Datenlinkage erfolgte anhand der in Teil 1 der FB 181-Sprechstunde vergebenen Pseudonyme. Ge-

birthdatum, Geschlecht und erlernter Beruf galten als Parameter für die Plausibilitätskontrolle und sind bei der Datenlieferung mit übergeben worden.

In 97,4 % der Fälle gelang ein Datenlinkage zwischen Teil 1 und Teil 2 der FB 181-Sprechstunde (Abbildung 13).

Bei der Berechnung der UV-Dosis aus beruflicher Tätigkeit wird bei Wittlich von einer ganzjährigen, durchschnittlichen Outdoor-Tätigkeit in Deutschland mit einer zusätzlichen UV-Exposition von 300 SED/Jahr (gegenüber einem Indoorworker) und von der durchschnittlichen UV-Belastung eines Indoorworkers von 130 SED/Jahr ausgegangen (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Wittlich 2013). Somit gilt der im Freien Berufstätige als gegenüber 430 = 300 + 130 SED/Jahr exponiert (Knuschke, Kurpiers et al. 2004, Kiesel, Wolf et al. 2013). Der Sockelbetrag für Outdoorworker von 300 SED wird durch verschiedene Faktoren modifiziert.

Zunächst wird die berufliche Laufbahn in einzelne Episoden aufgeteilt. Die Berechnung der Gesamtexposition pro Jahr erfolgt dann unter Berücksichtigung von Zeitfaktoren sowie geografischen und persönlichen Faktoren. Auf Letztere wird im vorliegenden Kontext verzichtet (Annahme persönlicher Faktor = 1,0).

Zu den Zeitfaktoren zählen die Anzahl der Arbeitstage pro Woche (Tabelle 14) sowie die Einsatzzeit während des Jahresverlaufs (Monate und Jahreszeitenfaktor, Tabelle 15 und Tabelle 16) und im Tagesverlauf (Stunden und Tageszeitfaktor, Tabelle 17). Als geografische Faktoren modifizieren geografische Breite (Tabelle 18), Höhe üNN (Tabelle 9) und Rückstrahlvermögen (Albedo) am Arbeitsort (Tabelle 19) die UV-Exposition.

Tabelle 14: Faktor f_{WT} aus Anzahl der Arbeitstage pro Woche

Anzahl der Arbeitstage pro Woche	1	2	3	4	5	6	7
F_{WT}	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4

Tabelle 15: Faktor f_{MS} aus Anzahl der Arbeitsmonate pro Jahr

Anzahl Monate	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
f_{MS}	0,08	0,17	0,25	0,33	0,42	0,50	0,58	0,67	0,75	0,83	0,92	1,0

Tabelle 16: Jahreszeitfaktor f_{JZ} ⁴

Monat	Jahreszeitfaktor f_{JZ}	
	Nordhalbkugel	Südhalbkugel
Januar	0,015	0,170
Februar	0,025	0,140
März	0,055	0,090
April	0,100	0,045
Mai	0,150	0,015
Juni	0,185	0,010
Juli	0,170	0,015
August	0,140	0,025
September	0,090	0,055
Oktober	0,045	0,100
November	0,015	0,150
Dezember	0,010	0,185
Gesamtes Jahr	1,0	1,0

Weitere Details bezüglich der Handhabung sind der Technischen Information an die Träger der Gesetzlichen Unfallversicherung zu entnehmen (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Wittlich 2013).

Tabelle 17: Tageszeitfaktor f_{TZ}

Uhrzeit	Tageszeitfaktor f_{TZ}	
	Sommerzeit (MESZ) 01.04.-31.10.	Normalzeit (MEZ) 01.11.-31.03.
7-8 Uhr		
8-9 Uhr	0,05	
9-10 Uhr	0,07	0,07
10-11 Uhr	0,12	0,14

⁴ f_{JZ} und f_{TZ} wurden im BAuA-Projekt F 2036 für die Formel zur beruflichen UV-Exposition ermittelt (Knuschke, Ott et al. 2015).

Uhrzeit	Tageszeitfaktor f_{TZ}	
	Sommerzeit (MESZ) 01.04.-31.10.	Normalzeit (MEZ) 01.11.-31.03.
11-12 Uhr	0,14	0,19
12-13 Uhr	0,17	0,20
13-14 Uhr	0,17	0,17
14-15 Uhr	0,15	0,12
15-16 Uhr	0,12	0,06
16-17 Uhr	0,10	
17-18 Uhr	0,07	
18-19 Uhr	0,05	
Achtstündiger Arbeitstag	1,0	1,0

Faktoren der geografischen Breite wurden hier wie in Tabelle 18 dargestellt stratifiziert.

Tabelle 18: SED-Bewertung Arbeitsplatz, geografische Breite (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Wittlich 2013)

Geografische Breite	Resultierender Faktor
0 ± 10°	3,8
± (11-20°)	3,3
± (21-30°)	2,4
± (31-40°)	1,9
± (41-66°)	1,0
> ± 66°	Sonderregelung*

* Für Ermittlungen bei Tätigkeiten innerhalb der Polarkreise (> 66° N oder > 66° S) müssen gesonderte Regelungen getroffen werden, da sich auch die Tageslänge drastisch ändert.

Die Faktorenbewertung der Meereshöhe wurde bereits in Tabelle 9 beschrieben.

Aus den genannten Bewertungen ergibt sich folgende Berechnungsvorschrift für die kumulative natürliche berufliche UV-Exposition (**kumulative UV-Lebensdosis**):

$$\sum_{(\text{alle Episoden})} [(\text{Faktor Arbeitstage/Woche} * \text{Faktor Stunden/Tag} * \text{Faktor Tageszeit} * \text{Faktor Arbeitsmonate/Jahr} * \text{Faktor Jahreszeit}) * (\text{Faktor für geografische Breite} * \text{Faktor für Höhe üNN} * \text{Faktor Albedo}) * 300 \text{ SED/Jahr}] * \text{Anzahl der Jahre der Episode}$$

Tabelle 19: Faktorenbewertung Albedo (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Wittlich 2013, Kiesel, Wolf et al. 2013)

Albedo	Resultierender Faktor
Keine Reflexion	1,00
Schnee	1,65
Wasser mit Wellengang	1,20
Sand	1,15
Styropor	1,85
Zinkblech	1,75
Weißaluminium	1,45
Beton	1,10

8.3.4 Umgang mit fehlenden Werten in der Ermittlung der beruflichen UV-Exposition nach Wittlich

Dieser Sachverhalt kam genau dann zum Tragen, wenn den Daten aus Teil 1 der FB 181-Sprechstunde kein Datensatz aus Teil 2 zugeordnet werden konnte. In diesem Fall erfolgt eine Ersetzung des fehlenden Wertes durch $300/170 \cdot \text{Dosiswert}$ aus der Messung mit dem Erlanger UV-Anamnesetool.

8.3.5 Berufliche UV-Strahlenexposition (natürliche UV-Strahlung), Berechnung nach Erlanger Anamneseauxilium

Eine Zielstellung des Projekts bestand in der Validierung von Erhebungsinstrumenten. Das „Anamneseauxilium zur Bewertung der beruflichen UV-Exposition (Instrument B aus FB 170, Erlanger UV-Anamnesetool)“ wird anhand der Daten aus Teil 2 der FB 181-Sprechstunde validiert. Dazu wurden kumulative und jährliche Expositionsdaten aus den mit dem Anamneseauxilium erhobenen Sachverhalten ermittelt.

Bei der Berechnung der UV-Dosis aus beruflicher Tätigkeit wird im vorliegenden Anamneseauxilium von einer ganzjährigen, durchschnittlichen Outdoor-Tätigkeit in Deutschland mit einer zusätzlichen UV-Exposition von 170 SED/Jahr (gegenüber einem Indoorworker) und von der durchschnittlichen UV-Belastung eines Indoorworkers von 130 SED/Jahr ausgegangen. Somit gilt der im Freien Berufstätige als gegenüber $300 = 170 + 130$ SED/Jahr exponiert (Knuschke, Kurpiers et al. 2004, Kiesel, Wolf et al. 2013). Der Sockelbetrag für Outdoorworker von 170 SED wird wiederum durch verschiedene Faktoren modifiziert.

Zunächst wird die berufliche Laufbahn in einzelne Episoden aufgeteilt. Nach Kiesel, Wolf et al. (2013) erfolgt die Berechnung der gesamten Exposition pro Jahr anhand der folgenden Angaben: Dauer der Tätigkeit in Jahren, Einsatzzeit während des Tagesverlaufs (Durchschnittliche Arbeitszeit im Freien, Tabelle 20), Einsatzzeit während des Jahresverlaufs (ganzjährig, saisonal, Tabelle 21) sowie Einsatzort (geografische Breite, Höhe üNN und Rückstrahlvermögen (Albedo), Tabelle 22 sowie Tabelle 9 und Tabelle 19). Dabei wurden gegenüber Wittlich (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Wittlich 2013) vereinfachende Annahmen getroffen.

Tabelle 20: Faktoren Tagesverlauf

Zahl der Stunden	Resultierender Faktor
Mittags 10:00 bis 14:00 (Winterzeit) bzw. 11:00 bis 15:00 (Sommerzeit)	Anzahl Stunden x 0,65/4
8:00 bis 10:00 und 14:00 bis 16:00 (Winterzeit) 9:00 bis 11:00 und 15:00 bis 17:00 (Sommerzeit)	Anzahl Stunden x 0,35/4

Tabelle 21: Faktoren Jahresverlauf

Zahl der Arbeitsmonate	Resultierender Faktor
April bis September	Anzahl Monate x 0,8/6
Oktober bis März	Anzahl Monate x 0,2/6

Die Faktorenbewertung der Meereshöhe wurde bereits in Tabelle 9 beschrieben.

Faktoren der geografischen Breite setzten sich hier wie in Tabelle 22 beschrieben zusammen. Die Faktorbewertung der Reflexion (vgl. Tabelle 19) erfolgt wie bei Wittlich (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Wittlich 2013).

Tabelle 22: SED-Bewertung Arbeitsplatz, geografische Breite (Kiesel, Wolf et al. 2013)

Geografische Breite	Resultierender Faktor
0 ± 20°	3,5
± (20-40°)	2,0
± (40-60°)	1,0
> ± (60-90°)	0,5

Aus den genannten Bewertungen ergibt sich folgende Berechnungsvorschrift für die kumulative natürliche berufliche UV-Exposition (**kumulative UV-Lebensdosis**):

$$\sum_{(\text{alle Episoden})} [(\text{Faktor Tagesverlauf} * \text{Jahresverlauf}) * (\text{Faktor für geografische Breite} * \text{Faktor für Höhe üNN} * \text{Faktor Albedo}) * 170 \text{ SED/Jahr}] * \text{Anzahl der Jahre der Episode}$$

8.3.6 Berufliche UV-Strahlenexposition (künstliche UV-Strahlung)

Sowohl die künstliche UV-Belastung während der Arbeitszeit (z. B. Schweißen) als auch die künstliche UV-Belastung in der Freizeit (z. B. Sonnenbank) wurden erfasst, allerdings dürfen sie aufgrund der i. A. unterschiedlichen Spektren im Vergleich zur natürlichen UV-Strahlung nicht mit dieser verrechnet werden (Kiesel, Wolf et al. 2013).

Es kann somit lediglich eine Aussage darüber getroffen werden, ob eine künstliche UV-Belastung während der beruflichen Tätigkeit vorlag oder nicht, und ein dementsprechender Parameter in das Modell zur Risikoabschätzung aufgenommen werden.

8.4 Plausibilitätskontrollen

Plausibilitätskontrollen wurden zum einen im Anschluss an die Zusammenführung der pseudonymisierten Daten aus den Erhebungsstellen durchgeführt. Diese berücksichtigten diejenigen Sachverhalte, die weder beim Monitoring entdeckt und im Rahmen der Bearbeitung der Queries korrigiert werden konnten, noch durch feste Vorgaben bezüglich der Eingabemöglichkeiten in die Datenbank von vorn herein vermieden worden sind. Dabei wurde zusätzlich darauf geachtet, dass ergänzende Kommentare, welche die Dateneingabe in das Erfassungssystem stützen sollten, angemessen berücksichtigt wurden und somit in die anschließende Auswertung einfließen konnten. Zum anderen erfolgten Plausibilitätskontrollen bei der Zusammenführung der Daten aus Teil 1 und 2 der FB 181-Sprechstunde. Hier wurde anhand der Parameter Studienzentrum, Geschlecht, Geburtsdatum und erlernter Beruf überprüft, ob ein fehlerfreies Datenlinkage stattgefunden hat.

In den Analysen wurde sowohl die Plausibilität der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft als auch die Angaben zur Erwerbstätigkeit sowie der beruflichen und außerberuflichen UV-Exposition sowie der UV-Exposition im Urlaub. Folgende Sachverhalte wurden dabei im Einzelnen überprüft und gegebenenfalls

korrigiert:

- **Ein-/Ausschlusskriterien**

1. Personen der Kontrollgruppe (Kontrollgruppe: „ohne kutanes Malignom“ = „ja“) dürfen keine Indexdiagnose „Plattenepithelkarzinom“, „AK/MB“ und/oder „Basalzellkarzinom“ und auch keine sonstige (nicht Index-) derartige Diagnose haben. Liegt eine der zuvor genannten Diagnosen vor, erfolgte nachträglich die Zuordnung zu einer der Fallgruppen, sofern die zeitlichen Voraussetzungen erfüllt waren.
2. Alle Personen mit Indexdiagnose oder einer nicht als Indexdiagnose gekennzeichneten Diagnose „Plattenepithelkarzinom“, „AK/MB“ und/oder „Basalzellkarzinom“ sind den Fallgruppen A und/oder B zugeordnet.
3. Fälle mit BZK: Die Differenz aus Untersuchungsdatum und Erstdiagnosedatum BZK (Erstdiagnose ist nicht zwangsläufig die Indexdiagnose) muss ≤ 2 Jahre sein. Lag zusätzlich ein PEK/AK III/MB mit einem Erstdiagnosedatum ab dem 01.01.2009 vor, so war darüber hinaus ein Einschluss in die Fallgruppe A möglich.
4. Fälle mit PEK/AK III/MB: Die Erstdiagnose (Erstdiagnose ist nicht zwangsläufig die Indexdiagnose) wurde nach dem bzw. am 01.01.2009 gestellt. Lag zusätzlich ein BZK mit einem Erstdiagnosedatum ≤ 2 Jahre vor Untersuchungsdatum vor, so war darüber hinaus ein Einschluss in die Fallgruppe B möglich.
5. Personen mit Erstdiagnose BZK älter als zwei Jahre vor Untersuchungsdatum konnten nur dann eingeschlossen werden, wenn zusätzlich ein PEK/AK III/MB mit Erstdiagnosedatum nach dem 01.01.2009 vorlag. Hierfür war ein Einschluss ausschließlich in die Fallgruppe A möglich.
6. Personen mit Erstdiagnose PEK/AK III/MB vor dem 01.01.2009 wurden, unabhängig vom Vorliegen weiterer Diagnosen, nicht in die Studie eingeschlossen.

- **Erwerbstätigkeit**

1. Bei derzeit erwerbstätigen Personen („Sind sie derzeit erwerbstätig“ = „ja“), ist die Nennung des derzeitigen Berufes bzw. entsprechende Kodierung nach OMEGA (Organisationssystem zur Ermittlung und Nutzung von Messdaten über Gefahrenstoffe am Arbeitsplatz), Schlüsselverzeichnis Tätigkeiten (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung 2015), erforderlich.
2. Bei derzeit nicht erwerbstätigen Personen („Sind sie derzeit erwerbstätig“ = „nein“) ist die Nennung einer Begründung (Ruhestand, arbeitslos, erwerbsunfähig, Hausfrau/-mann oder Sonstiges) erforderlich.
3. Wurde kein Beruf erlernt, darf auch keine entsprechende Kodierung vorliegen.

- **Außerberufliche UV-Exposition**

1. Das erste Jahr der ersten Episode entspricht dem Geburtsdatum der Person.
2. Das letzte Jahr der letzten Episode entspricht dem Untersuchungsdatum der Person.
3. Die Summe über die Jahre aller einzelnen Lebensphasen entspricht dem Alter der Person bei Untersuchungsdatum.
4. Die Lebensphasen sind nicht überlappend und gehen ineinander über (Ende Phase 1 = Anfang Phase 2, Ende Phase 2 = Anfang Phase 3 usw.); war dies nicht der Fall, wurden die Jahreszahlen entsprechend korrigiert.

5. Wurde der Hauptwohntort als saisonal angegeben, müssen Angaben zu weiterem saisonalem Wohnort vorhanden sein.
 6. Die Angaben zu geografischer Breite und Höhenlage des Wohnortes sollten den tatsächlichen Breitengraden und Höhenlagen entsprechen.
 - a. Studienteilnehmer/innen mit deutschem Wohnort: Personen mit deutschem Wohnort wurden zunächst über das entsprechende Länderkennzeichen oder die entsprechende Postleitzahl identifiziert. Einträge zur geografischen Breite und zur Höhe üNN wurden überprüft und korrigiert/nachgetragen.
 - b. Studienteilnehmer/innen mit Wohnorten außerhalb Deutschlands: Die geografischen Eckdaten von Personen, die außerhalb Deutschlands leben, wurden in einem weiteren Schritt manuell auf Richtigkeit geprüft.
 7. Wurde ein Aufenthalt im Garten über eine bestimmte Dauer angegeben („Anzahl Stunden im Garten“), muss der Besitz eines Gartens vorher angegeben worden sein („Haben Sie einen eigenen Garten?“ = „ja“)
 8. Erfolgte eine zeitliche Angabe über die Dauer von Sport im Freien, musste gleichzeitig die Frage „Haben Sie im Freien Sport getrieben?“ mit „ja“ beantwortet worden sein.
- **Berufsbedingte UV-Exposition**
 1. Bei saisonaler Arbeit sollte die Summe aus der Anzahl Monate von April bis September und Oktober bis März kleiner oder gleich zwölf sein.
 2. Bei Teilzeitbeschäftigung sollte die Summe der täglich gearbeiteten Stunden vormittags/mittags/nachmittags einen Wert von zwölf (größere Werte wurden individuell diskutiert) nicht überschreiten.
 3. Die geografische Breite und Meereshöhe des Arbeitsortes sollte deckungsgleich mit den Angaben zu geografischer Breite und Höhe des Wohnortes bei der außerberuflichen UV-Exposition in den entsprechenden Jahren sein.

Bei implausiblen Angaben erfolgte die Korrektur der entsprechenden Daten. Bei Angaben zur Diagnose, dem Diagnosedatum sowie zum Wohnort erfolgten direkte Nachfragen bei den entsprechenden Studienzentren. Nicht aufzuklärende implausible Werte wurden als fehlende Werte behandelt. Extreme, aber grundsätzlich mögliche Merkmalswerte wurden in den Analysen beibehalten.

Die vorgenommenen Korrekturen an der Datenbank wurden dokumentiert.

8.5 Validierungsstudie

Die Validität der in FB 170 entwickelten Instrumente zur Bewertung der Lichtschädigung der Haut wird anhand der unter 9.5.1 und 9.5.2 beschriebenen Hypothesen 4a und 4b überprüft.

Eine eingebettete Validierungsstudie diente der Untersuchung der Reliabilität der entwickelten Instrumente zur Quantifizierung der Lichtschädigung der Haut sowie der individuellen beruflichen und außer-

beruflichen UV-Exposition.

An der Validierungsstudie sind neben den Erhebungsstellen das Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) sowie die Präventionsdienste der UV-Träger beteiligt. In der Validierungsstudie erfolgt in der Erhebungsstelle eine zweite (doppelte) verblindete Erfassung der UV-Exposition anhand des in dem Forschungsprojekt FB 170 entwickelten Anamneseauxiliums sowie eine unabhängige zweite verblindete klinisch-dermatologische Untersuchung durch nicht an der Instrumentenentwicklung beteiligte ärztliche Untersucher. Die Validierungsstudie verfolgt für die DGUV darüber hinaus das Ziel, ein Tätigkeits-Expositionskataster zur Nutzung für die Expositionsermittlung in Berufskrankheiten-Verfahren zu entwickeln.

Die Validierungsstudie umfasst somit mehrere Ebenen:

- a) Die Validierung der dermatologischen Untersuchungsinstrumente (Messinstrumente A aus FB 170)
- b) Die Validierung des Anamneseauxiliums für die Erfassung der beruflichen UV-Exposition (Instrument B aus FB 170)
- c) Die Validierung der zur Erfassung der beruflichen UV-Exposition im Rahmen von Ermittlungsverfahren entwickelten Anamnese-Software der UVT durch Expositionsmessungen am Arbeitsplatz (Messkampagne der DGUV)

Teil a) verkörpert dabei die eigentliche im Rahmen von FB 181 durchgeführte Validierungsstudie.

Diese Validierungsstudie wurde wie folgt durchgeführt:

- Die ärztliche Untersuchung (Instrument A) wurde durch einen unabhängigen Zweitbegutachter vollständig wiederholt
- Erfassung der außerberuflichen UV-Exposition: Es wurde eine Episode zufällig ausgewählt und erneut erfragt
- Erfassung der beruflichen UV-Exposition (Instrument B): Es wurde eine Episode zufällig ausgewählt und erneut erfragt

8.6 Durchführung der Messkampagne der DGUV

Zur Messung der tatsächlichen, während der Arbeitszeit erworbenen UV-Bestrahlung wurden Proband/innen aus 97 verschiedenen Berufs- und Tätigkeitsgruppen mit Einheiten des GENESIS-UV-Messsystems ausgestattet. GENESIS-UV erlaubt die dezentrale Messung der UV-Bestrahlung an einem beliebigen Messort. Probanden trugen das elektronische Datenlogger-Dosimeter während der Arbeit am linken Oberarm. Am Ende einer Arbeitswoche wurden die Daten mit dem Tablet-PC ausgelesen, der Bestandteil jeder Einheit ist. Durch eine integrierte Mobilfunkverbindung oder per WLAN wurden die Daten direkt an einen Webserver in Hamburg und dann an das IFA übermittelt. In Abwesenheit einer Ver-

bindung wurden die Daten ausschließlich auf dem Tablet-PC gesichert. Abbildung 14 zeigt das Funktionsprinzip von GENESIS-UV.

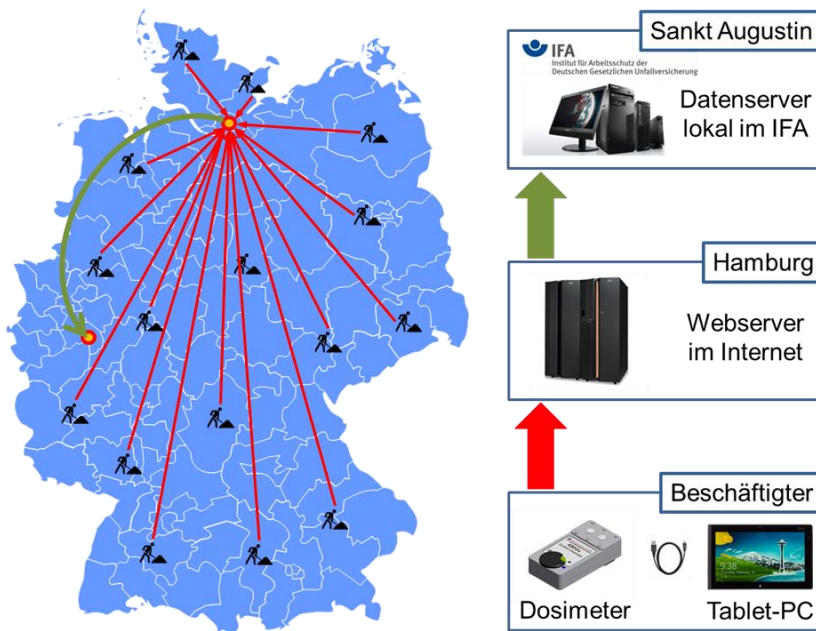


Abbildung 14: Funktionsprinzip von GENESIS-UV

Das elektronische Datenlogger-Dosimeter X2012-10 der Firma Gigahertz-Optik (Türkenfeld, Deutschland) dient dazu, die Bestrahlung in den Spektralbereichen UV-A und UV-B/C erythemwirksam gewichtet zu messen. Mithilfe eines 6-Achsen-Sensors werden die Beschleunigung des Dosimeters und die Komponenten des Erdmagnetfeldes in jeweils drei Achsen gemessen. Diese dienen zum einen dazu, Bewegungen und Stillstand des Dosimeters anzuzeigen, und zudem beurteilen zu können, welche ungefähre Lage das Dosimeter im Raum in Bezug auf den Sonnenstand besitzt. Das Dosimeter, dessen Gewicht 124 g beträgt und das die Abmessungen 8,7 cm · 4,5 cm · 1,8 cm (L·B·H) besitzt, ist durch die Verwendung eines Aluminiumgehäuses robust einsetzbar.

Ziel der Messungen war es unter anderem, reale Messwerte zu erzeugen, die dann ins Verhältnis zu den mit Hilfe der Berechnungsformel nach Wittlich (vgl. Technische Information des IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Wittlich 2013)) berechneten Werten desselben Probandenkollektivs gesetzt wurden.

8.7 Mathematische und statistische Methodik

Die Analyse erfolgte separat für Fallgruppe A und Fallgruppe B. Studienteilnehmer/innen, die sowohl die Diagnose Plattenepithelkarzinom als auch die Diagnose Basalzellkarzinom aufwiesen, wurden in beide Fallgruppen aufgenommen, sofern die Diagnosen den o. g. Einschlusskriterien entsprachen. Entsprechend erfolgte die Deskription der Daten als auch die Datenanalyse separat für beide Fallgruppen unter Berücksichtigung von Mehrfachdiagnosen.

8.7.1 Deskriptive Statistik

Für alle Expositionsvariablen, Anamnesedaten sowie soziodemografische Parameter und potenzielle Confounder erfolgte eine deskriptive Analyse, in welcher sowohl alle relevanten statistischen Maßzahlen sowie die Verteilung und fehlende Werte ermittelt wurden. Je nach Skalenniveau der betrachteten Variablen wurden dabei Häufigkeitsverteilungen und/oder ausgewählte Verteilungsparameter angegeben. Die deskriptive Analyse bildete die Basis für die vertiefende statistische Analyse und die Hypothesenprüfung.

8.7.2 Überprüfung von Effektmodifikation

Eine mögliche Effektmodifikation wurde anhand von stratifizierten Analysen, insbesondere für Alter in drei Gruppen, Geschlecht, Vorliegen einer Organtransplantation (ja/nein), Einnahme von Immunsuppressiva (ja/nein), Vorliegen einer familiären Vorbelastung für Hautkrebs (ja/nein), Hauttyp in sechs Gruppen sowie Raucherstatus in vier Gruppen überprüft. Bei Basalzellkarzinomen wurden in Anlehnung an Pelucchi et al. (2007) zusätzlich der histologische Typ und die Tumorlokalisation einbezogen (Pelucchi, Di Landro et al. 2007).

8.7.3 Ermittlung und Überprüfung von Confounding

Um mögliche Verzerrungen zwischen Fall- und Kontrollgruppe auszuschließen, wurden in den statistischen Analysen potenzielle einflussreiche Drittvariablen, sogenannte Confounder, berücksichtigt. Zur Visualisierung der vermuteten Zusammenhänge von Expositionen und Outcomes unter Berücksichtigung von möglichen Kovariaten und Confounding (Schopf, Knüppel et al. 2011) wurde ein Directed Acyclic

Graph (DAG) erstellt (Abbildung 15). Als potenzielle Confounding-Variablen wurden Alter, Geschlecht, Hauttyp, Familienanamnese für maligne Hauttumore, Einnahme von Immunsuppressiva, Organtransplantation, Migrationshintergrund, Schulabschluss als Annäherung an den sozioökonomischen Status, BMI und Rauchen berücksichtigt.

Um zu überprüfen, ob die Confounder tatsächlich einen Einfluss auf den Zusammenhang von Outcome und Exposition haben, wurden mittels logistischer bzw. linearer Regression rohe Effektschätzer (Odds Ratios, Beta-Schätzer) für jeden möglichen Confounder, jede für die Hypothesenprüfung relevante unabhängige Variable und jedes Outcome (Plattenepithelkarzinom/Basalzellkarzinom) separat berechnet. Lag ein Effekt auf das Outcome vor, wurde zusätzlich untersucht, wie stark die Drittvariable den Haupteffekt der UV-Exposition auf das Outcome beeinflusst. Dazu wurde jeweils ein Modell mit Exposition, Confounding-Variable und Outcome berechnet. Änderte sich der Effektschätzer (Einfluss der Exposition auf das Outcome) um mindestens 10 %, wurde die Drittvariable als Confounder in weitere statistische Analysen einbezogen.

Die Analyse der Confounder erfolgte für folgende Wirkzusammenhänge:

- Lineares Regressionsmodell: UV-Exposition (beruflich, privat und gesamt) und Lichtschaden/ Hautalterung
- Logistisches Regressionsmodell: UV-Exposition (beruflich, privat und gesamt, jeweils in 1.000er Schritten) und Erkrankungsrisiko (separat für PEK/AK III/MB und BZK)
- Logistisches Regressionsmodell: Lichtschaden/Hautalterung und Erkrankungsrisiko (separat für PEK/AK III/MB und BZK)

In Analysen, in denen der Lichtschaden als abhängige oder unabhängige Variable enthalten war, wurde zur Überprüfung auf Confounder die Lokalisation mit dem jeweils stärksten Lichtschaden verwendet.

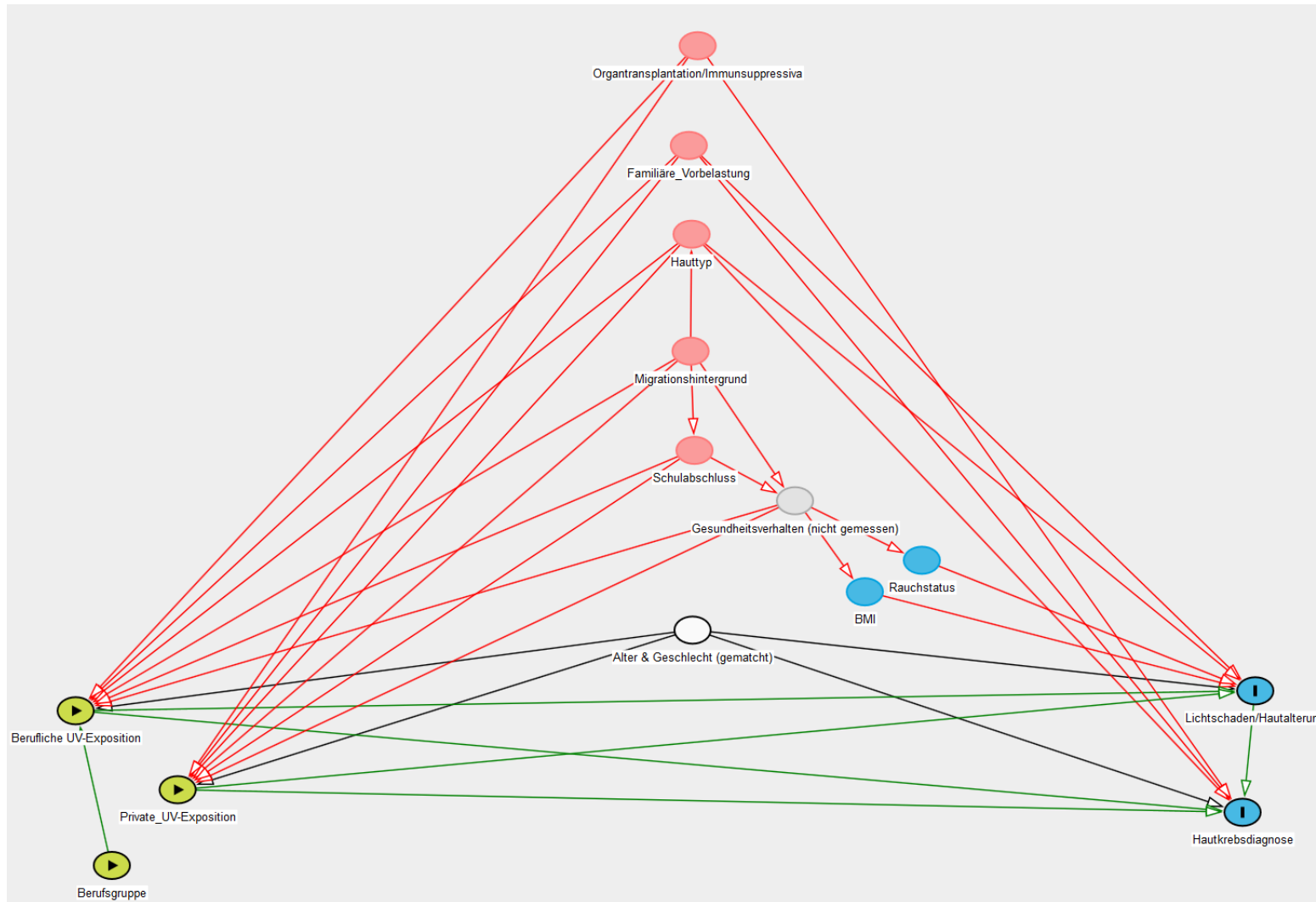


Abbildung 15: Directed Acyclic Graph

8.7.4 Überprüfung der Hypothesen zu UV-Strahlung und Erkrankungsrisiko

a. Allgemeines Vorgehen

Je nach Konstellation der untersuchten Daten (alle Fälle und Kontrollen oder Auswahl daraus) wurden konditionale oder unkonditionale logistische Regressionsanalysen gerechnet.

Die Anwendung der logistischen Regression erfolgte dabei sowohl uni- als auch multivariat. Bei der Untersuchung mehrerer Einflussfaktoren auf eine ausgewählte Outcome-Variable im Rahmen multivariater logistischer Regressionsmodelle wurde das Verfahren der schrittweisen Backward Elimination angewandt. Dabei wurden zunächst sowohl die für die jeweilige Fragestellung relevanten Expositionsparameter als auch die zutreffenden Confounding Variablen sowie Alter und Geschlecht berücksichtigt. In separaten Schritten wurden die Variablen basierend auf den vergebenen Aufnahme- und Ausschlusswerten aus dem Modell ausgeschlossen bzw. wieder eingeschlossen, wenn ihr Einfluss auf das Outcome in späteren Schritten wieder signifikant wurde. Eine Variable wurde in das Modell aufgenommen, wenn die Wahrscheinlichkeit ihrer Score-Statistik kleiner war als der Aufnahmewert. Sie wurde entfernt, wenn die Wahrscheinlichkeit größer war als der Ausschlusswert. Der Aufnahmewert musste kleiner sein als der Ausschlusswert. Im gewählten Verfahren sollten alle Variablen mindestens ein Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,20$ haben (Ausschlusswert) um im Modell zu bleiben, bzw. $\alpha \leq 0,10$ bei späterer Erwägung der Wiederaufnahme ins Modell (Aufnahmewert). Damit wurde auch ein relevantes residuelles Confounding ausgeschlossen. Die für das jeweilige Outcome relevanten Confounder (siehe Kapitel 8.7.3) hatten dabei unabhängig von Aufnahme- und Ausschlusswerten im Modell zu verbleiben.

Für alle durchgeführten Analysen wurde das Odds Ratio mit dazugehörigen 95 %- Konfidenzintervallen als Annäherung für das relative Risiko bestimmt. Alle Berechnungen erfolgten jeweils getrennt für Plattenepithel- und Basalzellkarzinome der Haut.

b. Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der Gesamtstrahlenexposition bzw. der beruflichen UV-Exposition

Zum Nachweis einer Verdopplung des Erkrankungsrisikos in Abhängigkeit von der UV- Strahlenexposition wurde im Rahmen logistischer Regressionsanalysen die UV-Exposition in Perzentile unterteilt. Neben dem in epidemiologischen Studien üblichen Vergleich von Personen mit hoher Exposition vs. Personen mit niedriger Exposition (bis 20. Perzentil) hinsichtlich des Erkrankungsauftretens wurden zusätzlich – um die Relevanz des Forschungsprojekts für die DGUV zu maximieren – Personen mit Teilexposition (u. a. mit durchschnittlicher Exposition – 40. bis 60. Perzentil der Verteilung) sowie oh-

ne berufliche UV-Exposition in der Referenzgruppe berücksichtigt.

Zunächst wurde die private und berufliche UV-Strahlenbelastung zur Ermittlung der Gesamtstrahlenexposition aufsummiert und in Perzentile unterteilt. Im Anschluss wurde im Rahmen einer logistischen Regression unter Berücksichtigung möglicher Confounder untersucht, ob sich das Risiko zwischen mittlerer (40. bis 60. Perzentil) und starker UV-Strahlung (90. bis 100. Perzentil) verdoppelte.

Weiterhin wurde untersucht, wie stark der Einfluss der beruflichen UV-Exposition auf das Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit der privaten UV-Exposition ist. Hierzu erfolgte eine Definition und Identifizierung von Studienteilnehmer/innen mit hoher beruflicher UV-Exposition. Diese lag vor, wenn die kumulative berufliche UV-Exposition mehr als 40 % der außerberuflichen UV-Exposition betrug. Als Referenzgruppe wurden alle Personen der entsprechenden Gruppen (Patient/innen mit Plattenepithel- bzw. Basalzellkarzinomen der Haut und Kontrollen) herangezogen, die keine berufliche UV-Exposition aufwiesen. „Keine berufliche UV-Exposition“ wurde dabei definiert als eine berufliche UV-Exposition im Bereich ≤ 20 . Perzentil der Verteilung. Zusätzlich zu den potenziellen Confoundern wurde in dieser Analyse ebenfalls nach der UV-Exposition in der Freizeit adjustiert. Eine Adjustierung hierfür ist sinnvoll, da die außerberufliche UV-Exposition eher intermittierend wirkt, wohingegen die berufliche Exposition als kontinuierlich angesehen werden kann. Außerdem unterscheiden sich die beiden Expositionen in der Art der Messung und der erreichbaren Genauigkeit.

c. Berufliche Tätigkeiten mit erhöhtem Risiko für PEK/AK III/MB bzw. BZK

Es wurde untersucht, ob es berufliche Tätigkeiten gibt, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen. Hierzu wurden Studienteilnehmer/innen mit hoher kumulativer beruflicher UV-Exposition bestimmt. Dazu wurden zunächst erlernte Berufe und in den jeweiligen beruflichen Lebensperioden ausgeübte Berufe nach dem Organisationssystem zur Ermittlung und Nutzung von Messdaten über Gefahrenstoffe am Arbeitsplatz (OMEGA) dreistellig codiert (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung 2015).

Davon ausgehend wurden jene sechs Berufsgruppen bestimmt, die am häufigsten in der exponierten Gruppe (ab dem 90. Perzentil der Verteilung der beruflichen Exposition) vertreten waren. Dazu wurden alle einzelnen Berufsepisoden betrachtet. Im Anschluss daran wurde überprüft, ob Berufsgruppen mit hoher beruflicher UV-Belastung ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen. Die jeweilige Berufsgruppe ging dabei durch eine dichotome Variable (Mitglied der jeweiligen Berufsgruppe ja/nein) in ein separates Modell ein, wobei für jeden Probanden bzw. jede Probandin der am längsten ausgeübte Beruf verwendet wurde. In eine nachgeordnete Sensitivitätsanalyse gingen für die einzelnen be-

trachteten Berufsgruppen dann diejenigen Personen ein, die den entsprechenden Beruf jemals ausgeübt hatten.

Als Referenzgruppe dienten jeweils alle Proband/innen ohne berufliche UV-Exposition, die keiner der untersuchten hochexponierten Berufsgruppen angehörten. Aufgrund der Tatsache, dass lediglich eine Auswahl der gesamten Studienpopulation untersucht wurde, erfolgte die Adjustierung nach Erkrankungsalter und Geschlecht. Alle Untersuchungen erfolgten getrennt für beide Tumorentitäten.

d. Dosis-Wirkungsbeziehung: UV-Exposition und Erkrankungsrisiko

Ein weiterer wichtiger Teil der Analyse untersuchte die Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der kumulativen UV-Exposition und dem Erkrankungsrisiko. Basis für diese Auswertung bildeten die außerberuflichen und beruflichen UV-Expositionswerte und daraus abgeleitet die Gesamtexposition in SED.

Zunächst wurden für die unterschiedlichen UV-Expositionen empirische Dosis-Wirkungsbeziehungen ermittelt, indem für jede Dosis Odds Ratio und zugehöriges Konfidenzintervall anhand der vorliegenden Verteilung der Fälle und Kontrollen berechnet wurden. Basierend auf den Untersuchungen von Rosso et al. (1996) muss in Abhängigkeit von der UV-Strahlendosis von einem nichtlinearen Risikozuwachs ausgegangen werden (Rosso, Zanetti et al. 1996). Deshalb wurden an die ermittelten empirischen Dosis-Wirkungsbeziehungen Funktionen aus einer Linearkombination von fraktionalem Polynom 2. Grades und logarithmischen bzw. Exponentialfunktionen unter Verwendung multipler linearer Regressionsanalysen möglichst gut angepasst.

In die Regressionsanalyse wurden sowohl die unabhängige Variable in ihrer Ursprungsform als auch die Modellannahmen eingebunden. Durch das Verfahren der schrittweisen Backward Elimination verblieb jene Modellannahme im Modell, die den Zusammenhang in dieser Studie am besten beschrieb. Die Modellgüte wurde anhand des korrigierten R^2 ermittelt. Abschließend wurde aus der jeweiligen Dosis-Wirkungsbeziehung – sofern vorhanden – die entsprechende Verdopplungsdosis abgeleitet. Dies wurde sowohl für die Gesamtstrahlendosis als auch für berufliche und private Strahlendosis separat durchgeführt.

e. Dosis-Wirkungsbeziehung: Ursprung und Art sowie Muster der UV-Exposition

Die *Art der UV-Exposition* (künstlich oder natürlich) wurde berücksichtigt, indem die Angaben zur Anzahl von Solarienbesuchen und das Vorhandensein künstlicher UV-Strahlung im Beruf als dichotome Variable sowie als Dauer in Jahren in das jeweilige logistische Regressionsmodell einbezogen wurden.

Das *Muster der UV-Exposition* (kontinuierlich, intermittierend) findet in den Analysen wie folgt Berücksichtigung:

Kontinuierliche UV-Exposition:

- Kumulative UV-Exposition jeweils beruflich/privat

Intermittierende UV-Exposition:

- Privat
 - Anzahl Jahre mit Sonnenbränden, insbesondere in der Kindheit
 - Anzahl der Urlaube in Gegenden mit hoher UV-Exposition (z. B. Strand-/ Badeurlaube), lebenslang
 - Anzahl Jahre mit Solarienbesuchen
 - Lebensabschnitte in anderen Breiten- und/oder Höhenlagen als der Standard-Wohnort in Deutschland, Wohnort saisonal
 - Vorhandensein bzw. Anzahl der Jahre mit eigenem Garten
- Beruf:
 - Jahre mit künstlicher UV-Strahlung
 - berufliche Episoden in anderen Breiten- und/oder Höhenlagen als der Standard-Wohnort in Deutschland

Auf Basis logistischer Regressionsmodelle wurde unter Berücksichtigung von Confounding-Variablen ermittelt, wie sich die o. g. Variablen im Einzelnen auf das Erkrankungsrisiko, separat für jede Tumorentität, auswirken.

f. Ermittlung von attributablen Risiken

Ergänzend wurden für die berufliche UV-Exposition und zusätzlich für die Einnahme von Immunsuppressiva die Anteile am Gesamtrisiko (als Annäherung an das populationsbezogene attributable Risiko) ermittelt.

In Kohortenstudien wird das populationsbezogene attributable Risiko unter Verwendung der *Prävalenz der Exposition in der Bevölkerung* p_0 wie folgt bestimmt (Levin 1953):

$$\%PopAR_{exp} = p_0 * (RR - 1) * 100 / [p_0 * (RR - 1) + 1]$$

In Fall-Kontroll-Studien kann das Relative Risiko durch das entsprechende Odds Ratio ersetzt werden (Cole, MacMahon 1971).

Dieses Vorgehen wurde zur Berechnung der populationsbezogenen attributablen Risiken für die be-

rufliche UV-Exposition sowie die Einnahme von Immunsuppressiva aufgegriffen. Die Berechnung der Odds Ratios und der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle erfolgte durch konditionale logistische Regression mit Adjustierung für Erkrankungsalter (linear und quadratisch), Geschlecht und Hauttyp sowie in Anlehnung an Coughlin et al. (Coughlin, Benichou et al. 1994).

8.7.5 Überprüfung von Validität, Reliabilität und Praktikabilität der eingesetzten Messinstrumente

Die Validität der in FB 170 entwickelten Instrumente zur Bewertung der Lichtschädigung der Haut wird anhand der beschriebenen Hypothesen 4a und 4b überprüft. Die Zielstellung der Validierungsstudie ist in Kapitel 8.5 dargelegt.

a. Validierung der Lichtschadeninstrumente

In Teil a) der Validierungsstudie wurde der Einfluss der gesamten UV-Exposition auf die Lichtschädigung der Haut ermittelt. Der Zusammenhang zwischen der UV-Exposition und dem Lichtschaden wurde für jedes Instrument (Photographic Guide, Hautscore, Lichtschadenskala; siehe Kapitel 0) separat untersucht. Es wurden Varianzanalysen (ANOVA) berechnet um festzustellen, ob signifikante Unterschiede zwischen den Faktoren (UV-Exposition in Perzentilen) und dem Outcome (Lichtschaden) vorlagen. Zusätzlich wurde für entsprechende Confounder adjustiert, was durch das Verfahren der Kovarianzanalyse (ANCOVA) ermöglicht wurde. Die Hypothese galt als bestätigt, wenn sich die erklärende Varianz der mittleren UV-Exposition (40. bis 60. Perzentil) signifikant von jener Varianz der hohen UV-Exposition (90. bis 100. Perzentil) unterschied.

Weiterhin wurde überprüft, ob ein hoher Lichtschaden an bestimmten Körperarealen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms bzw. eines Basalzellkarzinoms an diesem Körperareal einhergeht. Daher wurden zunächst anhand der Lichtschadenskala die sechs Körperareale mit der höchsten Lichtschädigung identifiziert. Für jede Lokalisation wurde ein separates logistisches Regressionsmodell berechnet. Unter Berücksichtigung der entsprechenden Confounding-Variablen wurde dann ermittelt, ob durch eine Lichtschädigung an besagter Körperstelle eine Hauttumorerkrankung an eben dieser Lokalisation vorausgesagt werden kann.

In weiteren logistischen Regressionsmodellen wurde ermittelt, wie sich die Hautalterung unter Berücksichtigung entsprechender Confounder auf das Erkrankungsrisiko auswirkt. Hierbei erfolgte die Berechnung unabhängig von der Lokalisation.

Die Validierung der Instrumente zur Erfassung des Lichtschadens erfolgte wie im Vorprojekt FB 170 beschrieben. Dabei wurde die Interrater-Reliabilität mittels Cohens Kappa überprüft. Kappa-Statistiken prüfen das Ausmaß an Konkordanz durch Einbezug und Vergleich zu dem durch „zufälliges Einschätzen“ typischerweise erreichbaren Ausmaß an Übereinstimmung. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Einschätzungen eines Raters vollkommen unabhängig voneinander getroffen werden.

Folgende Kategorien für die Interpretation der Kappa-Werte sind üblich: $\leq 0,40$ schlechte/leichte Reliabilität; $0,41-0,60$ mittelmäßige Reliabilität; $\geq 0,61$ gute bis sehr gute Reliabilität (Cicchetti, Sparrow 1981). Kappa-Statistiken sind insbesondere für Variable auf Nominalskalenniveau geeignet. Bei höherem Skalenniveau kann eine Bewertung der Übereinstimmung in Form der Interrater-Korrelation erfolgen. Die Veranschaulichung der Übereinstimmung erfolgte unter Verwendung von Bland-Altman-Plots (Bland, Altman 1999).

b. Validierung der außerberuflichen Exposition

Um einen Erinnerungsbias bei den Angaben der außerberuflichen UV-Exposition zu überprüfen, erfolgte ebenfalls eine Validierung der außerberuflichen Exposition. Personen mit hoher selbstberichteter UV-Exposition in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Hauttyp sollten bei entsprechend valider Erfassung der Expositionswerte – auch höhere Werte des Lichtschadenscores an ausgewählten Körperstellen aufweisen, wenn dabei zusätzlich für die berufliche UV-Exposition adjustiert wird. Dieser Sachverhalt wurde mittels Regressionsanalysen überprüft.

c. Validierung der beruflichen Exposition

Teil b) der Validierungsstudie bezieht sich auf die Validierung des Anamneseauxiliums zur Erfassung der beruflichen UV-Exposition (Erlanger UV-Anamnesetool). Zur 1. Sitzung des Forschungsbegleitkreises zu FB 181 am 21.03.2013 in Mainz wurde festgehalten, dass die Anwendung der „Wittlich’schen Formel“ zur Ermittlung der beruflichen UV-Exposition auch für FB 181 den sogenannten Goldstandard darstellt. Dies erforderte die Entwicklung einer entsprechenden Anamnese-Software durch die Arbeitsgruppe von Dr. Wittlich (IFA, Sankt Augustin), die im zweiten Teil der FB 181-Sprechstunde durch die UVT eingesetzt wurde. Die mittels dieser Anamnese-Software ermittelten kumulativen Werte der beruflichen UV-Gesamtexposition dienen der Validierung der mit dem Erlanger UV-Anamnesetool festgestellten Expositionswerte. Wie oben beschrieben, wurde die Interrater-Korrelation berechnet.

d. Praktikabilität der eingesetzten Messinstrumente

Weiterhin wurde die Praktikabilität der eingesetzten Messinstrumente untersucht. Hierzu wurden die Dauer der klinischen Untersuchung sowie die Dauer des Interviews zur außerberuflichen und beruflichen UV-Exposition pro Studienteilnehmer/in herangezogen. Zusätzlich wurden alle beteiligten Studienärzt/innen gebeten, auf 5-stufigen, semantisch unteretzten Likertskalen die Praktikabilität und Handhabbarkeit der Messinstrumente einzuschätzen (siehe Anlage 8).

8.7.6 Sensitivitätsanalysen

Die erste **Sensitivitätsanalyse (I)** diente der Überprüfung der Modellannahmen. Dazu wurde ein voll adjustiertes Modell, das alle potenziellen Confounder enthielt, berechnet und bezüglich seiner Modellparameter mit dem hinreichenden Modell, sofern dieses existierte, verglichen.

Der im BK-Verfahren angesetzte Mittelwert der "privaten" UV-Exposition von 130 SED/Jahr stellt eine durch wissenschaftliche Studien begründbare Konvention dar. In allen im Projekt durchgeführten Analysen zum Zusammenhang von UV-Exposition und Erkrankungsrisiko liegen als Expositionsdaten die mit dem modifizierten Instrument B aus FB 170 ermittelten Werte für den außerberuflichen Bereich zugrunde. Die **Sensitivitätsanalysen II bis IV** befassten sich daher analog zur Prüfung der Hypothesen 1, 2a und 3b mit der Frage nach der Veränderung der ermittelten Ergebnisse und Zusammenhänge, wenn statt der detaillierten Erfassung der außerberuflichen UV-Exposition der Mittelwert von 130 SED/Jahr verwendet wird. Zu beantworten waren u. a. folgende Fragen:

- Wie verändern sich die Anteile Hoch- bzw. Niedrigexponierter?
- Welche Modifikationen der Zusammenhänge zwischen UV-Exposition und Lichtschaden bzw. zwischen Gesamtstrahlenexposition und der Entstehung von PEK/AK III/MB bzw. BZK lassen sich zeigen?

Mit Beschluss der Sitzung des Forschungsbegleitkreises am 27.11.2014 wurde eine Erweiterung des Einschlusskriteriums für Patient/innen mit PEK/AK III/MB auf inzidente Fälle ab 01.01.2009 vorgenommen. **Die Sensitivitätsanalysen V und VI** untersuchten die Dosis-Wirkungsbeziehung (vgl. 9.4.4) und den Zusammenhang von Gesamtexposition und Erkrankungsrisiko (vgl. 9.4.1) für alle eingeschlossenen Fälle der Fallgruppe A sowie für die nur nach „altem“ Einschlusskriterium (inzidente Fälle der zurückliegenden beiden Jahre) aufgenommenen Fälle.

Latenzzeiten wurden in der primären Dosis-Wirkungsanalyse zunächst nicht berücksichtigt. Anhand explorativer Lagtime-Analysen wurden in den **Sensitivitätsanalysen VII und VIII** Latenzzeiten zwi-

schen UV-Exposition und Tumorentstehung von zwei bzw. fünf Jahren modelliert, d. h., es wurde jeweils die UV-Exposition der zurückliegenden zwei bzw. fünf Jahre nicht berücksichtigt.

Eine Reihe von Studienteilnehmer/innen wies sowohl die Diagnose PEK/AK III/MB als auch die Diagnose BZK auf. In einer weiteren **Sensitivitätsanalyse IX** wurden die Hypothesen dann sowohl für alle Personen mit Basalzell- oder Plattenepithelkarzinomen inklusive jenen mit doppelter Hautkrebsdiagnose als auch ohne die Fälle mit doppelter Diagnose berechnet.

Die **Sensitivitätsanalyse X** untersuchte, ob der Zusammenhang zwischen beruflicher Tätigkeit und UV-Exposition auch für Berufswechsler/innen bestätigt werden kann. Hierzu wurde zusätzlich ein Modell mit allen Studienteilnehmer/innen berechnet, die jemals der betrachteten Berufsgruppe angehörten.

9 Ergebnisse

Der folgende Abschnitt stellt alle Ergebnisse, die im Rahmen der internen Qualitätssicherung und der Datenanalyse ermittelt wurden, dar. Neben deskriptiven Ergebnissen werden Ergebnisse der Analyse zu Confounding und Effektmodifikation sowie Ergebnisse der Hypothesenprüfung und der Sensitivitätsanalysen vorgelegt.

9.1 Externe Validierung der außerberuflichen UV-Exposition

Die Bewertung der episodisch erhobenen Expositionsdaten in Freizeit und Urlaub erfolgte zunächst durch den Studienarzt/die Studienärztin im Rahmen der Datenerfassung und später als Zweitbeurteilung im Rahmen der internen Qualitätssicherung durch Wissenschaftler/innen der Studienzentren Dresden und Heidelberg. Die ausführliche Beschreibung dieses Vorgehens ist Kapitel 7.3.3 zu entnehmen.

Zur Prüfung der Übereinstimmung der Bewertung wurden die Maßzahlen Cohens Kappa und die Interrater-Korrelation nach Spearman herangezogen (Tabelle 23). Trotz signifikanter Korrelation stellt sich heraus, dass die Übereinstimmungen eher schwach ausfallen. Zur Veranschaulichung dieser Sachverhalte wurden Bland-Altman-Plots (Abbildung 16 und Abbildung 17) herangezogen.

Tabelle 23: Qualitätssicherung außerberufliche UV-Exposition (Bewertung): Cohens Kappa und Interrater-Korrelation (Spearman)

Parameter	Cohens Kappa (Bewertung)	Korrelation (p-Wert)
Freizeitverhalten	0,24 (schwach)	0,59 (< 0,001)
Urlaubsverhalten	0,21 (schwach)	0,51 (< 0,001)

Tabelle 24: Qualitätssicherung außerberufliche UV-Exposition: Übereinstimmung in Prozent

Parameter	Bewertung Studienarzt/-ärztin < Bewertung QS	Bewertung Studienarzt/-ärztin = Bewertung QS	Bewertung Studienarzt/-ärztin > Bewertung QS
Freizeitverhalten	42,5 %	48,0 %	9,5 %
Urlaubsverhalten	20,4 %	51,3 %	28,3 %

Nur in etwa 50 % der Episoden gelangten Studienarzt/-ärztin und Qualitätssicherung zum gleichen Bewertungsergebnis (Tabelle 24). Es zeigt sich jedoch, dass die Abweichungen in der überwiegenden Zahl der Fälle bei nur einem Skalenpunkt liegen (Tabelle 25 und Tabelle 26). Bei der Bewertung des Freizeitverhaltens waren diese Abweichungen konstant über den gesamten Wertebereich. Insgesamt wurde das Freizeitverhalten durch die Qualitätssicherung tendenziell höher bewertet als durch den Studienarzt/die Studienärztin. Die Bewertung des Urlaubsverhaltens zeigte stärkere Abweichungen zwischen den Ratern. Die Differenz zwischen den Bewertungen lag dennoch hauptsächlich bei ein bis zwei Punkten. Dies gilt für den gesamten Wertebereich. Bei vermutlichen höheren Expositionen wurde durch die Mitarbeiter der Qualitätssicherung höher als durch die Studienärzt/innen bewertet, während Expositionen im vermutlich mittleren Bereich höher durch die Studienärzt/innen bewertet wurden.

Tabelle 25: Qualitätssicherung außerberufliche UV-Exposition: Übereinstimmung der Bewertung Freizeitverhalten (n = 11.607 Episoden)

		Bewertung Qualitätssicherung				
		-2	-1	0	1	2
Bewertung Studienarzt/ -ärztin	-2	42	57	37	17	0
	-1	42	187	335	289	14
	0	95	137	673	2.297	349
	1	4	27	268	3.007	1.552
	2	0	3	25	500	1.650

Tabelle 26: Qualitätssicherung außerberufliche UV-Exposition: Übereinstimmung der Bewertung Urlaubsverhalten (n = 9.721 Episoden)

		Bewertung Qualitätssicherung				
		-2	-1	0	1	2
Bewertung Studienarzt/ -ärztin	-2	24	12	11	2	0
	-1	87	199	211	59	18
	0	186	632	980	463	324
	1	32	430	1.104	1.396	1.270
	2	3	63	270	493	1.452

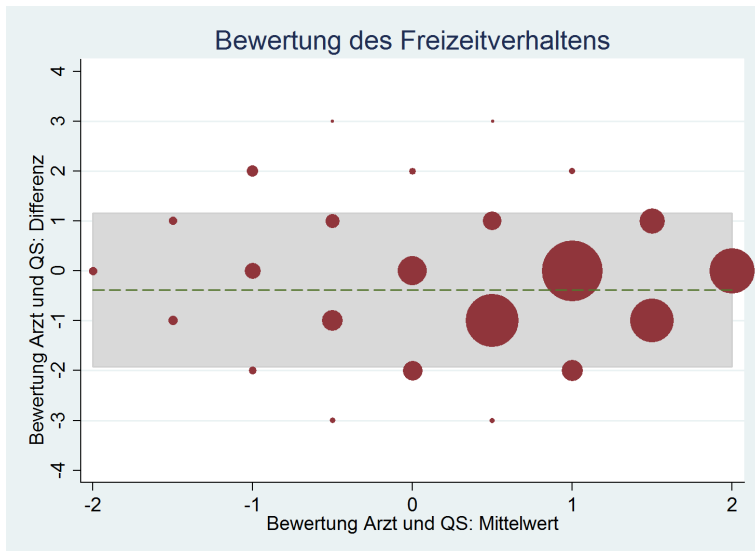


Abbildung 16: Bland-Altman-Plot: Übereinstimmung der Bewertung der UV-Expositionsdaten zum Freizeitverhalten zwischen Studienärzt/innen und interner QS der Studienzentren Dresden und Heidelberg

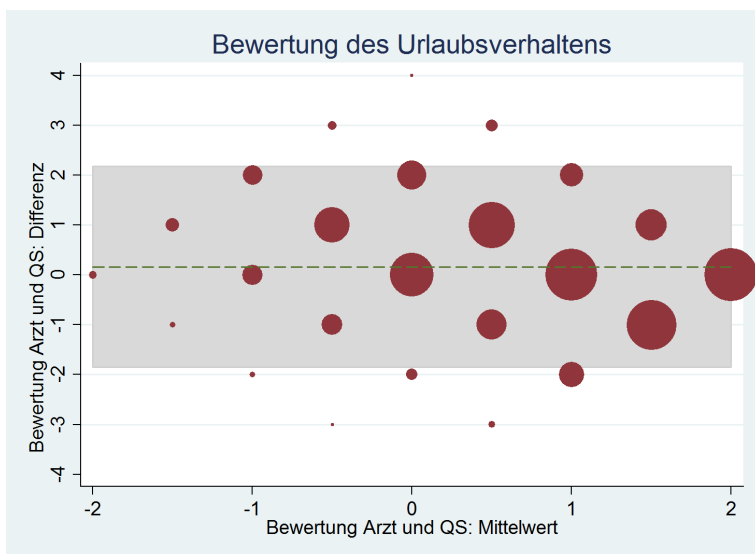


Abbildung 17: Bland-Altman-Plot: Übereinstimmung der Bewertung der UV-Expositionsdaten zum Urlaubsverhalten zwischen Studienärzt/innen und interner QS der Studienzentren Dresden und Heidelberg

9.2 Ergebnisse der deskriptiven Analysen

Die deskriptiven Analysen untergliedern sich in zwei Teilabschnitte. Im Abschnitt 9.2.1 werden die ursprünglich rekrutierten Studiengruppen (626 Patient/innen mit PEK/AK III/MB, 739 Patient/innen mit BZK und 996 Kontrollpersonen, vgl. Abbildung 4 bis Abbildung 6) beschrieben. Nach Zuordnung von Patient/innen mit Doppeldiagnosen zur jeweils anderen Studiengruppe sind die ursprünglichen Fallgruppen A und B modifiziert worden (siehe Abbildung 7). Im Ergebnis des Propensity Score Matchings liegen zudem für diese beiden neuen Fallgruppen jeweils zugehörige gematchte Kontrollgruppen vor (vgl. Abschnitt 9.2.2). Diese Gruppen bilden die Grundlage für die Beantwortung der Studienfragen.

9.2.1 Beschreibung der ursprünglichen Studiengruppen

Der Anteil männlicher Patienten ist bei der Diagnosegruppe PEK/AK III/MB mit 70,6 % deutlich höher als bei Patient/innen mit BZK. Die Kontrollgruppe ist mit einem Männeranteil von 56,9 % der Diagnosegruppe BZK sehr ähnlich (Abbildung 18). Patient/innen mit PEK/AK III/MB sind mit einem Durchschnittsalter von 70,7 (Frauen) bzw. 73,0 Jahren (Männer) bei Einschluss in die Studie deutlich älter als Patient/innen mit BZK und Kontrollpersonen (Abbildung 19).

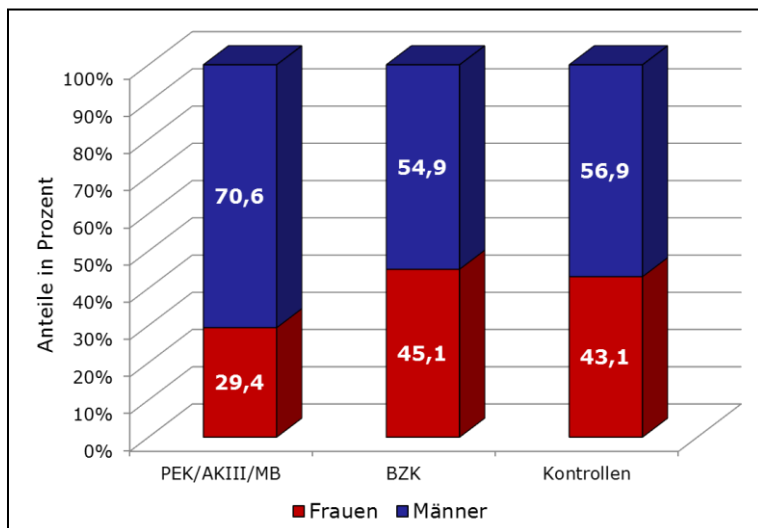


Abbildung 18: Geschlechterverteilung in den ursprünglichen Studiengruppen

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei Patient/innen mit PEK/AK III/MB bei 69,6 (Frauen) bzw. 71,9 Jahren (Männer), bei Patient/innen mit BZK bei 63,1 bzw. 67,6 Jahren. Abbildung 20 und Abbildung 21 beschreiben die beiden Fallgruppen nach Altersgruppen in 5-Jahres-Schritten. Dabei wird der vergleichsweise höhere Frauenanteil in der Fallgruppe B ebenso deutlich wie das insgesamt höhere Erkrankungsalter in der Fallgruppe A.

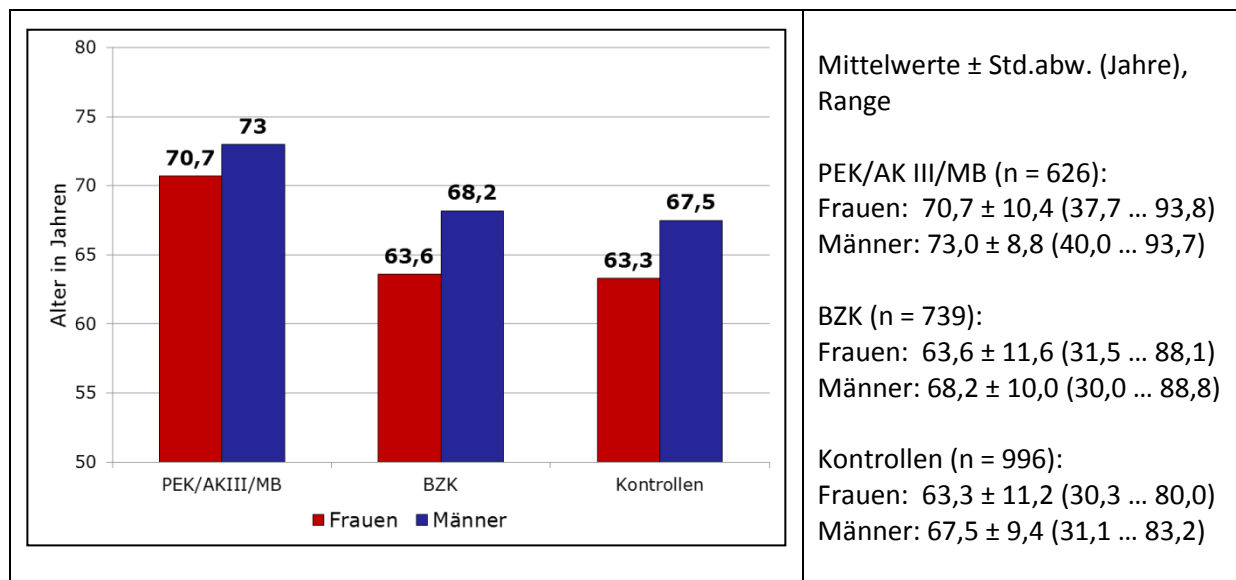


Abbildung 19: Durchschnittsalter (bei Untersuchung) nach Geschlecht in den ursprünglichen Studien-
gruppen

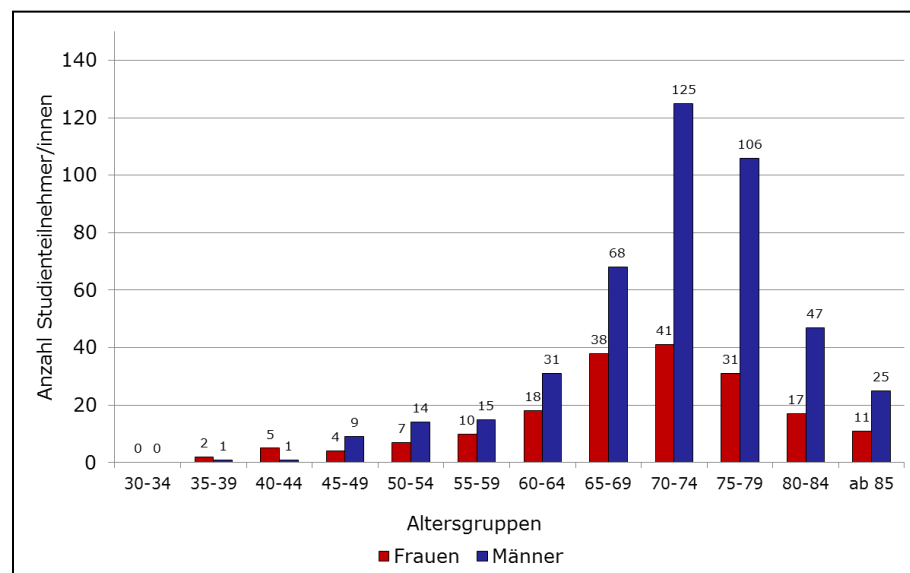


Abbildung 20: Patient/innen mit PEK/AK III/MB (ursprüngliche Studiengruppen): Alter bei Erstdiagno-
se nach Geschlecht

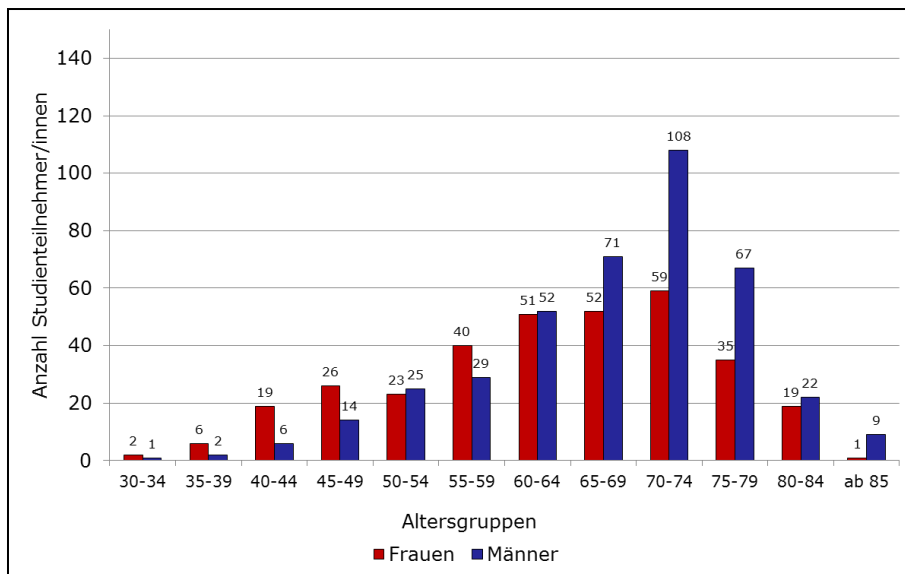


Abbildung 21: Patient/innen mit Basalzellkarzinom (ursprüngliche Studiengruppen): Alter bei Erstdiagnose nach Geschlecht

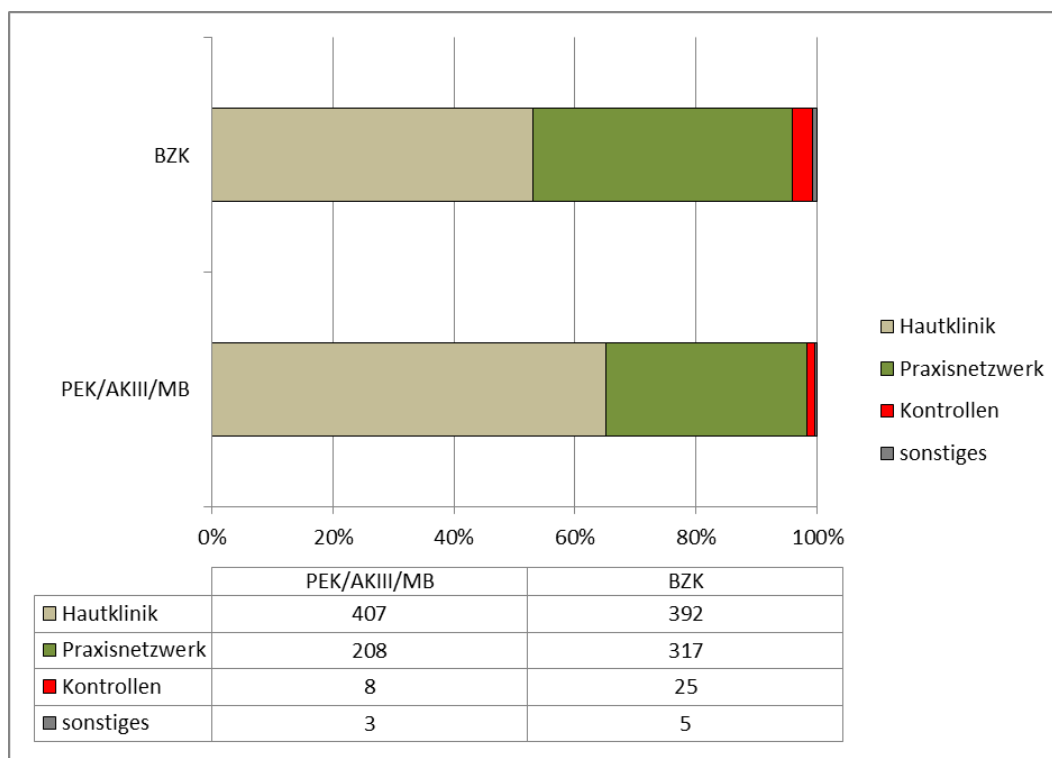


Abbildung 22: Rekrutierung von Patient/innen

Patient/innen mit PEK/AK III/MB wurden überwiegend in den Hautkliniken der Studienzentren rekrutiert (Abbildung 22), Patient/innen mit BZK zu etwa gleichen Teilen in Hautkliniken und Praxisnetzwerken. Insgesamt wurden 33 Patient/innen aus den eingeworbenen potenziellen Kontrollpersonen rekrutiert, 25 davon wiesen ein BZK auf.

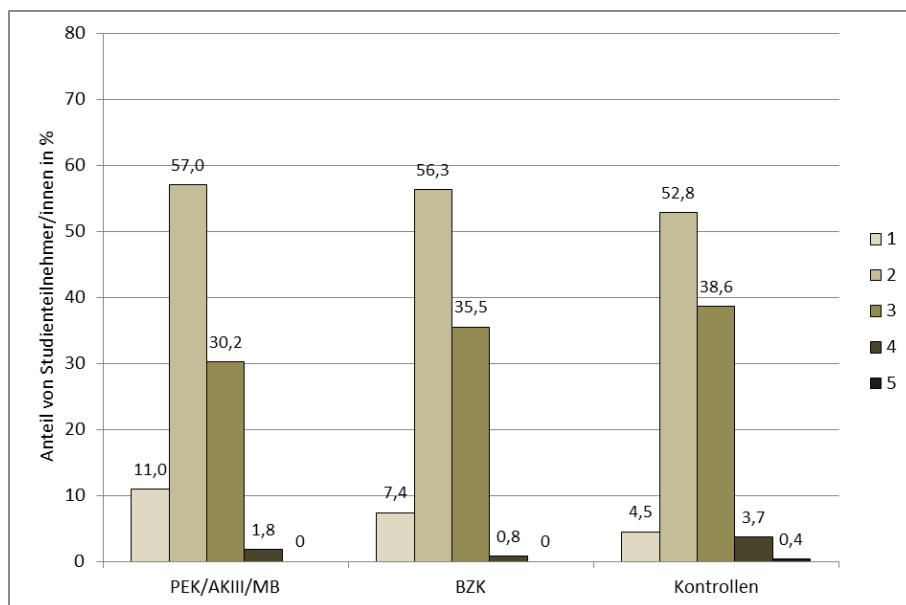


Abbildung 23: Angaben zum Hauttyp nach Fitzpatrick (6 kommt nicht vor) in den ursprünglichen Studiengruppen

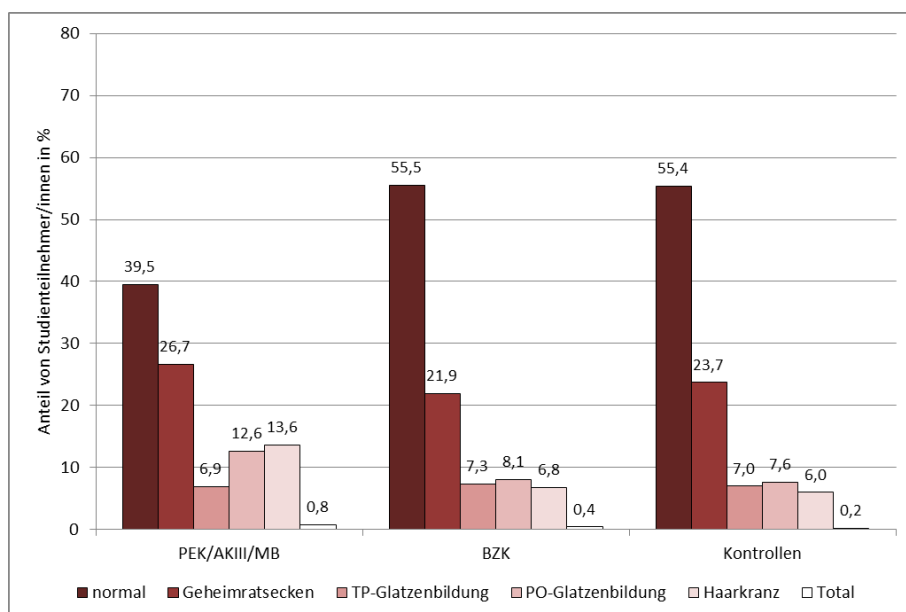


Abbildung 24: Angaben zum Alopezie-Stadium in den ursprünglichen Studiengruppen

In Abbildung 23 bis Abbildung 26 sind allgemeine anamnestische Angaben zu Hauttyp, Alopezie-Stadium sowie Augen- und Haarfarbe zusammengefasst dargestellt. In allen drei Studiengruppen überwiegen Personen mit den Hauttypen 2 und 3, in der Fallgruppe A (PEK/AK III/MB) besonders deutlich. Diese Studienteilnehmer/innen sind auch durch weniger ausgeprägten Haarwuchs gekennzeichnet.

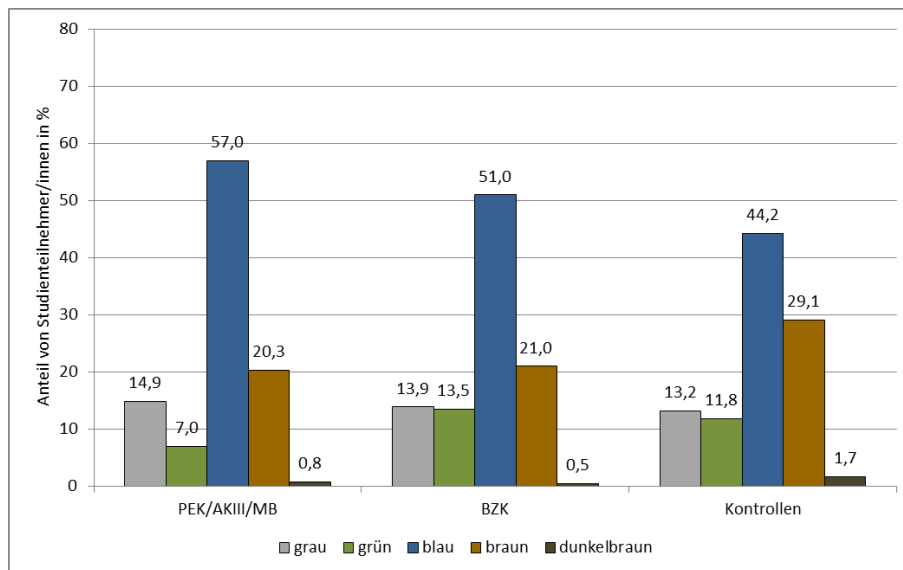


Abbildung 25: Angaben zur Augenfarbe in den ursprünglichen Studiengruppen

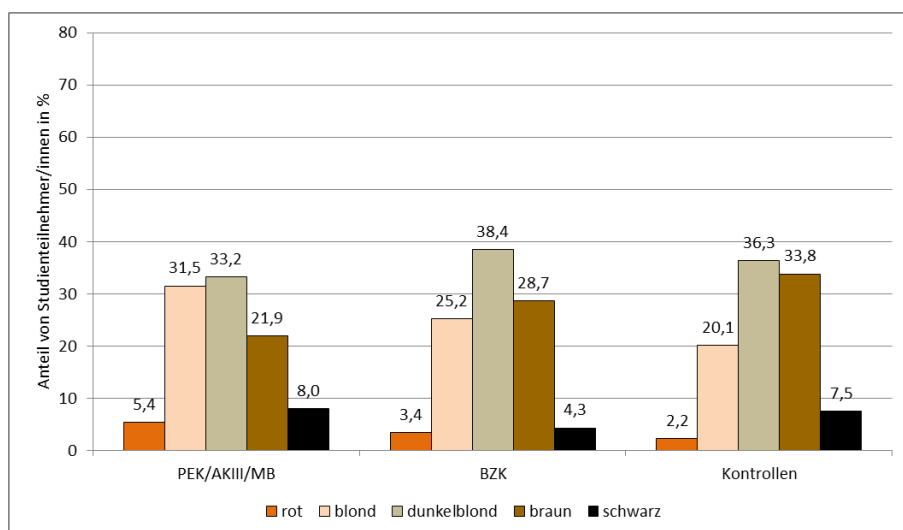


Abbildung 26: Angaben zur natürlichen Haarfarbe in den ursprünglichen Studiengruppen

Patient/innen mit BZK sind häufiger als Patient/innen mit PEK/AK III/MB oder Kontrollpersonen durch Hautkrebs familiär vorbelastet (15,2 vs. 10,4 bzw. 9,0 %). Dagegen treten ein Zustand nach Organtransplantation oder die Einnahme von Immunsuppressiva insgesamt seltener, aber am häufigsten in der Fallgruppe A auf (Abbildung 27).

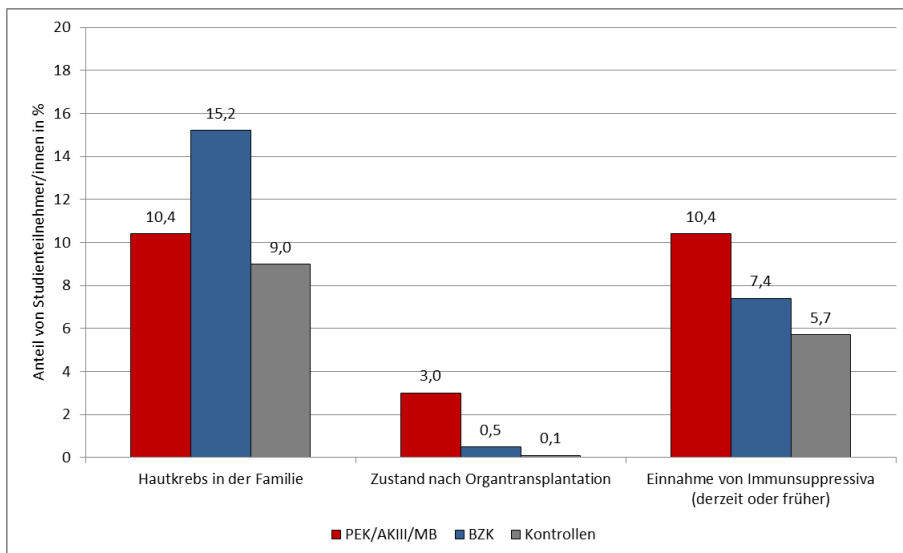


Abbildung 27: Angaben zu gesundheitlichen Prädispositionen in den ursprünglichen Studiengruppen

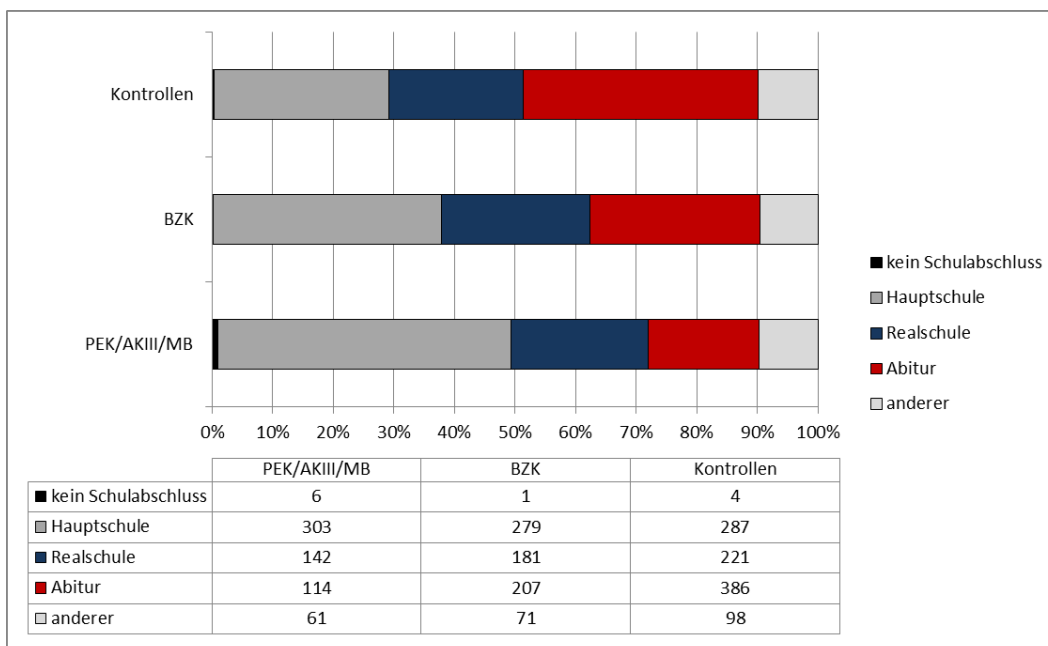


Abbildung 28: Angaben zur Schulbildung in den ursprünglichen Studiengruppen

Fast 40 % der Kontrollpersonen verfügen über den höchsten Schulabschluss (Abitur), in den beiden Patientengruppen sind dies deutlich weniger (Abbildung 28). Etwa die Hälfte der Patient/innen mit PEK/AK III/MB hat einen Haupt- oder keinen Schulabschluss. Der Anteil von Studienteilnehmer/innen mit Migrationshintergrund ist insgesamt sehr gering (Abbildung 29). Etwa 30 % der Kontrollpersonen und der Personen mit BZK waren zum Untersuchungszeitpunkt berufstätig, altersbedingt lediglich etwas mehr als 10 % der Patient/innen mit PEK/AK III/MB (Abbildung 29). In allen Studiengruppen

überwiegt der Anteil der Nicht- oder langjährigen Exraucher/innen (Abbildung 30).

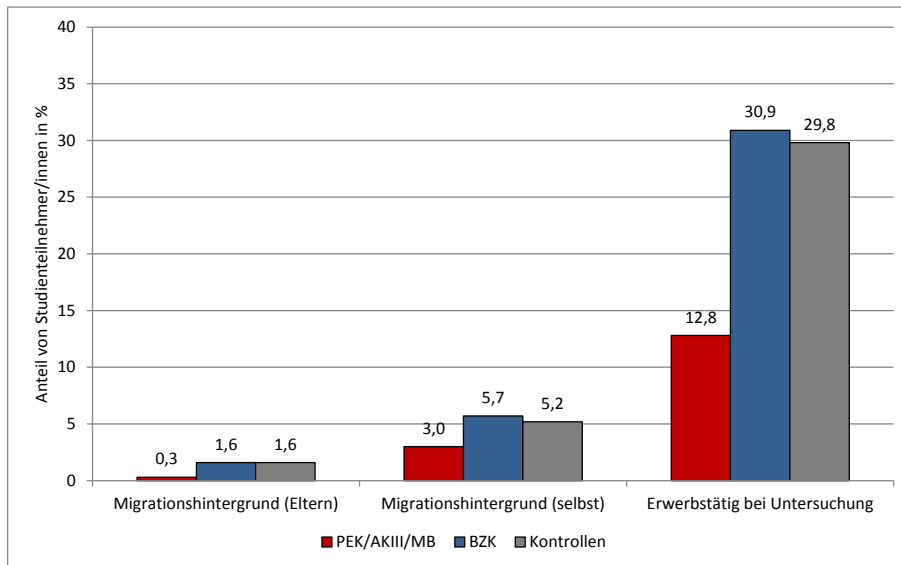


Abbildung 29: Weitere Angaben zum Sozialstatus in den ursprünglichen Studiengruppen

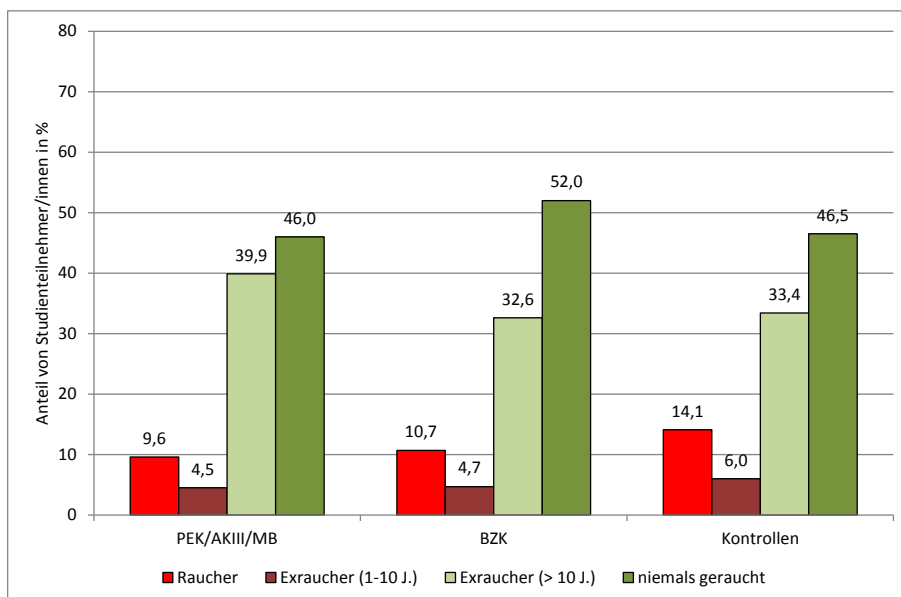


Abbildung 30: Angaben zum Gesundheitsverhalten in den ursprünglichen Studiengruppen: Rauchen

Bei beiden untersuchten Tumorentitäten ist die häufigste Tumorlokalisation das Gesicht (Abbildung 31), bei PEK/AK III/MB gefolgt von Capillitium, unteren Extremitäten und Handrücken, bei BZK von Rücken, Capillitium und Dekolletee (vgl. Anlage 9 im Anhang).

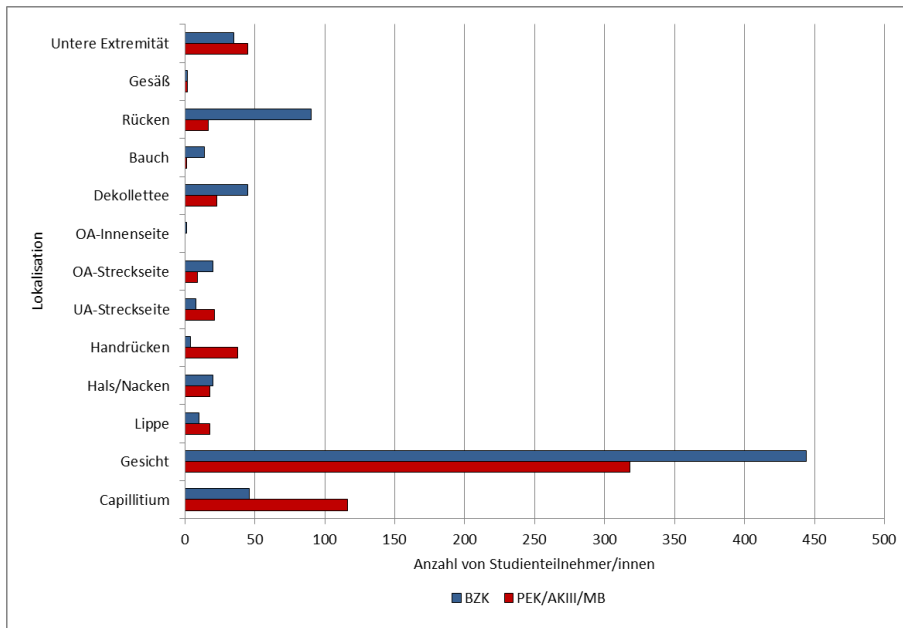


Abbildung 31: Angaben zur Tumorlokalisierung in den ursprünglichen Studiengruppen

Bei 327 Studienteilnehmer/innen mit PEK/AK III/MB und 696 Studienteilnehmer/innen mit BZK lagen Angaben zum histologischen Typ des Tumors vor (Abbildung 32 und Abbildung 33).

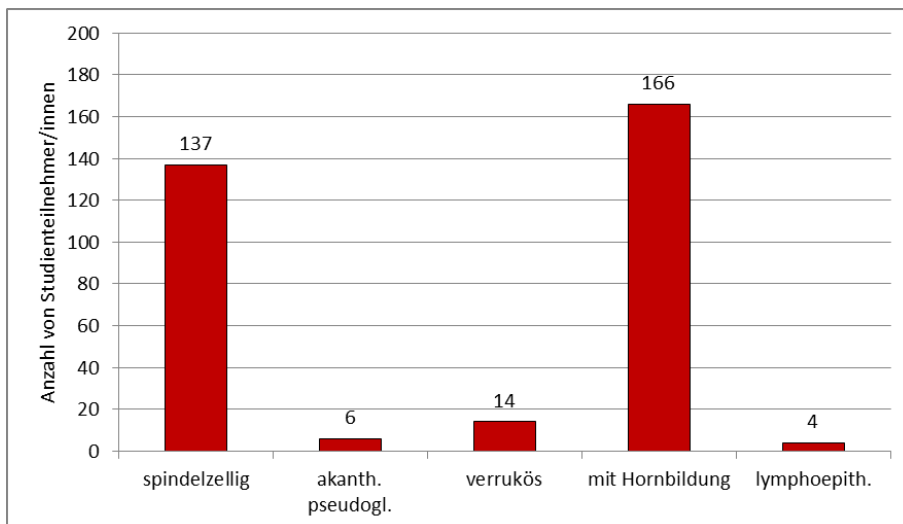


Abbildung 32: Angaben zum histologischen Typ: PEK/AK III/MB (327 Angaben), ursprüngliche Studiengruppe

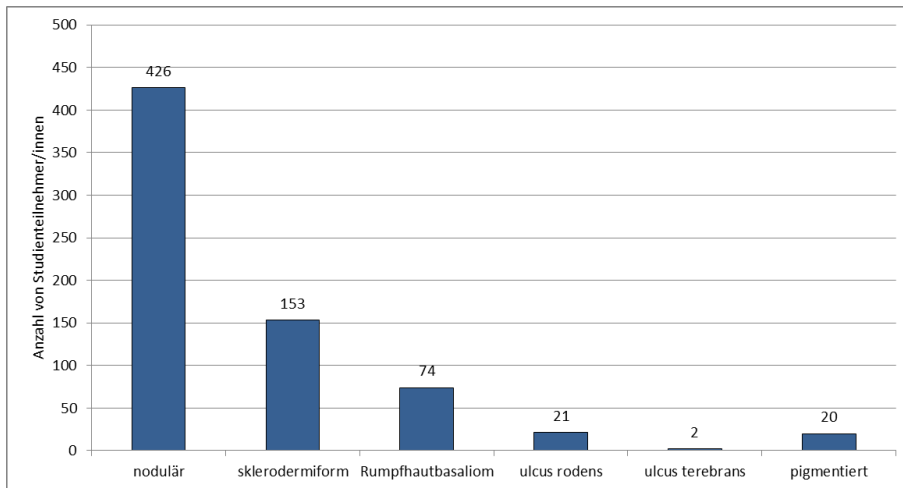


Abbildung 33: Angaben zum histologischen Typ: BZK (696 Angaben), ursprüngliche Studiengruppe

Zu den Körperarealen mit der höchsten UV-bedingten Hautschädigung (nach Photographic Guide) gehören Gesicht, Handrücken, Nacken und die Unterarme. Dies gilt für alle drei Studiengruppen, wobei der Mittelwert der Schädigung für Patient/innen mit PEK/AK III/MB am höchsten, für Kontrollpersonen am niedrigsten ausfällt (Abbildung 34 und Anlage 10 im Anhang).

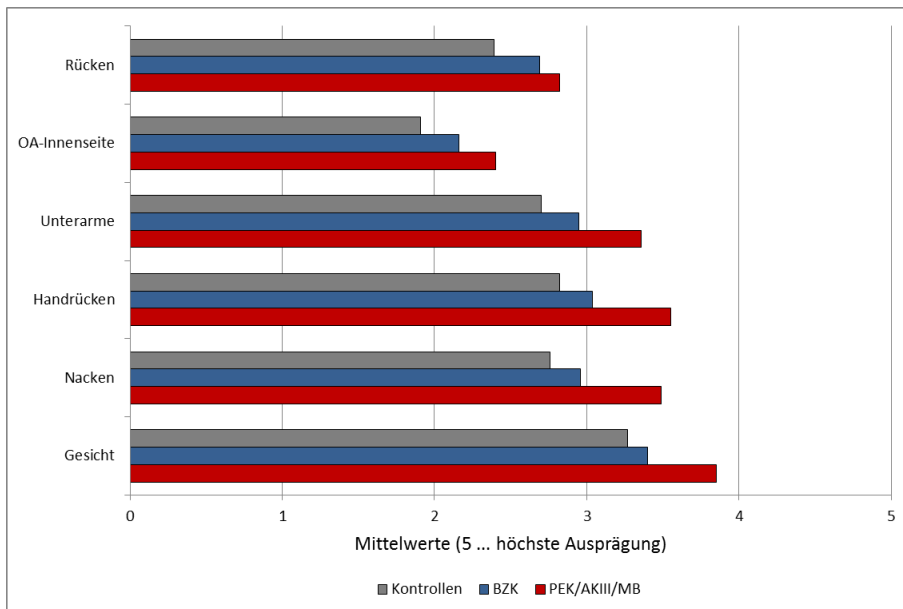


Abbildung 34: Bewertung der Hautschädigung: Quantifizierung nach Photographic Guide in den ursprünglichen Studiengruppen

Abbildung 35 verdeutlicht die Bewertung der Hautschädigung mittels Photographic Guide am Beispiel der Lokalisation Gesicht, die am stärksten betroffen ist. Zu den anderen untersuchten Lokalisationen finden sich entsprechende Darstellungen in Anlage 10 im Anhang.

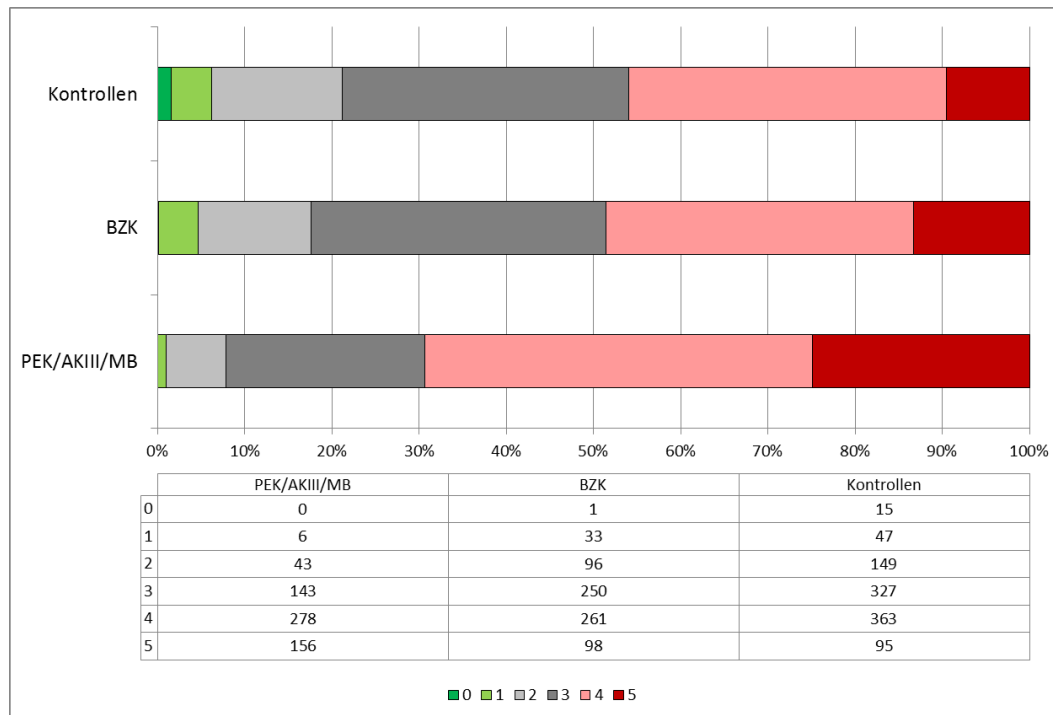


Abbildung 35: Bewertung der Hautschädigung: Quantifizierung nach Photographic Guide in den ursprünglichen Studiengruppen, Beispiel Gesicht (häufigste Tumorlokalisierung)

Die höchste Ausprägung des Lichtschadens findet sich bei allen drei Studiengruppen im Gesicht (Mittelwerte 3,7 (PEK/AK III/MB), 3,2 (BZK) und 3,0 (Kontrollen) auf der Lichtschadenskala von 0 bis 5). Zu den sechs Lokalisationen mit der höchsten Ausprägung des Lichtschadens gehören für diese drei Gruppen gleichermaßen zusätzlich Hals/Nacken, Handrücken, Unterarm-Streckseite, Dekolletee und Rücken (Abbildung 36 und Anlage 11 im Anhang).

Abbildung 37 zeigt Ergebnisse zur Hautalterung. Erwartungsgemäß ist der Anteil von Personen mit weniger starker Hautalterung mit 22,3 % in der Kontrollgruppe am höchsten (versus 18,4 und 11,2 % bei BZK und PEK/AK III/MB), der Anteil mit stärker als altersgemäßer Hautalterung am geringsten (14,4 % versus 18,5 (BZK) und 23,0 % (PEK/AK III/MB)).

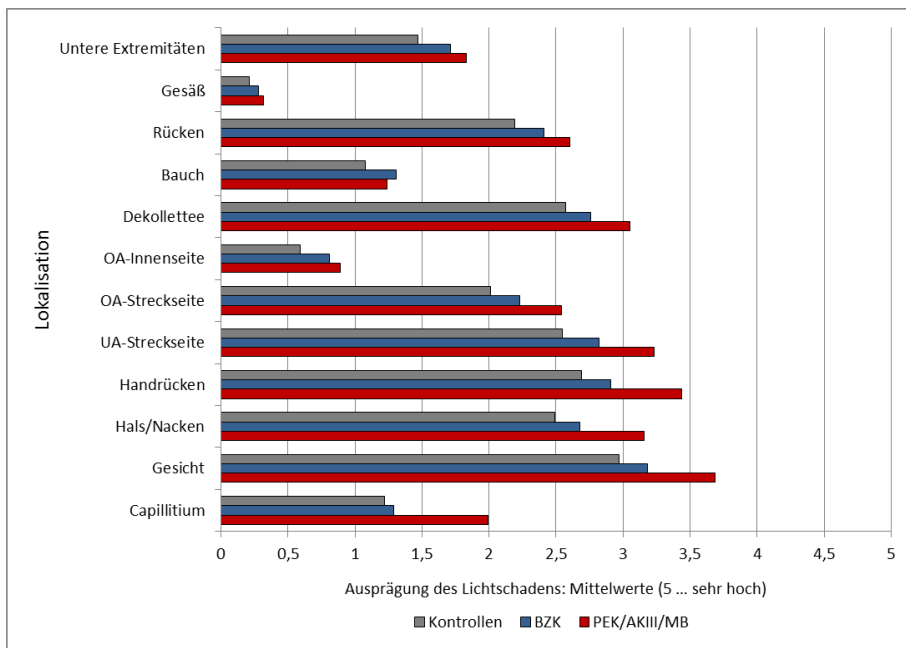


Abbildung 36: Ergebnisse der Hautuntersuchung: Ausprägung des Lichtschadens in den ursprünglichen Studiengruppen

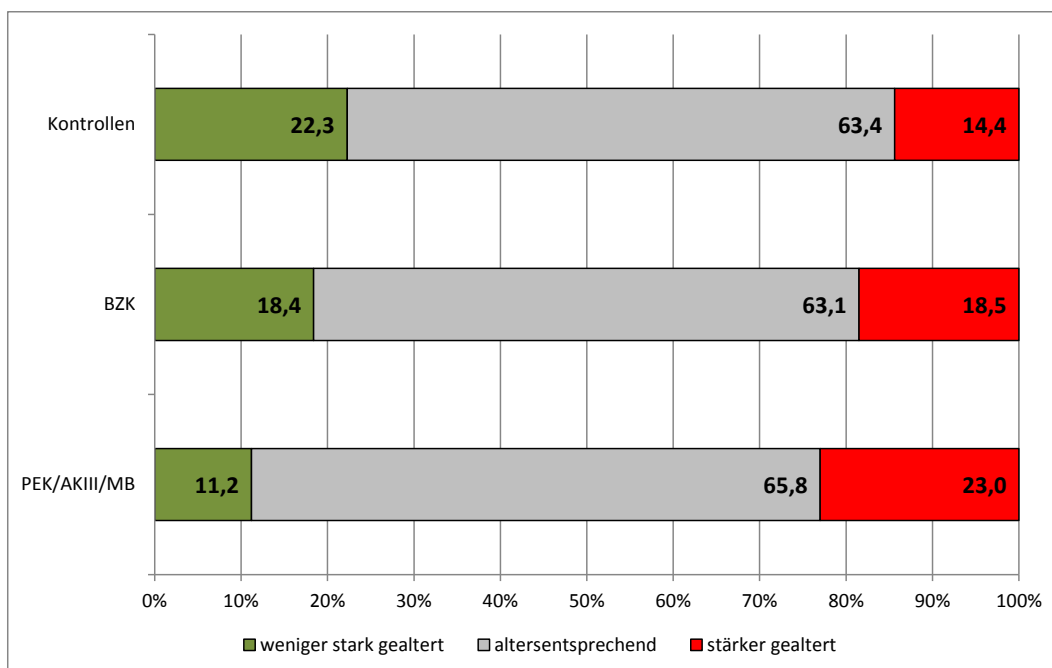


Abbildung 37: Ergebnisse der Hautuntersuchung: Bewertung der Hautalterung in den ursprünglichen Studiengruppen

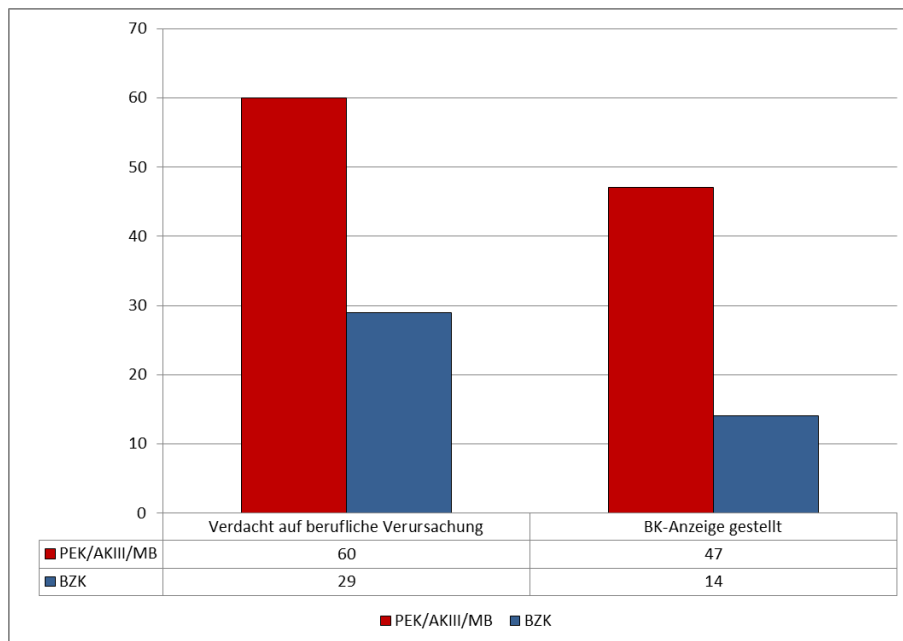


Abbildung 38: Verdacht auf berufliche Verursachung und gestellte BK-Anzeigen bei Patient/innen mit PEK/AK III/MB bzw. BZK

Bei 60 Patient/innen mit PEK/AK III/MB lag der Verdacht auf eine berufliche Verursachung der Erkrankung vor, bei 47 Personen davon wurde eine Verdachtsanzeige gestellt. Für die Diagnose BZK betraf dies 29 bzw. 14 Personen (Abbildung 38).

In Tabelle 27 bis Tabelle 29 sind Verteilungsparameter der ermittelten Expositionsdaten für die beiden betrachteten Tumorentitäten und Kontrollpersonen getrennt dargestellt. Die Darstellung der Verteilung der Perzentile für die einzelnen Studiengruppen kann Anlage 12 im Anhang entnommen werden. In 16 der insgesamt vorhandenen 11.633 außerberuflichen Lebensepisoden fehlten sowohl die Angaben zur Freizeit als auch die zum Urlaub. Hier wurden wie in Abschnitt 8.3.2 festgelegt 130 SED/Jahr angenommen, bei zehn weiteren Episoden fehlten lediglich die Angaben zur Freizeitexposition. Hier wurden wie vereinbart 60 SED/Jahr eingesetzt.

Die deutlich unterschiedlichen mittleren beruflichen Expositionswerte in den Verfahren nach Erlanger UV-Anamnesetool und Wittlich'scher Formel widerspiegeln dabei die unterschiedlichen jährlichen Referenzwerte für Outdoorworker von 300 SED/Jahr bei Wittlich und 170 SED/Jahr im Erlanger Anamneseauxilium (vgl. Kapitel 8.3.3 und 8.3.5). In die ermittelte UV-Gesamtdosis geht die berufliche Exposition nach Wittlich ein. Post-hoc-Analysen (einfache Varianzanalysen mit Student-Newman-Keuls-Test) belegen Unterschiede in der Gesamt- und der außerberuflichen Exposition zwischen Patient/innen mit PEK/AK III/MB und den beiden anderen Studiengruppen (Abbildung 39 und Abbildung 42). Für die berufliche UV-Exposition lassen sich unabhängig von der Berechnungsvorschrift Unter-

schiede zwischen allen drei Studiengruppen zeigen (Abbildung 40 und Abbildung 41).

In der jährlichen Freizeit- und Urlaubsexposition bestehen zwischen den Gruppen keine Unterschiede (vgl. Anlage 13 im Anhang). Mit durchschnittlich etwa 160 SED/Jahr liegt die außerberufliche UV-Exposition jedoch deutlich höher als die bisher angenommenen und BK-Verfahren zugrunde gelegten 130 SED/Jahr.

61,5 bzw. 55,3 % der eingeschlossenen Patient/innen mit PEK/AK III/MB bzw. BZK waren jemals beruflich UV-exponiert (Tabelle 27 und Tabelle 28). Dabei lag die durchschnittliche berufliche Lebensdosis bei diesen Personen mit ca. 4.100 SED bei Fallgruppe A um etwa 600 SED höher als bei Fallgruppe B mit ca. 3.500 SED. Auch in der Kontrollgruppe waren ca. 55 % der Studienteilnehmer/innen jemals beruflich UV-exponiert. Mit einer durchschnittlichen beruflichen Lebensdosis von 2.600 SED waren diese Kontrollpersonen am geringsten exponiert (Tabelle 29).

Tabelle 27: Verteilungsparameter der UV-Exposition (in SED), ursprüngliche Fallgruppe A (Patient/innen mit PEK/AK III/MB, n = 626)

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich)	2.526,7	4.160,8	0,0	24.460,8
Beruflich (nach Wittlich) Exponierte (n = 385/626, 61,5 %)	4.108,4	4.654,3	21,5	24.460,8
Berufliche UV-Exposition (nach Erlangener UV-Anamnesetool)	1.460,5	2.545,7	0,0	14.994,0
Außerberufliche UV-Exposition gesamt	11.502,3	3.080,7	4.351,8	29.915,7
UV-Exposition gesamt	14.029,0	5.169,3	4.351,8	37.288,0
UV-Exposition Freizeit gesamt	5.517,1	1.406,6	1.565,4	19.955,7
UV-Exposition Freizeit jährlich	76,3	16,5	23,0	259,2
UV-Exposition Urlaub gesamt	6.003,4	2.437,3	1.569,3	23.851,9
UV-Exposition Urlaub jährlich	83,2	32,5	23,8	335,9
Außerberufliche UV-Exposition jährlich	159,2	38,2	65,3	414,5

Tabelle 28: Verteilungsparameter der UV-Exposition (in SED), ursprüngliche Fallgruppe B (Patient/innen mit Basalzellkarzinom, n = 739)

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich)	1.918,7	3.445,9	0,0	22.763,6
Beruflich (nach Wittlich) Exponierte (n = 409/739, 55,3 %)	3.466,9	4.012,2	2,9	22.763,6
Berufliche UV-Exposition (nach Erlangener UV-Anamnesetool)	1.008,8	2.074,2	0,0	15.276,2
Außerberufliche UV-Exposition gesamt	10.531,5	2.756,8	3.696,9	20.988,9
UV-Exposition gesamt	12.450,3	4.614,5	3.707,7	38.409,2
UV-Exposition Freizeit gesamt	5.024,1	1.386,3	1.624,7	13.338,0
UV-Exposition Freizeit jährlich	76,1	17,6	25,1	215,1
UV-Exposition Urlaub gesamt	5.515,3	2.086,5	1.021,2	16.122,0
UV-Exposition Urlaub jährlich	83,5	29,2	26,6	228,1
Außerberufliche UV-Exposition jährlich	159,5	34,6	72,2	318,5

Tabelle 29: Verteilungsparameter der UV-Exposition (in SED), ursprüngliche Kontrollgruppe (n = 996)

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich)	1.446,9	2.703,3	0,0	19.442,8
Beruflich (nach Wittlich) Exponierte (n = 555/996, 55,7 %)	2.596,6	3.183,5	1,6	19.442,8
Berufliche UV-Exposition (nach Erlangener UV-Anamnesetool)	755,9	1.600,4	0,0	11.424,0
Außerberufliche UV-Exposition gesamt	10.685,7	3.063,3	1.460,4	30.984,9
UV-Exposition gesamt	12.132,6	4.204,6	1.460,4	30.984,9
UV-Exposition Freizeit gesamt	4.985,6	1.468,4	407,1	17.459,9
UV-Exposition Freizeit jährlich	76,1	19,5	11,3	249,4
UV-Exposition Urlaub gesamt	5.704,2	2.251,8	816,3	18.896,0
UV-Exposition Urlaub jährlich	86,8	31,2	25,5	258,8
Außerberufliche UV-Exposition jährlich	162,8	39,1	40,6	442,6

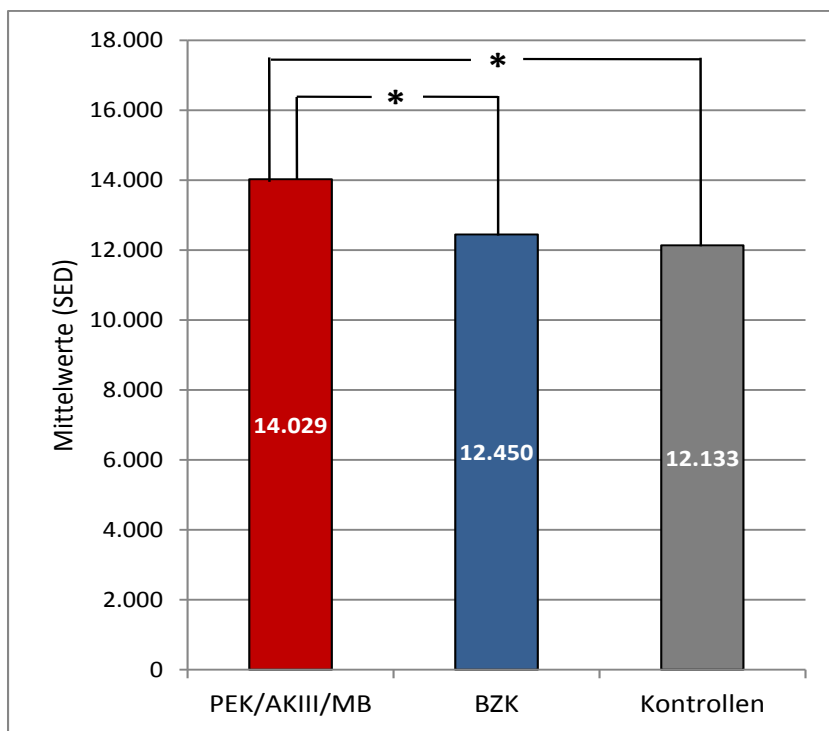


Abbildung 39: UV-Exposition insgesamt: Post-hoc-Analysen (* ... $p < 0,05$)

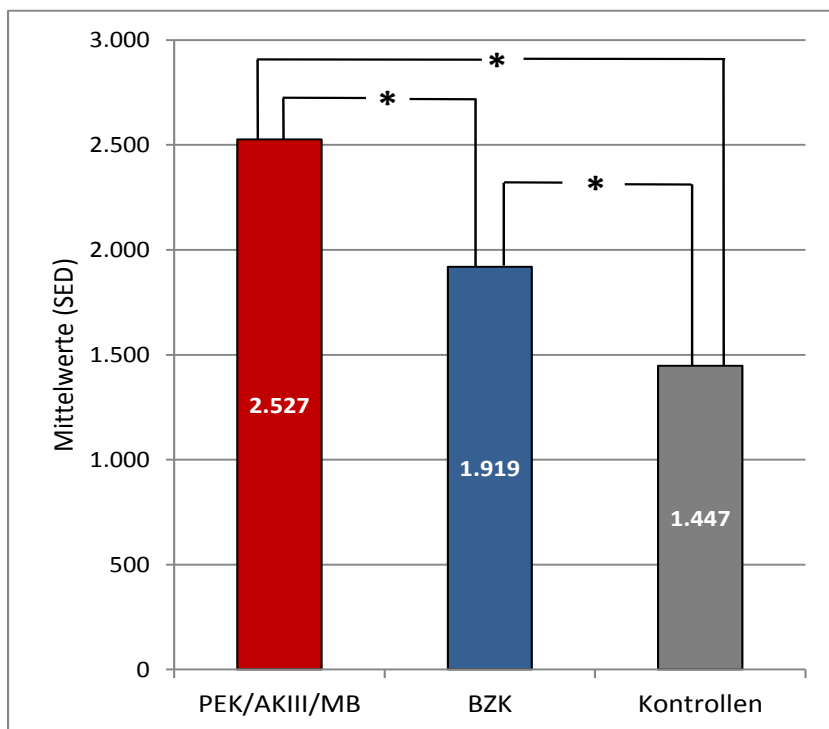


Abbildung 40 : Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich): Post-hoc-Analysen (* ... $p < 0,05$), alle Studienteilnehmer/innen

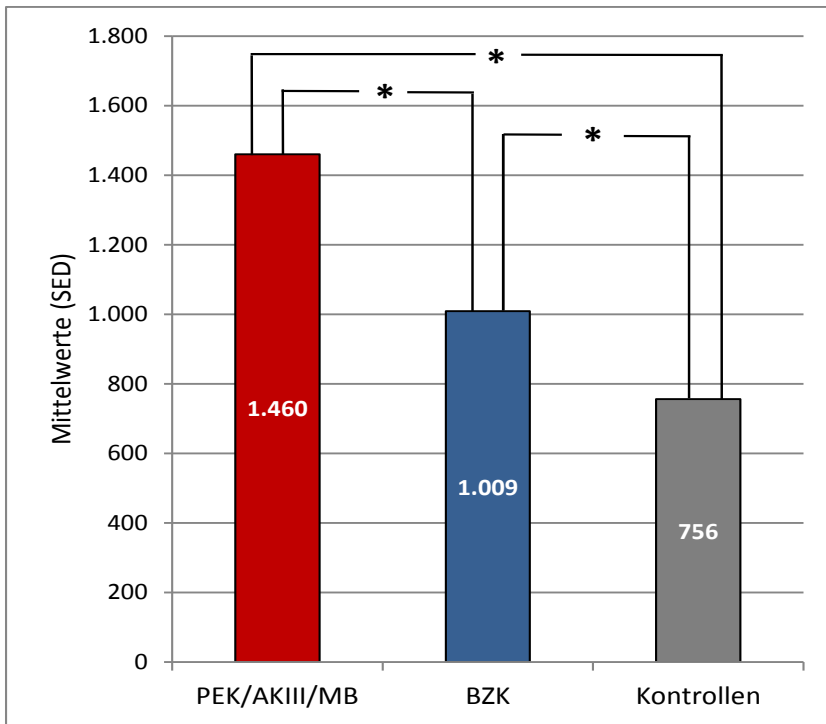


Abbildung 41: Berufliche UV-Exposition (nach Erlangener UV-Anamnesetool): Post-hoc-Analysen (* ... $p < 0,05$), alle Studienteilnehmer/innen

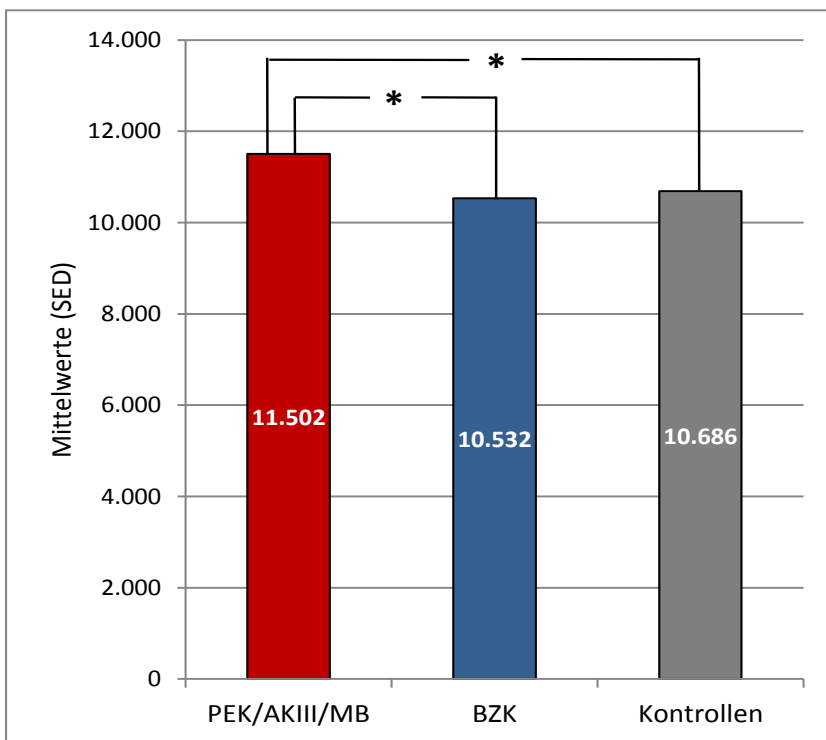


Abbildung 42: Außerberufliche UV-Exposition: Post-hoc-Analysen (* ... $p < 0,05$)

9.2.2 Beschreibung der Studiengruppen unter Berücksichtigung von Mehrfachdiagnosen nach Propensity Score Matching

Durch die Berücksichtigung von Mehrfachdiagnosen (vgl. Kapitel 8.1.3) und des in Kapitel 8.1.6 beschriebenen Propensity Score Matchings ergeben sich neue Fallgruppen A und B sowie jeweils eine entsprechend gematchte Kontrollgruppe. Im Weiteren erfolgt die Beschreibung dieser Studiengruppen.

a. Fall-Kontroll-Studie A: Plattenepithelkarzinom/AK III/MB

Die Verteilung von Alter und Geschlecht wurde bereits im Rahmen des Propensity Score Matchings (Kapitel 8.1.6) beschrieben. Demnach liegt das Durchschnittsalter in der Fallgruppe A bei 72,2 und in der Kontrollgruppe bei 69,7 Jahren. Insgesamt waren 70,4 % der Fallgruppe A männlich und 29,6 % weiblich. In der Kontrollgruppe waren hingegen 68,7 % männlich und 30,3 % weiblich. Weitere Details zur Alters- und Geschlechtsverteilung der Fallgruppe A und der Kontrollgruppe können der Anlage 4 entnommen werden.

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 43 bis Abbildung 50) beschreiben in Analogie zu Abschnitt 9.2.1 anamnestische Parameter und Angaben zu Sozialstatus und Gesundheitsverhalten für die Fall-Kontroll-Studie A (erweiterte Fallgruppe A und zugehörige Kontrollgruppe). In Abbildung 51 und Abbildung 52 werden die für die ursprüngliche Studiengruppe A gefundenen Angaben zu Haupt-Tumorlokalisation und histologischem Typ bestätigt.

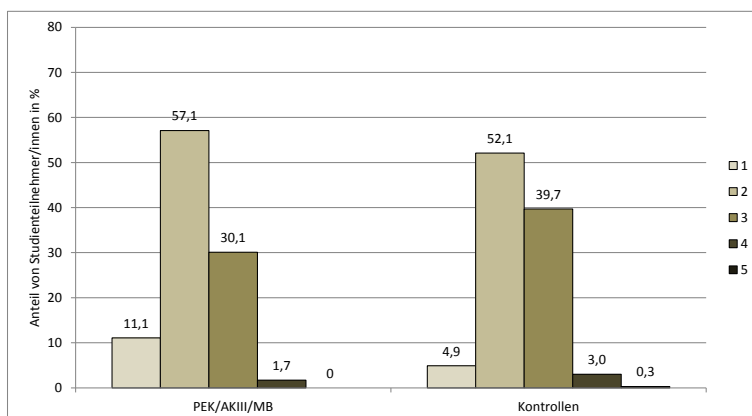


Abbildung 43: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zum Hauttyp nach Fitzpatrick (6 kommt nicht vor)

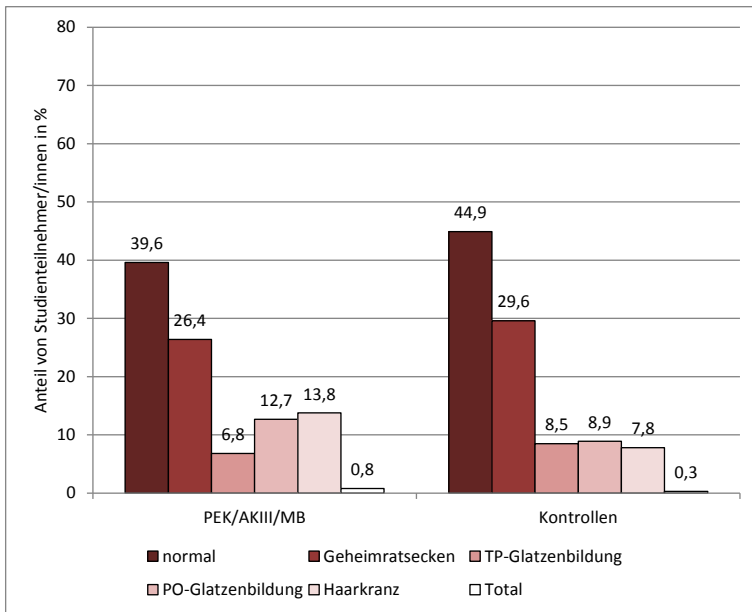


Abbildung 44: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zum Alopezie-Stadium

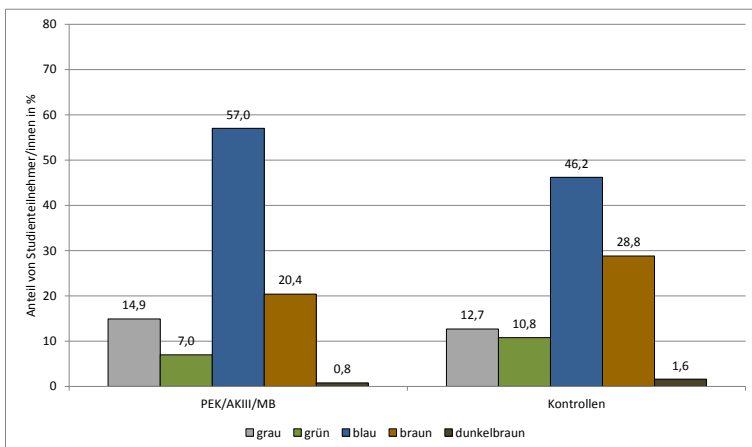


Abbildung 45: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zur Augenfarbe

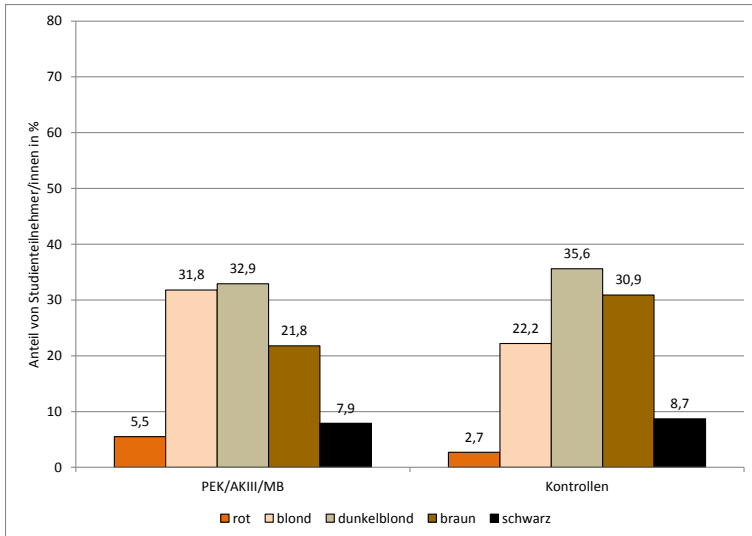


Abbildung 46: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zur natürlichen Haarfarbe

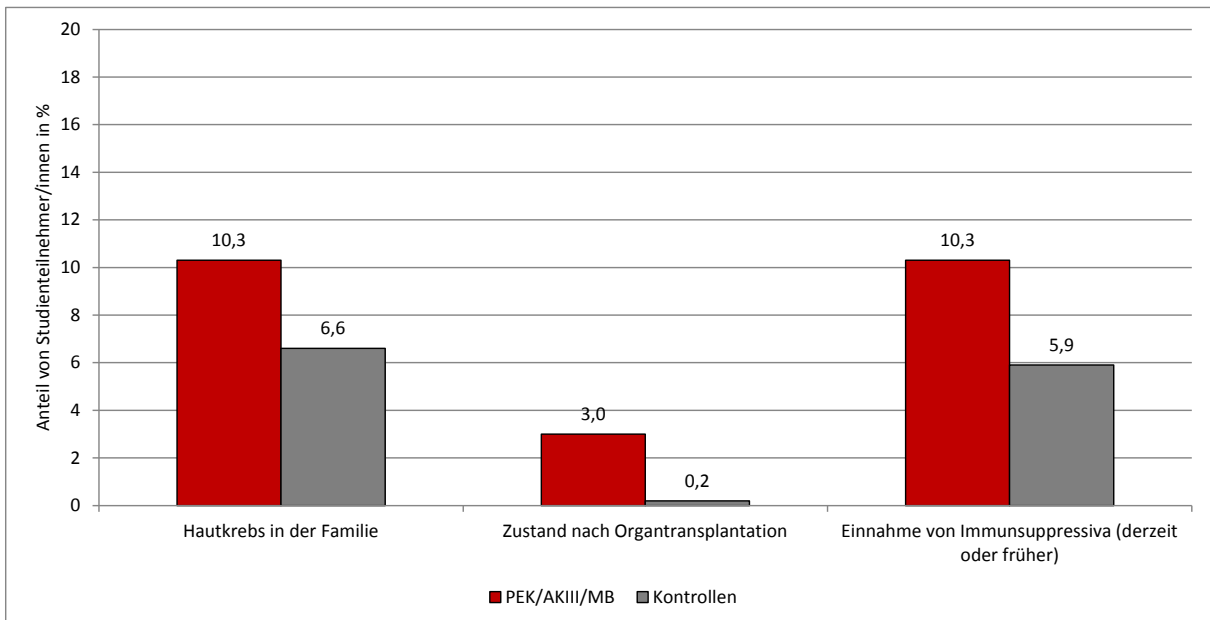


Abbildung 47: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zu gesundheitlichen Prädispositionen

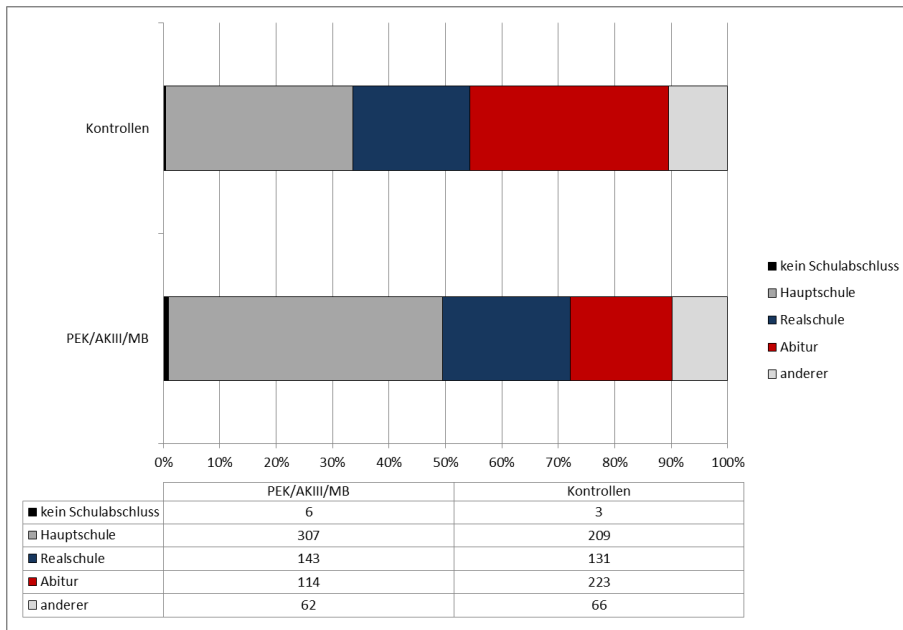


Abbildung 48: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zur Schulbildung

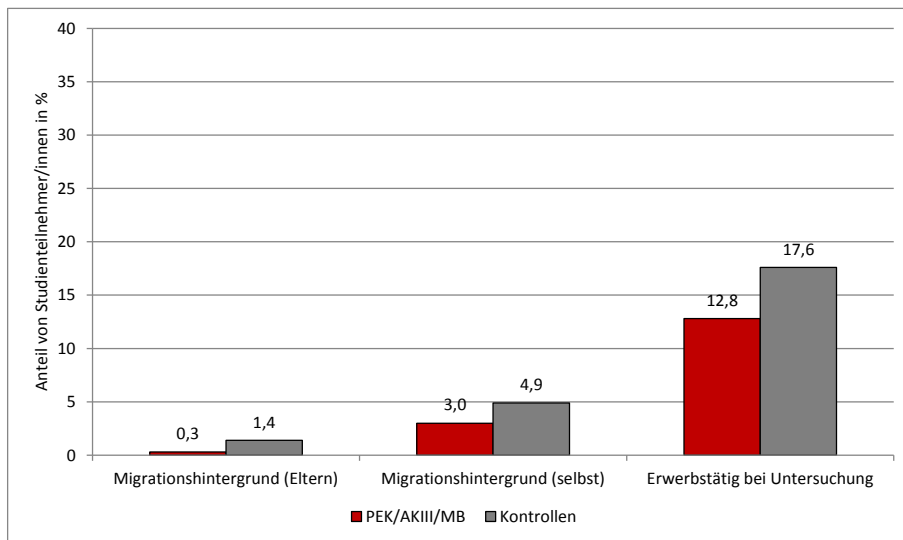


Abbildung 49: Fall-Kontroll-Studie A: Weitere Angaben zum Sozialstatus

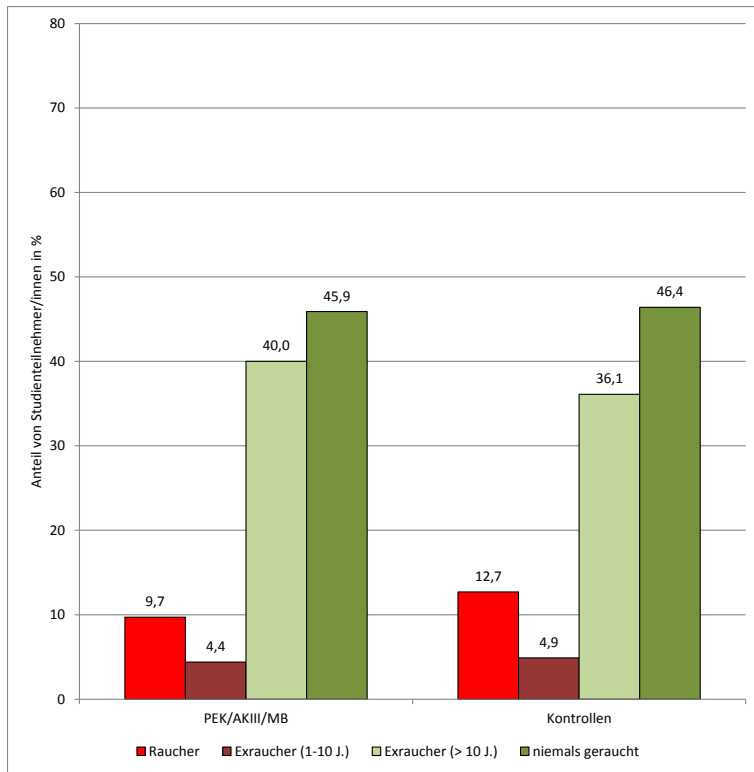


Abbildung 50: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zum Gesundheitsverhalten: Rauchen

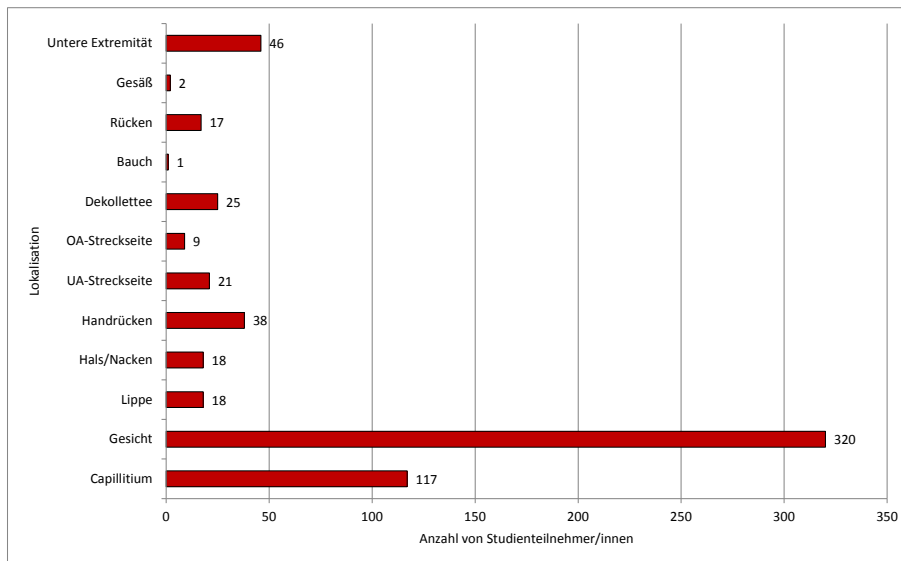


Abbildung 51: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zur Tumorlokalisierung

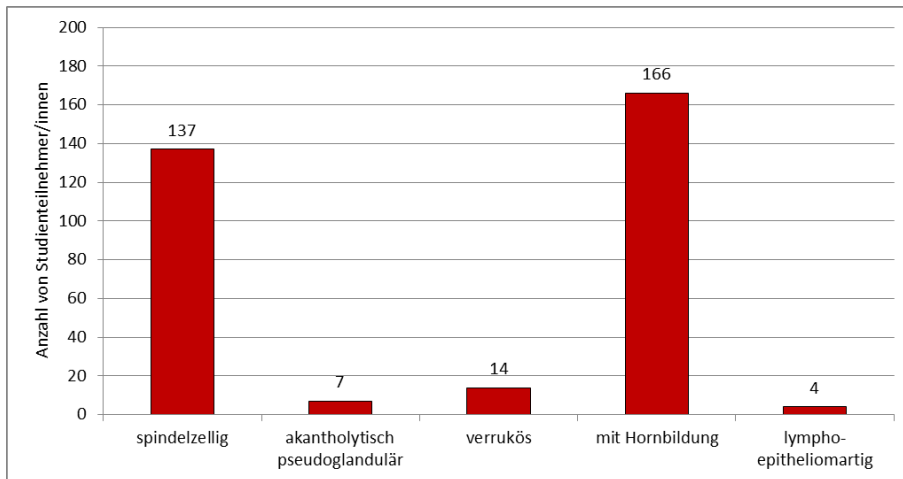


Abbildung 52: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zum histologischen Typ (328 Angaben)

Die höchste Ausprägung der UV-bedingten Lichtschädigung (bewertet mit dem Photographic Guide) findet sich mit Mittelwerten von 3,9 (Fälle) vs. 3,5 von fünf möglichen Skalenpunkten (Kontrollen) im Gesicht (Abbildung 53 und Anlage 14 im Anhang). Weiterhin stark betroffen sind bei beiden Gruppen Handrücken und Nacken. Abbildung 54 verdeutlicht die Bewertung der Lichtschädigung im Einzelnen am Beispiel der am häufigsten betroffenen Lokalisation Gesicht. Die Grafiken zur Bewertung der Hautschädigung mittels Photographic Guide für die Lokalisationen Nacken, Handrücken, Unterarme, Oberarm-Innenseite und Rücken finden sich in Anlage 14.

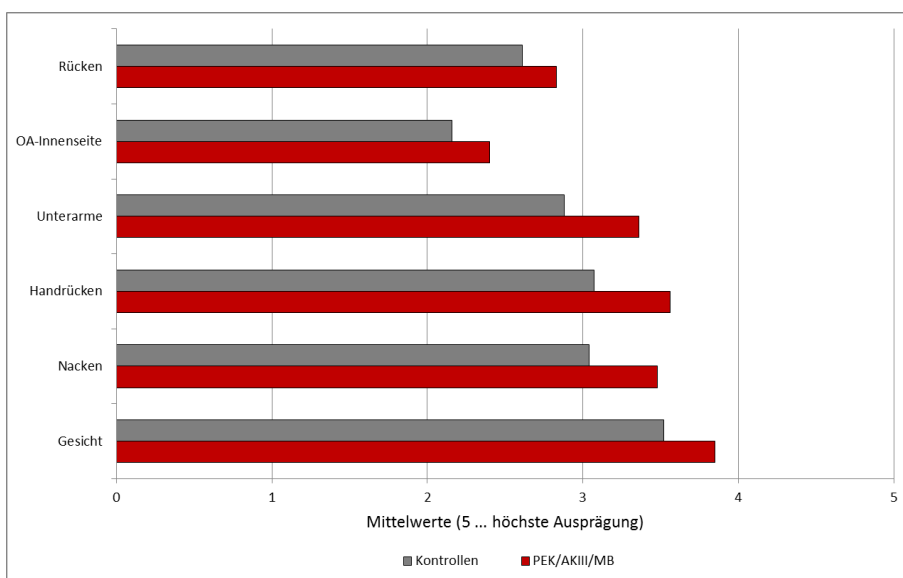


Abbildung 53: Fall-Kontroll-Studie A: Bewertung der Hautschädigung: Quantifizierung nach Photographic Guide

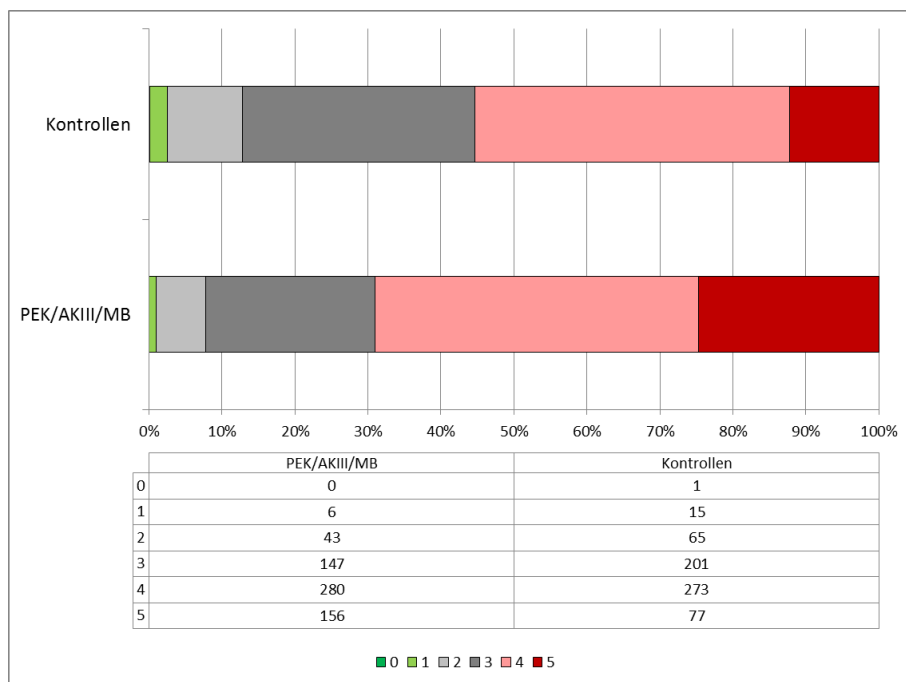


Abbildung 54: Fall-Kontroll-Studie A: Bewertung der Hautschädigung: Quantifizierung nach Photographic Guide, Beispiel Gesicht (häufigste Tumorlokalisation)

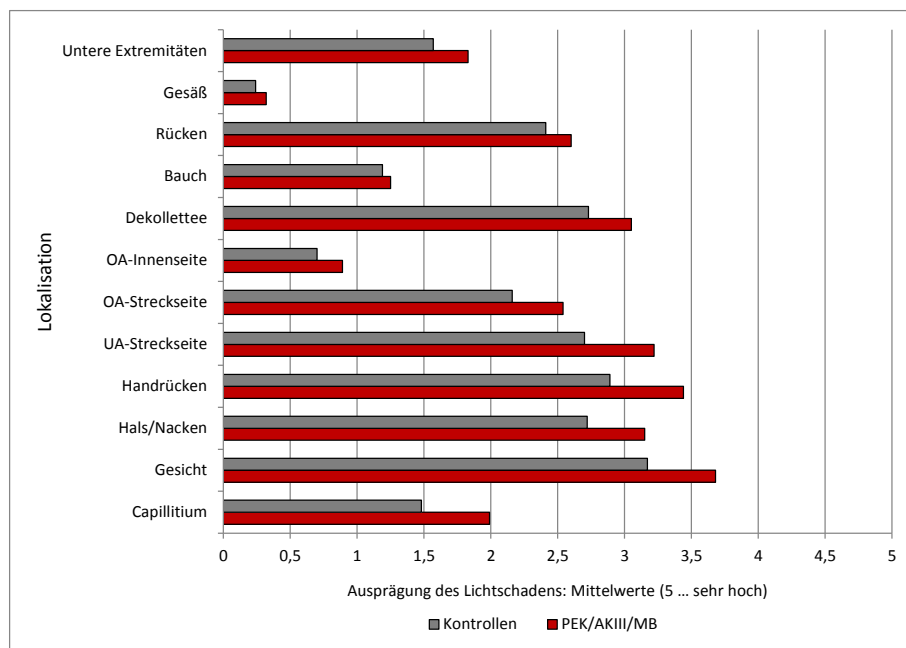


Abbildung 55: Fall-Kontroll-Studie A: Ergebnisse der Hautuntersuchung: Ausprägung des Lichtschadens

Konsistent zu den bisher ermittelten Ergebnissen weisen neben dem Gesicht mit dem höchsten mittleren Lichtschaden (3,7 bzw. 3,2 von 5 Skalenpunkten bei Fällen bzw. Kontrollen) die Körperareale Hals/Nacken, Handrücken, Unterarm-Streckseite, Dekolletee und Rücken bei beiden Fallgruppen die am höchsten bewertete Lichtschädigung auf (Abbildung 55 und Anlage 15 im Anhang). Fälle schneiden bezüglich der Hautalterung deutlich ungünstiger ab als Kontrollen (Abbildung 56).

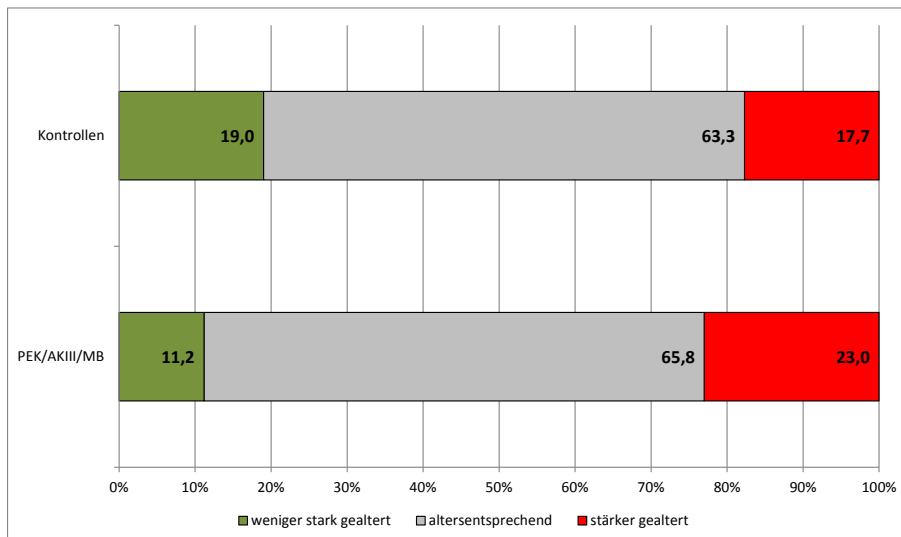


Abbildung 56: Fall-Kontroll-Studie A: Ergebnisse der Hautuntersuchung: Bewertung der Hautalterung

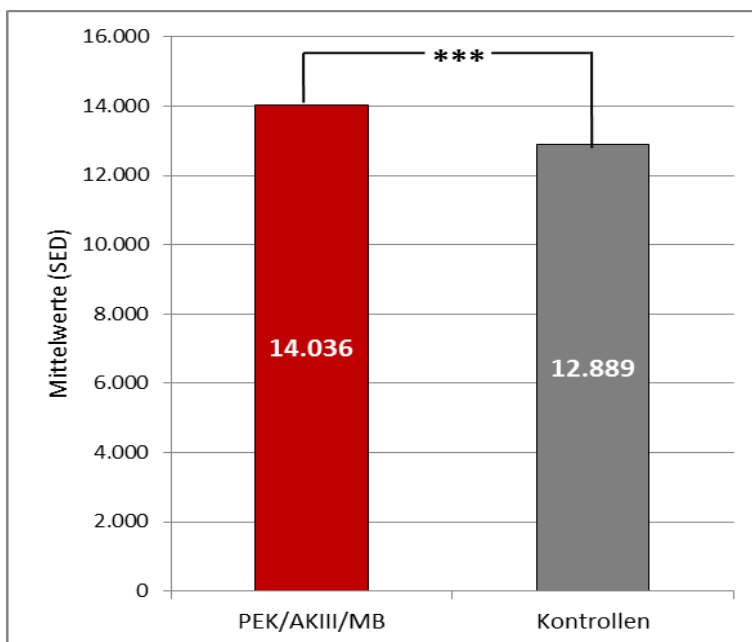


Abbildung 57: Fall-Kontroll-Studie A: UV-Exposition insgesamt: t-Test (***) ... $p < 0,001$)

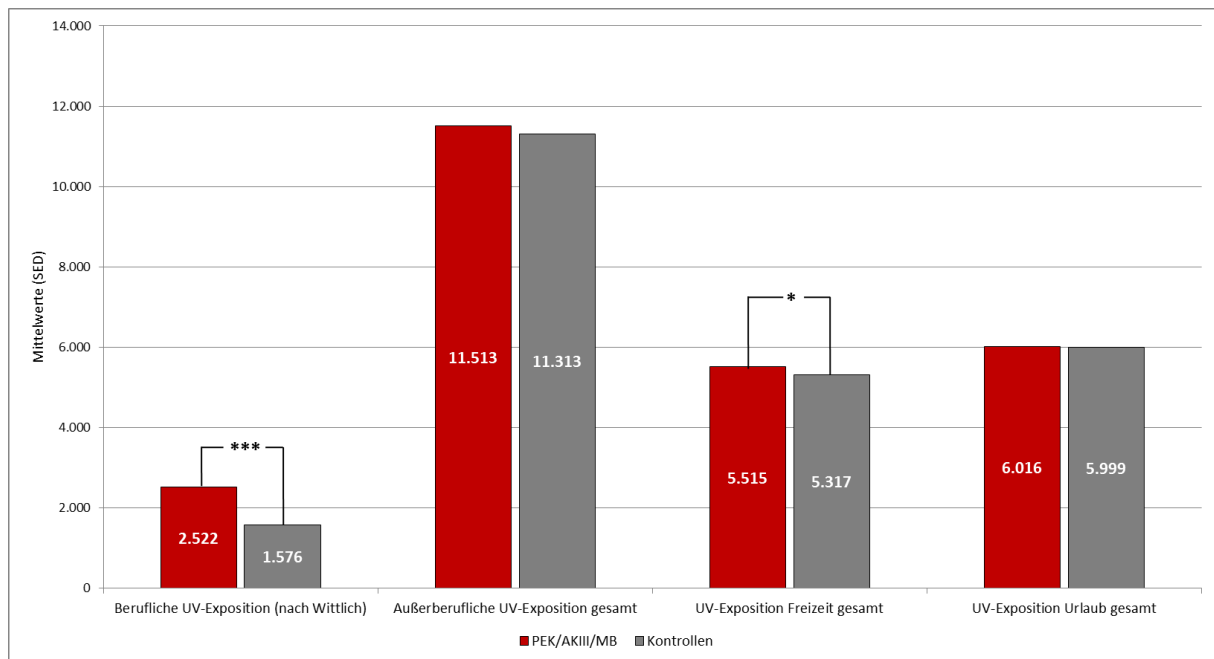


Abbildung 58: Fall-Kontroll-Studie A: Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich), außerberufliche UV-Exposition gesamt, UV-Exposition Freizeit gesamt, UV-Exposition Urlaub gesamt: t-Test (***) ... $p < 0,001$, * ... $p < 0,05$)

In der kumulierten UV-Gesamtexposition unterscheiden sich Fälle und Kontrollen signifikant voneinander (Abbildung 57). Abbildung 58 zeigt die mittleren beruflichen und außerberuflichen UV-Expositionen für Fälle und Kontrollen. Für die betrachteten Gruppen liegen signifikante Unterschiede in der beruflichen UV-Exposition und bei der Freizeitexposition i. e. S. (außerberufliche Exposition ohne Urlaub) vor. Weitere Grafiken (UV-Exposition Freizeit jährlich, UV-Exposition Urlaub jährlich, außerberufliche UV-Exposition jährlich) wie auch die Tabellen zu den Verteilungsparametern der UV-Exposition finden sich in den Anlagen 16 und 17 im Anhang.

Neben den bisher beschriebenen Parametern geht eine Reihe weiterer Aspekte in die Bearbeitung der Forschungshypothesen ein, die in Tabelle 30 zusammenfassend dargestellt sind.

Tabelle 30: Fall-Kontroll-Studie A: Verteilungsparameter der Variablen zu Art und Muster der UV-Exposition

	alle Personen (je 632 F/K)		alle Personen mit Exposition		
	Dauer (Jahre) MW (\pm Std.abw.)*	Range	Anzahl jemals n (%)	Dauer (Jahre) MW (\pm Std.abw.)*	Range
Künstliche UV-Strahlung					
Fälle	2,1 (\pm 8,3)	0-49	58 (9,2 %)	22,7 (\pm 17,1)	1-49
Kontrollen	1,3 (\pm 6,8)	0-54	43 (6,8 %)	19,7 (\pm 17,7)	1-54
Solarienbesuche					
Fälle	1,4 (\pm 6,1)	0-52	44 (7,0 %)	19,9 (\pm 12,9)	1-52
Kontrollen	1,0 (\pm 4,9)	0-44	32 (5,1 %)	19,3 (\pm 11,5)	2-44
Gartennutzung (eigener Garten)					
Fälle	42,7 (\pm 25,3)	0-94	550 (87,0 %)	49,1 (\pm 20,5)	2-94
Kontrollen	35,8 (\pm 24,3)	0-79	511 (80,9 %)	44,2 (\pm 18,8)	3-79
Sonnenbrand in der Kindheit					
Fälle	.	.	444 (70,3 %)	.	.
Kontrollen	.	.	452 (71,5 %)	.	.
Sonnenbrand in der Kindheit 3-4mal jährlich					
Fälle	1,2 (\pm 4,2)	0-20	45 (7,1 %)	16,2 (\pm 2,6)	6-20
Kontrollen	1,3 (\pm 4,6)	0-23	47 (7,4 %)	17,2 (\pm 2,4)	14-23
Sonnenbrand jemals					
Fälle	.	.	549 (86,9 %)	.	.
Kontrollen	.	.	546 (86,4 %)	.	.
Sonnenbrand 3-4mal jährlich					
Fälle	2,1 (\pm 8,5)	0-65	53 (8,4 %)	25,1 (\pm 17,0)	1-65
Kontrollen	1,8 (\pm 7,0)	0-65	54 (8,5 %)	21,3 (\pm 12,6)	2-65
Sport im Freien					
Fälle	.	.	403 (63,8 %)	.	.
Kontrollen	.	.	426 (67,4 %)	.	.
Anzahl der Badeurlaube (statt Dauer (Jahre) hier: durchschnittliche Anzahl)					
Fälle	24,8 (\pm 23,2)	0-156	525 (83,1 %)	29,9 (\pm 22,3)	1-156
Kontrollen	27,7 (\pm 22,0)	0-131	562 (88,9 %)	31,2 (\pm 21,0)	1-131
Monate zw. \pm 0-30° geografischer Breite (statt Dauer (Jahre) hier: durchschnittliche Anzahl der Monate)					
Fälle	2,7 (\pm 29,1)	0-552	13 (2,1 %)	130,6 (\pm 162,1)	6-552
Kontrollen	5,3 (\pm 36,2)	0-540	30 (4,8 %)	112,0 (\pm 126,9)	12-540
Monate zw. \pm 30-45° geografischer Breite (statt Dauer (Jahre) hier: durchschnittliche Anzahl der Monate)					
Fälle	4,2 (\pm 33,7)	0-552	20 (3,2 %)	132,9 (\pm 140,6)	12-552
Kontrollen	5,2 (\pm 38,4)	0-444	25 (4,0 %)	132,1 (\pm 146,1)	12-444

* Mittelwerte und Standardabweichungen

b. Fall-Kontroll-Studie B: Basalzellkarzinom

In Fallgruppe B lag das Durchschnittsalter der 836 Personen (nach der Zuordnung von Personen mit Doppeldiagnosen) bei 66,5 Jahren. Durch das Propensity Score Matching konnte eine Kontrollgruppe mit einem Durchschnittsalter von 66,4 Jahren zugeordnet werden. Weiterhin waren 57,3 % der Fallgruppe B männlich und 42,7 % weiblich. In der Kontrollgruppe war die Verteilung der Geschlechter weitestgehend identisch mit einem Anteil von 58,6 % Männern und 41,1 % Frauen. Weitere Details zur Alters- und Geschlechtsverteilung können der Anlage 4 zum Propensity Score Matching entnommen werden.

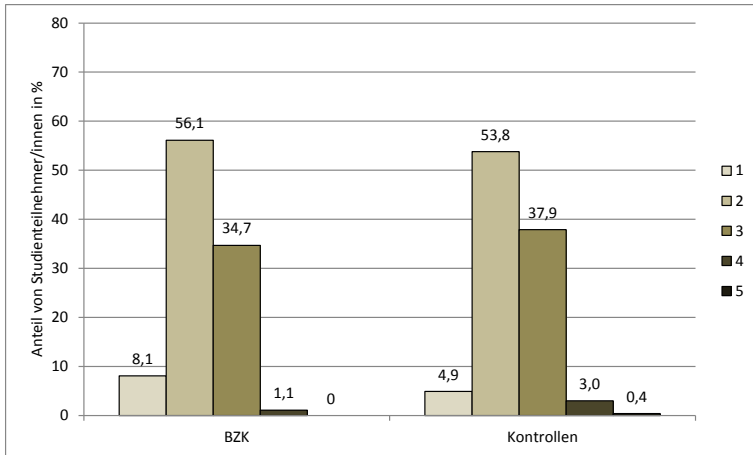


Abbildung 59: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zum Hauttyp nach Fitzpatrick (6 kommt nicht vor)

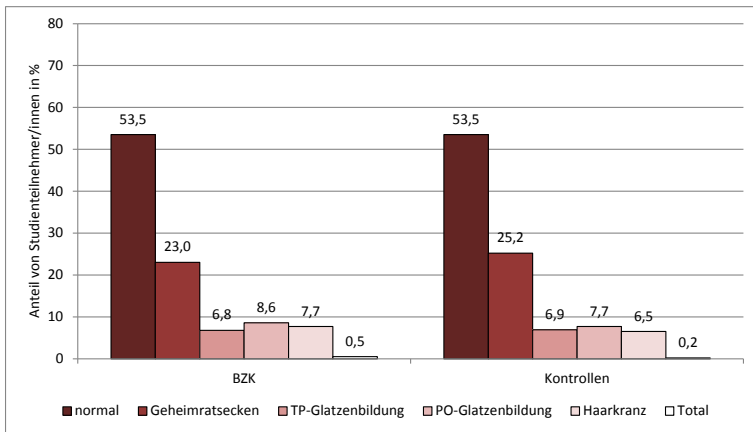


Abbildung 60: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zum Alopezie-Stadium

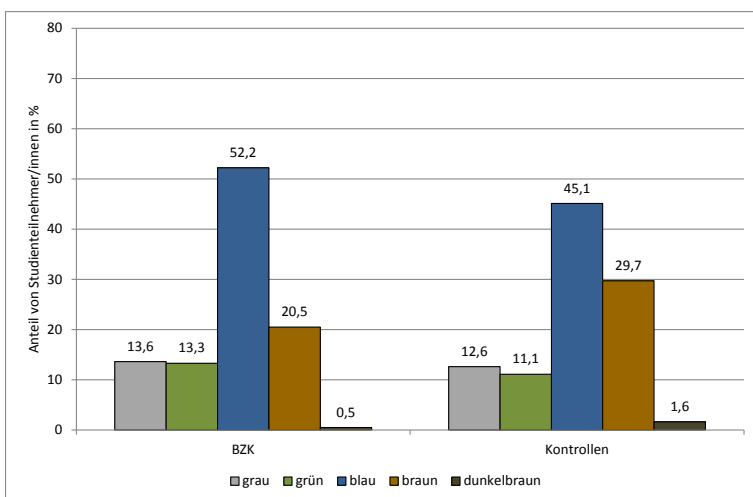


Abbildung 61: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zur Augenfarbe

Abbildung 59 bis Abbildung 62 beschreiben Fälle und Kontrollen bezüglich allgemeiner anamnestischer Parameter. Dabei zeigt sich der hohe Grad der Übereinstimmung beider Gruppen. Hautkrebs in der Familie als gesundheitliche Prädisposition kommt dagegen in der Fallgruppe deutlich häufiger vor als bei den gematchten Kontrollen (Abbildung 63).

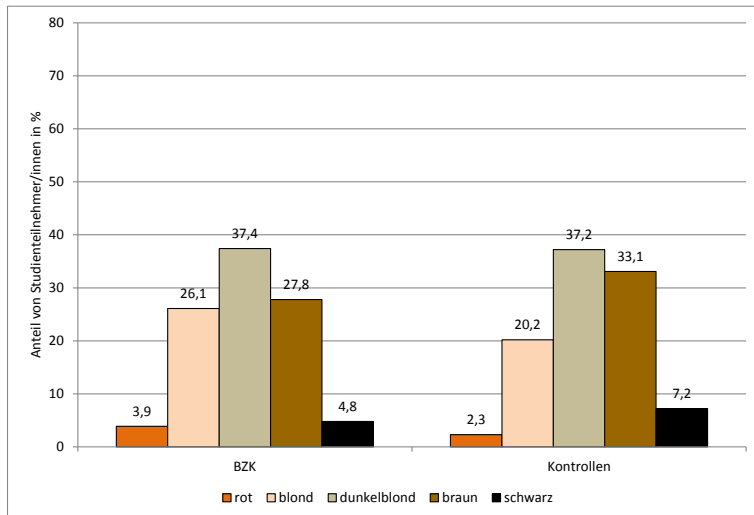


Abbildung 62: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zur natürlichen Haarfarbe

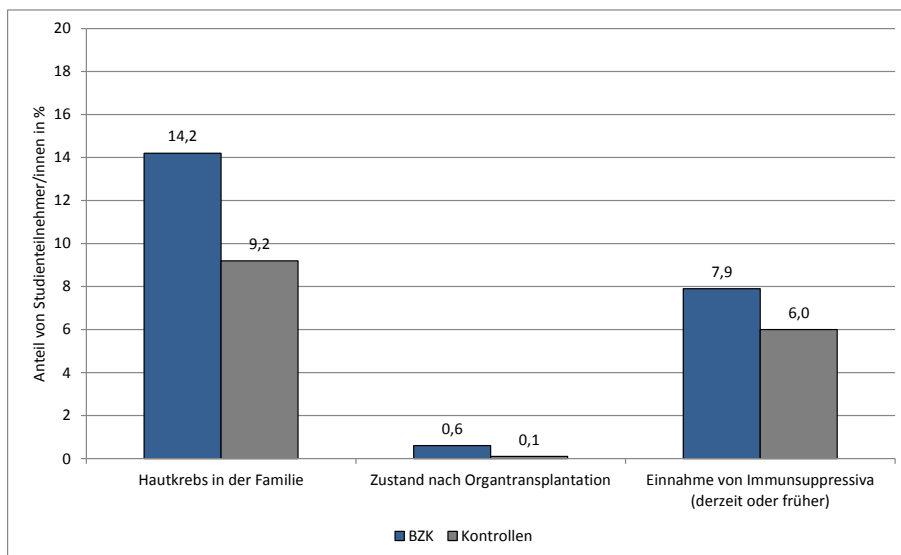


Abbildung 63: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zu gesundheitlichen Prädispositionen

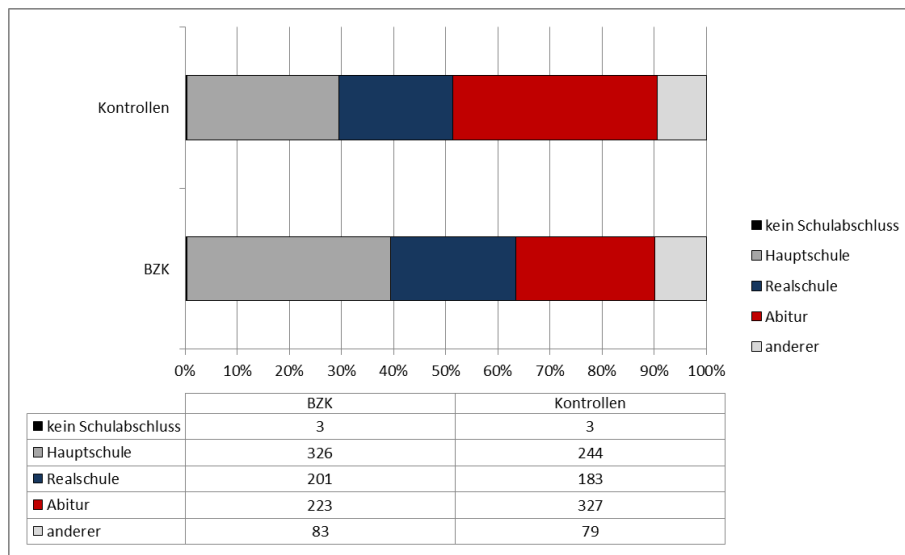


Abbildung 64: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zur Schulbildung

Fälle verfügen häufiger als Kontrollen über einen Hauptschulabschluss (Abbildung 64) und entsprechend seltener über die Hochschulreife (Abitur). Bezüglich weiterer Aspekte des Sozialstatus (Abbildung 65) besteht eine hohe Übereinstimmung zwischen den beiden betrachteten Gruppen. Der überwiegende Teil der Studienteilnehmer/innen ist langjähriger Ex- oder Niemalsraucher/innen. Raucher/innen finden sich in der Kontrollgruppe geringfügig häufiger als bei den Fällen (Abbildung 66).

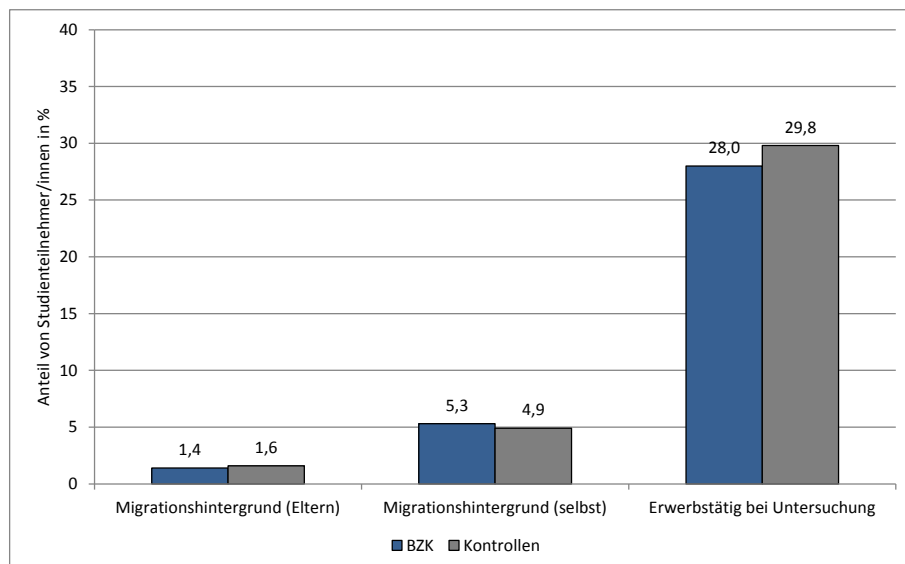


Abbildung 65: Fall-Kontroll-Studie B: Weitere Angaben zum Sozialstatus

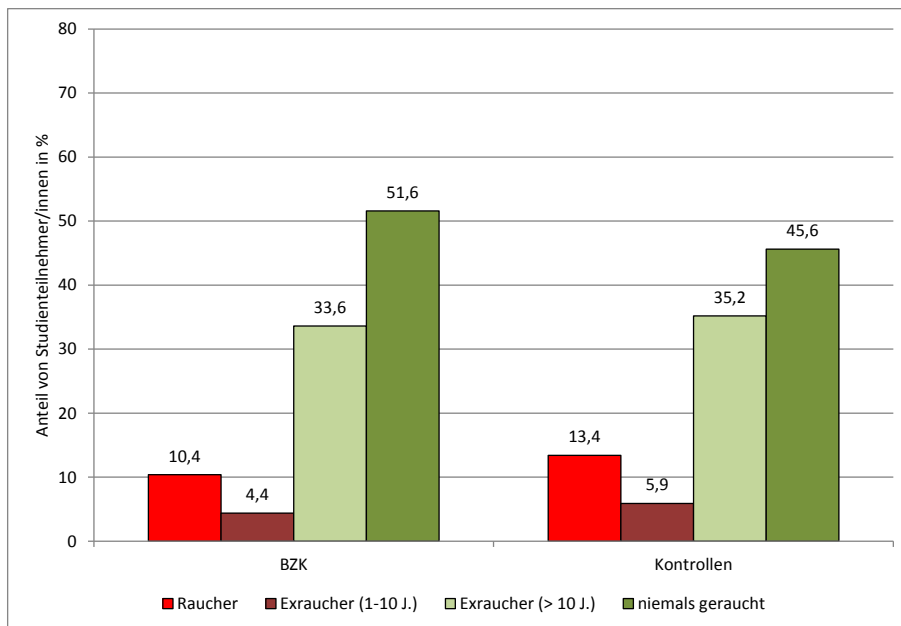


Abbildung 66: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zum Gesundheitsverhalten: Rauchen

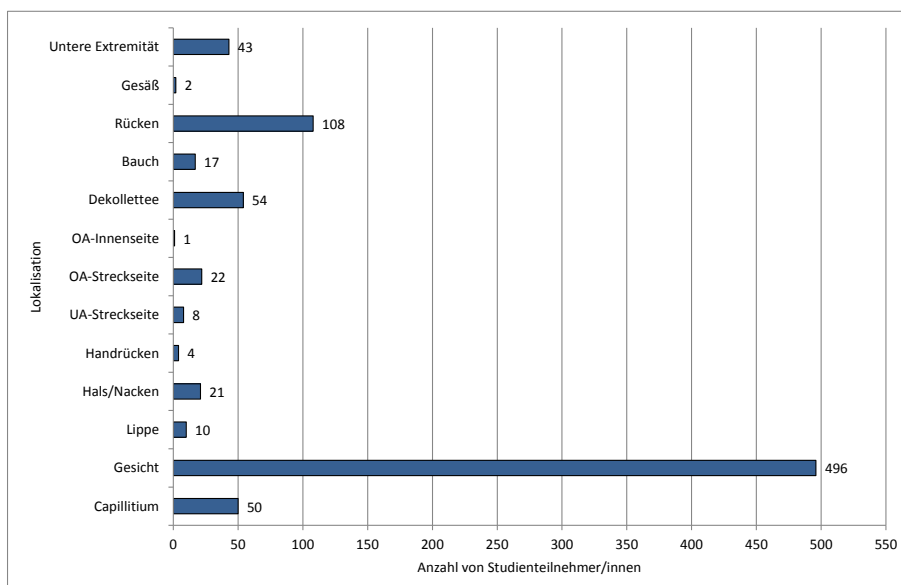


Abbildung 67: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zur Tumorlokalisierung

Die mit Abstand häufigste Tumorlokalisierung für BZK ist das Gesicht. Relevante Häufigkeiten finden sich für die Lokalisationen Rücken, Dekollettee, Capillitium und die unteren Extremitäten (Abbildung 67). Häufigster histologischer Typ ist das noduläre Basaliom (Abbildung 68).

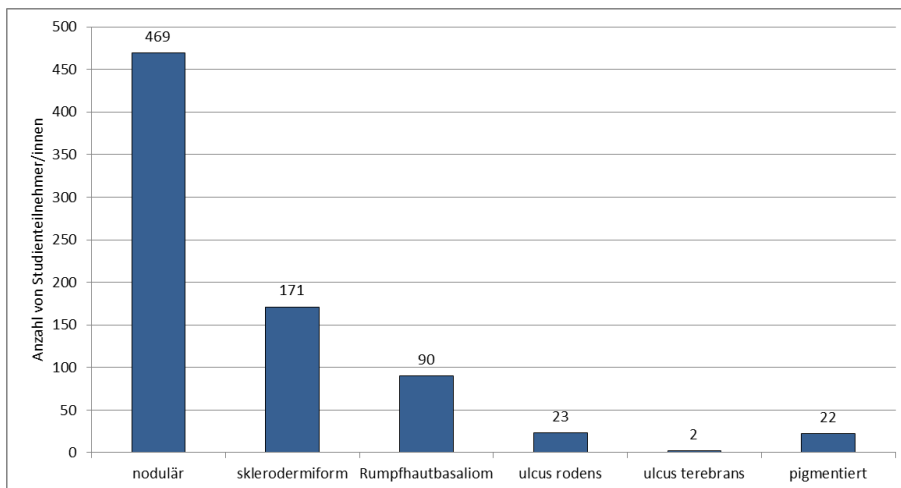


Abbildung 68: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zum histologischen Typ (777 Angaben)

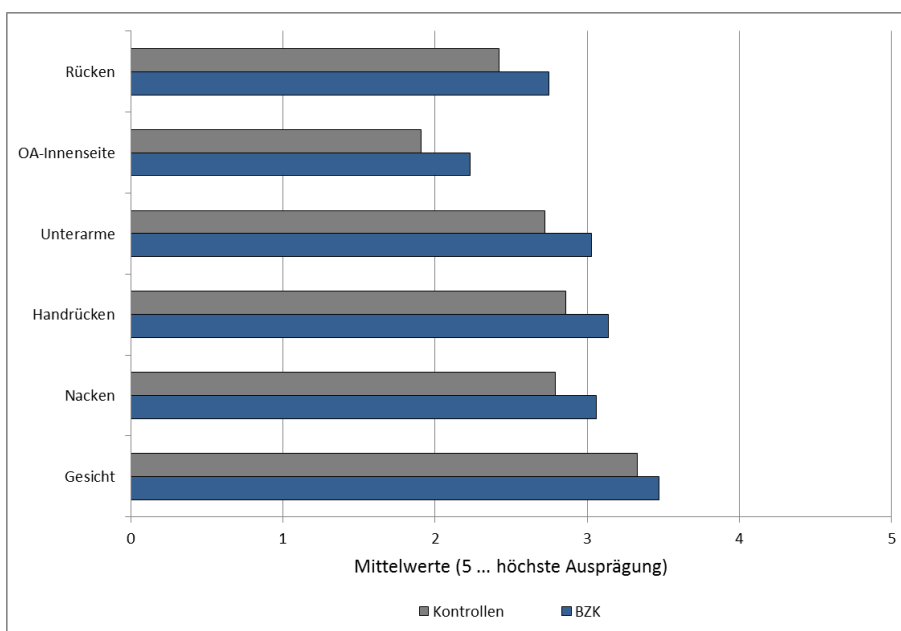


Abbildung 69: Fall-Kontroll-Studie B: Bewertung der Hautschädigung: Quantifizierung nach Photographic Guide

Fälle mit BZK haben – die Lokalisation Gesicht ausgenommen – eine mittlere Ausprägung der UV-bedingten Lichtschädigung (Photographic Guide, Abbildung 69 und Anlage 18). Neben dem Gesicht sind Handrücken, Nacken und die Unterarme von der Lichtschädigung stärker betroffen als die anderen Körperareale. Dies gilt mit geringerer Ausprägung für Kontrollpersonen gleichermaßen. Bei vergleichbar hohen Mittelwerten von 3,5 (Fälle) vs. 3,3 (Kontrollen) von fünf Skalenpunkten für die Ausprägung der Lichtschädigung im Gesicht haben Fälle einen um etwa 10 % höheren Anteil von Personen mit starker bis sehr starker Lichtschädigung als Kontrollen aufzuweisen (Abbildung 70). Die

Grafiken zur Bewertung der Hautschädigung mittels Photographic Guide für die Lokalisationen Nacken, Handrücken, Unterarme, Oberarm-Innenseite und Rücken befinden sich in Anlage 18 im Anhang.

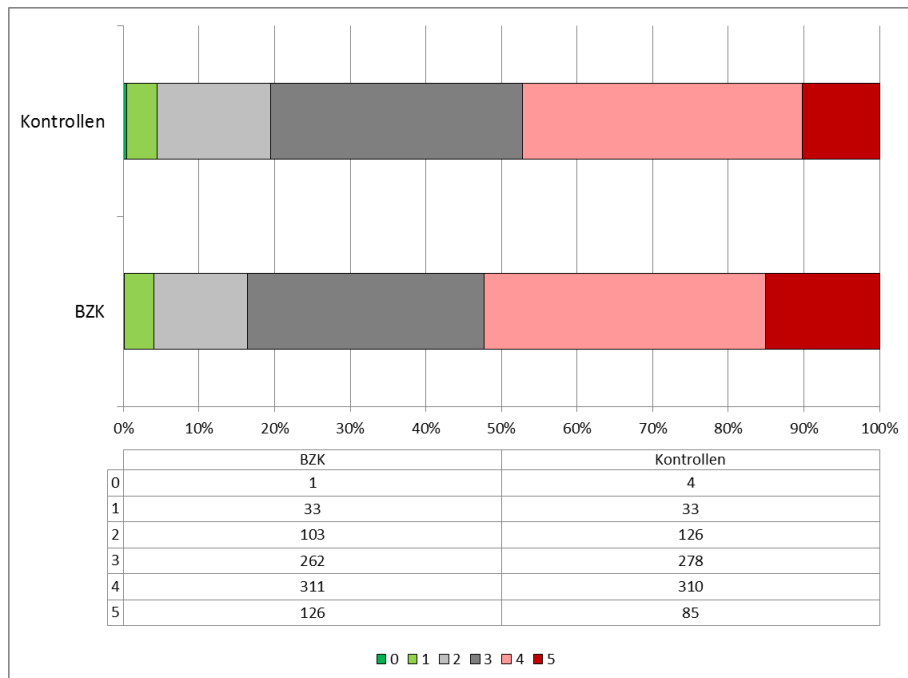


Abbildung 70: Fall-Kontroll-Studie B: Bewertung der Hautschädigung: Quantifizierung nach Photographic Guide, Beispiel Gesicht (häufigste Tumorlokalisation)

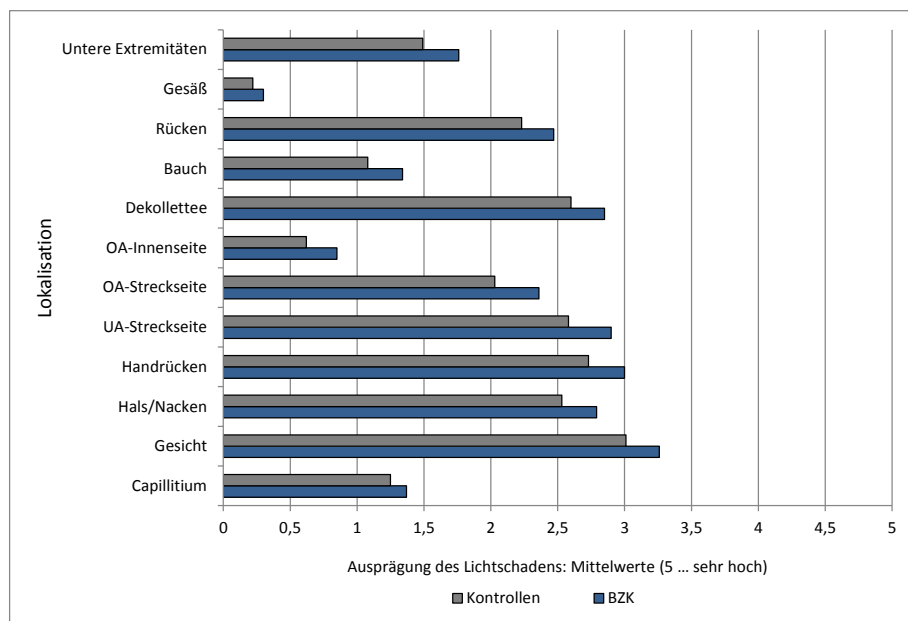


Abbildung 71: Fall-Kontroll-Studie B: Ergebnisse der Hautuntersuchung: Ausprägung des Lichtschadens

Bei der Betrachtung der Bewertung mittels Lichtschadenskalen bestätigen sich die Ergebnisse des Photographic Guide in dem Sinne, dass auch hier für Fälle und Kontrollen die höchste Lichtschädigung für die Lokalisation Gesicht ermittelt wurde (Abbildung 71 und Anlage 19 im Anhang). Zu den sechs Körperregionen mit besonders ausgeprägter Lichtschädigung gehören des Weiteren wieder für beide Gruppen Handrücken, Unterarm-Streckseite, Hals/Nacken sowie Dekolletee und Rücken.

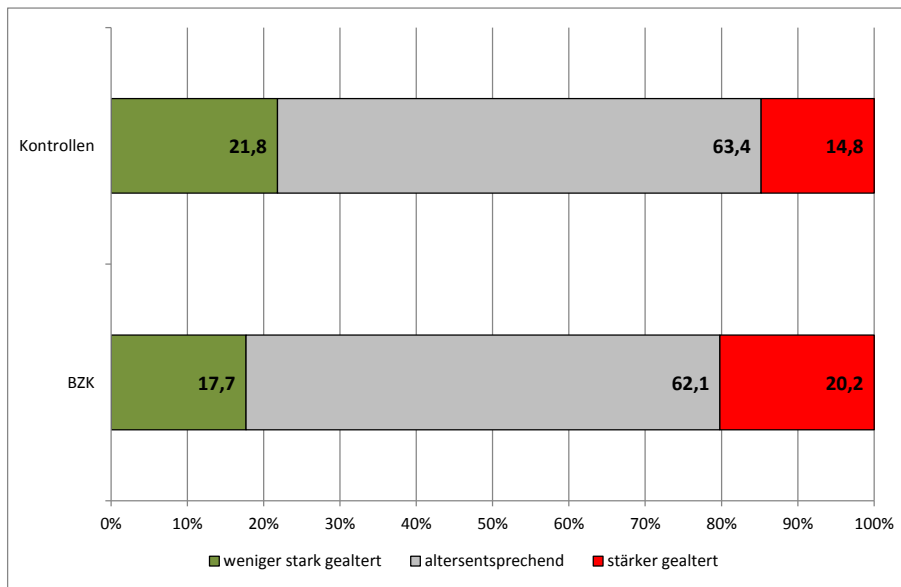


Abbildung 72: Fall-Kontroll-Studie B: Ergebnisse der Hautuntersuchung: Bewertung der Hautalterung

Fälle mit BZK haben gegenüber der gleichaltrigen Kontrollgruppe einen höheren Anteil von Personen, die bezüglich ihres Hautzustandes mehr als altersentsprechend gealtert sind (Abbildung 72).

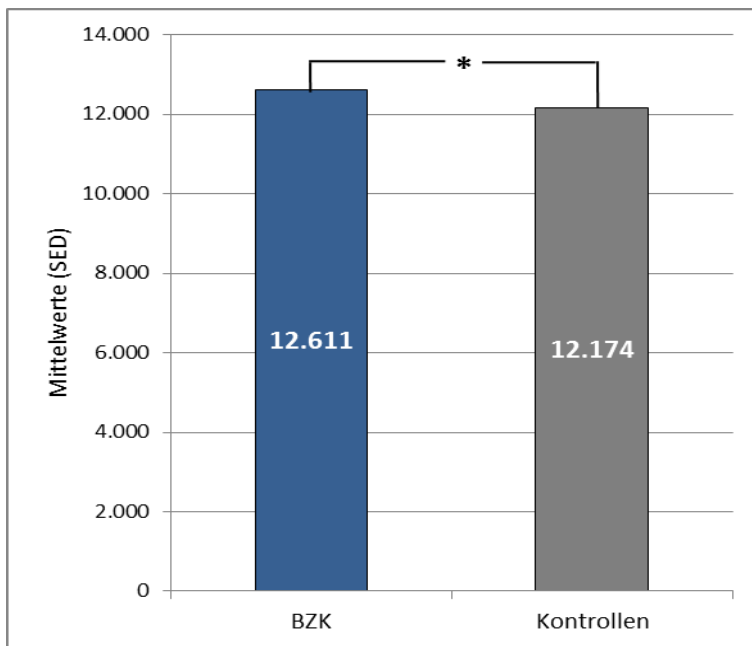


Abbildung 73: Fall-Kontroll-Studie B: UV-Exposition insgesamt: t-Test (*... $p < 0,05$)

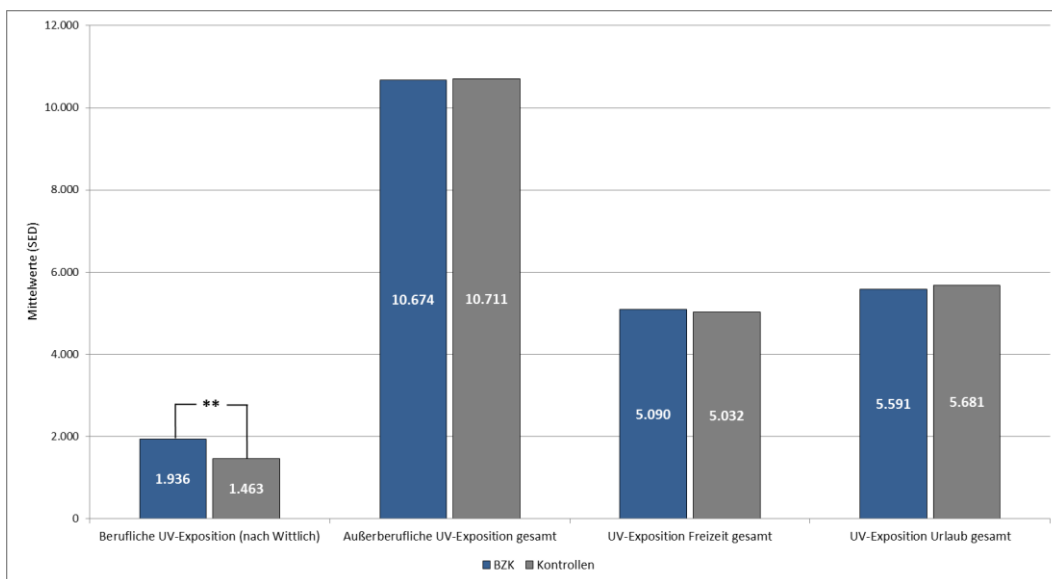


Abbildung 74: Fall-Kontroll-Studie B: Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich), außerberufliche UV-Exposition gesamt, UV-Exposition Freizeit gesamt, UV-Exposition Urlaub gesamt: t-Test (** ... $p < 0,01$)

Fälle und Kontrollen unterscheiden sich bezüglich ihrer kumulativen UV-Gesamtexposition (Abbildung 73). Dies ist auf die signifikant höhere berufliche Exposition der Fälle (Abbildung 74) zurückzuführen. Im Bereich der außerberuflichen UV-Exposition (gesamt sowie Freizeit i. e. S. und Urlaub getrennt betrachtet) lassen sich zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede nachweisen.

Weitere Grafiken (UV-Exposition Freizeit jährlich, UV-Exposition Urlaub jährlich, außerberufliche UV-Exposition jährlich) wie auch die Tabellen zu den Verteilungsparametern der UV-Exposition finden sich als Anlage 20 und 21 im Anhang.

Tabelle 31 enthält die zur Analyse von Art und Muster der UV-Exposition verwendeten Parameter für die Fall-Kontroll-Studie B.

Tabelle 31: Fall-Kontroll-Studie B: Verteilungsparameter der Variablen zu Art und Muster der UV-Exposition

	alle Personen (je 831 F/K)		alle Personen mit Exposition		
	Dauer (Jahre) MW (\pm Std.abw.)*	Range	Anzahl jemals n (%)	Dauer (Jahre) MW (\pm Std.abw.)*	Range
Künstliche UV-Strahlung					
Fälle	1,32 (\pm 6,5)	0-49	58 (6,9 %)	19,1 (\pm 16,7)	1-49
Kontrollen	1,1 (\pm 6,0)	0-54	49 (5,9 %)	18,5 (\pm 17,2)	1-54
Solarienbesuche					
Fälle	2,9 (\pm 9,0)	0-59	108 (12,9 %)	22,3 (\pm 13,8)	1-59
Kontrollen	1,2 (\pm 5,2)	0-44	61 (7,3 %)	16,3 (\pm 11,2)	2-44
Gartennutzung (eigener Garten)					
Fälle	39,6 (\pm 23,4)	0-86	740 (88,5 %)	44,7 (\pm 19,7)	1-86
Kontrollen	34,4 (\pm 23,6)	0-79	673 (80,5 %)	42,8 (\pm 18,4)	1-79
Sonnenbrand in der Kindheit					
Fälle	.	.	608 (72,7 %)	.	.
Kontrollen	.	.	609 (72,8 %)	.	.
Sonnenbrand in der Kindheit 3-4mal jährlich					
Fälle	1,4 (\pm 4,5)	0-21	70 (8,4 %)	16,2 (\pm 2,3)	9-21
Kontrollen	1,3 (\pm 4,5)	0-22	63 (7,5 %)	17,0 (\pm 2,4)	9-22
Sonnenbrand jemals					
Fälle	.	.	728 (87,1 %)	.	.
Kontrollen	.	.	734 (87,8 %)	.	.
Sonnenbrand 3-4mal jährlich					
Fälle	2,8 (\pm 10,1)	0-74	85 (10,2 %)	27,2 (\pm 18,3)	1-74
Kontrollen	1,8 (\pm 6,7)	0-59	74 (8,9 %)	20,4 (\pm 11,1)	2-59
Sport im Freien					
Fälle	.	.	579 (69,3 %)	.	.
Kontrollen	.	.	567 (67,8 %)	.	.
Anzahl der Badeurlaube (statt Dauer (Jahre) hier: durchschnittliche Anzahl)					
Fälle	27,2 (\pm 21,8)	0-123	739 (88,4 %)	30,8 (\pm 20,7)	1-123
Kontrollen	27,0 (\pm 21,6)	0-141	752 (90,0 %)	30,0 (\pm 20,7)	1-141
Monate zw. \pm 0-30° geografischer Breite (statt Dauer (Jahre) hier: durchschnittliche Anzahl der Monate)					
Fälle	1,8 (\pm 19,6)	0-348	17 (2,0 %)	86,4 (\pm 110,8)	4-348
Kontrollen	4,4 (\pm 30,7)	0-540	40 (4,8 %)	92,1 (\pm 108,8)	12-540
Monate zw. \pm 30-45° geografischer Breite (statt Dauer (Jahre) hier: durchschnittliche Anzahl der Monate)					
Fälle	7,3 (\pm 41,9)	0-396	43 (5,1 %)	140,9 (\pm 125,1)	8-396
Kontrollen	6,5 (\pm 45,6)	0-600	36 (4,3 %)	150,2 (\pm 165,2)	6-600

* Mittelwerte und Standardabweichungen

9.3 Effektmodifikation und Confounding

a. Effektmodifikation

Als mögliche Effektmodifikatoren wurden Erkrankungsalter in drei Gruppen (unter 60, 60 bis 74 und ab 75 Jahre), Geschlecht, Familienanamnese für maligne Hauttumore, Zustand nach Organtransplantation, Einnahme von Immunsuppressiva, Raucherstatus (derzeit, Exraucher/in bis und ab zehn Jahre, niemals) sowie Hauttyp (1, 2, 3, 4-6 zusammengefasst) untersucht. Bei Basalzellkarzinomen wurden in Anlehnung an Pelucchi et al. (2007) zusätzlich der histologische Typ und die Tumorlokalisation einbezogen (Pelucchi, Di Landro et al. 2007).

In Abhängigkeit von der Outcome-Variablen wurden dazu lineare oder binär logistische Regressionsanalysen gerechnet. Es wurde definiert, dass eine Effektmodifikation durch den betrachteten Parameter genau dann vorliegt, wenn der Effektschätzer in allen Ausprägungen des potenziellen Effektmodifikators signifikant ist und sich die Richtung des Einflusses (Vorzeichenwechsel des Beta-Koeffizienten bei linearer Regression bzw. $OR < 1$ oder $OR > 1$ bei logistischer Regression) in den Ausprägungen ändert. Voraussetzung dafür ist jedoch, dass die einzelnen Ausprägungen des jeweiligen Effektmodifikators hinreichend gut besetzt sind.

Die Effektmodifikation durch die genannten Parameter wurde für die Zusammenhänge von UV-Exposition (gesamt und beruflich) und Lichtschaden bzw. Hautalterung, UV-Exposition (gesamt und beruflich) und Erkrankungsrisiko sowie Lichtschaden bzw. Hautalterung und Erkrankungsrisiko getrennt für beide Tumorentitäten untersucht.

Die entsprechenden Ergebnisse zur Analyse der Effektmodifikation befinden sich in Tabellenform zusammengefasst in Anlage 22 im Anhang. Schwach besetzte Ausprägungen der jeweiligen Effektmodifikatoren sind grau hinterlegt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die formulierten Kriterien einer Effektmodifikation durch die genannten Parameter für keinen der betrachteten Sachverhalte erfüllt sind. Demzufolge sind die untersuchten Parameter in den Analysen nicht im Sinne von Effektmodifikatoren zu berücksichtigen.

b. Confounding

Wie in Kapitel 8.7.3 beschrieben, erfolgte die Analyse der Confounder jeweils für den Zusammenhang

- UV-Exposition (beruflich/privat/gesamt) und Lichtschaden/Hautalterung
- UV-Exposition (beruflich/privat/gesamt) und Erkrankungsrisiko

- Lichtschaden/Hautalterung und Erkrankungsrisiko

Als potenzielle Confounding-Variablen wurden Alter, Geschlecht, Hauttyp, Familienanamnese für maligne Hauttumore, Einnahme von Immunsuppressiva, Organtransplantation, Migrationshintergrund, Schulabschluss als Annäherung an den sozioökonomischen Status, BMI und Rauchen berücksichtigt. Das mathematische Vorgehen ist in 8.7.3 beschrieben. Die vollständigen Ergebnisse der Analyse der Confounder in Tabellenform können in Anlage 23 und Anlage 24 jeweils gesondert für die beiden Tumorentitäten eingesehen werden.

Es stellt sich heraus, dass für das Hauptziel der Studie, die Untersuchung des Zusammenhangs von UV-Exposition und Erkrankungsrisiko (PEK/AK III/MB oder BZK), keine der betrachteten Parameter als Confounder zu berücksichtigen sind. Gleiches gilt für den Zusammenhang von Lichtschaden bzw. Hautalterung und dem Auftreten einer der beiden untersuchten Tumorerkrankungen. Der wesentlichste Confounder für den Zusammenhang von UV-Exposition und Lichtschaden bzw. Hautalterung ist das Alter. Darüber hinaus sind für ausgewählte Untersuchungen auch Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Raucherstatus, Migrationshintergrund und Hauttyp als Confounder zu berücksichtigen.

Die Ergebnisse zum Propensity Score Matching zeigen, dass eine Zuordnung von Fällen und Kontrollen nicht immer in vollem Umfang erreicht werden konnte. Alle Analysen zur Assoziationen von UV-Exposition und Erkrankungsrisiko erfolgen daher mittels konditionaler logistischer Regression bei gleichzeitiger Adjustierung für Erkrankungsalter, Erkrankungsalter zum Quadrat, Geschlecht und Hauttyp⁵. Für Kontrollpersonen wird das Alter bei Untersuchung verwendet. Zur Vereinfachung der Tabellenbeschriftung ist an der betreffenden Stelle jeweils „adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp“ vermerkt.

9.4 Hypothesenprüfung UV-Strahlung und Erkrankungsrisiko

Details zur Methodik der Hypothesenprüfung sind dem Kapitel 8.7.4 sowie dem statistischen Analyseplan zu entnehmen.

⁵ Entsprechend den Altersverteilungen in der Bevölkerung erscheint eine quadratische Altersadjustierung am sinnvollsten (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2015). Da das Geschlecht nicht immer 1:1 gematcht werden konnte, kann auch auf diese Adjustierung nicht verzichtet werden. Auch wenn der Hauttyp nicht als Confounder identifiziert wurde, sollte dennoch dafür adjustiert werden, da er aus medizinischer Sicht eine wichtige Rolle spielt.

9.4.1 Risikoverdopplung Gesamtstrahlenexposition

Hypothese 1:

„Personen mit hoher Exposition gegenüber UV-Strahlung (90. bis 100. Perzentil) haben im Vergleich zu Personen mit durchschnittlicher Exposition gegenüber UV-Strahlung (40. bis 60. Perzentil) ein doppelt so hohes Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom/Basalzellkarzinom der Haut zu erkranken.“

a. Fall-Kontroll-Studie A: PEK/AK III/MB

Tabelle 32 fasst die ermittelten Perzentile der Gesamtstrahlenexposition für die Fall-Kontroll-Studie A zusammen.

Tabelle 32: Fall-Kontroll-Studie A: Perzentile der Verteilung der UV-Gesamtexposition (SED)

	Perzentile			
	20	40	60	90
UV-Exposition gesamt	9.765,0	11.644,3	13.493,4	19.612,2

Tabelle 33: Fall-Kontroll-Studie A: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der Gesamtstrahlenexposition

Modell-Parameter	F	K	Effektschätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Erkrankungsrisiko und Gesamtstrahlenexposition, alle Perzentile						
< 20. Perzentil	113	139	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
20.-< 40. Perzentil	116	137	1,10	0,75	1,63	0,625
40.-< 60. Perzentil	128	125	1,51	0,99	2,28	0,052
60.-< 90. Perzentil	193	187	1,39	0,95	2,04	0,094
≥ 90. Perzentil	82	44	2,55	1,48	4,40	0,001
Erkrankungsrisiko und Gesamtstrahlenexposition, Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen mit mittlerer UV-Exposition (40.-< 60. Perzentil)						
40.-< 60. Perzentil	128	125	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	82	44	1,69	1,01	2,83	0,044

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Personen mit hoher UV-Gesamtexposition (≥ 90. Perzentil) haben gegenüber der sehr gering exponierten Referenzgruppe (Exposition < 20. Perzentil der Verteilung) ein auf das 2,6fache signifikant er-

höhtes Risiko, an einem PEK/AK III/MB zu erkranken (Tabelle 33). Gegenüber einer Vergleichsgruppe mit mittlerer Gesamtexposition (40. bis 60. Perzentil) weisen die hoch Exponierten ein 1,7fach signifikant erhöhtes Risiko auf.

b. Fall-Kontroll-Studie B: Basalzellkarzinom

Für die Fall-Kontroll-Studie B sind die Perzentile der Verteilung der UV-Gesamtexposition in Tabelle 34 enthalten. Signifikante Assoziationen zwischen Höhe der Gesamtexposition und Erkrankungsrisiko lassen sich für diese Tumorentität in dem Sinne zeigen, dass Personen mit hoher UV- Gesamtexposition (≥ 90. Perzentil) gegenüber der sehr gering exponierten Referenzgruppe (Exposition < 20. Perzentil der Verteilung) ein auf das 2fache signifikant erhöhtes Risiko, an einem BZK zu erkranken, aufweisen (Tabelle 35). Hoch Exponierte haben gegenüber einer Personengruppe mit mittlerer UV-Gesamtexposition (40. bis 60. Perzentil) jedoch kein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Tabelle 34: Fall-Kontroll-Studie B: Perzentile der Verteilung der UV-Gesamtexposition (SED)

	Perzentile			
	20	40	60	90
UV-Exposition gesamt	8.985,0	10.632,7	12.565,7	18.006,8

Tabelle 35: Fall-Kontroll-Studie B: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der Gesamtstrahlenexposition

Modell-Parameter	F	K	Effektschätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Erkrankungsrisiko und Gesamtstrahlenexposition, alle Perzentile						
< 20. Perzentil	159	175	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
20.-< 40. Perzentil	167	168	1,56	0,98	2,49	0,064
40.-< 60. Perzentil	168	166	1,41	0,89	2,22	0,144
60.-< 90. Perzentil	248	254	1,45	0,93	2,25	0,101
≥ 90. Perzentil	94	73	2,04	1,19	3,50	0,009
Erkrankungsrisiko und Gesamtstrahlenexposition, Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen mit mittlerer UV-Exposition (40.-< 60. Perzentil)						
40.-< 60. Perzentil	168	166	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	94	73	1,45	0,95	2,22	0,085

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

9.4.2 Risikoverdopplung berufliche UV-Exposition

Hypothese 2a:

„Personen mit hoher beruflicher Exposition gegenüber UV-Strahlung haben im Vergleich zu Personen mit geringerer beruflicher UV-Strahlung ein doppelt so hohes Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom und/oder einem Basalzellkarzinom der Haut zu erkranken.“

a. Fall-Kontroll-Studie A: PEK/AK III/MB

Perzentile der Verteilung der beruflichen Strahlenexposition finden sich in Tabelle 36. 39,8 % der in die Fall-Kontroll-Studie A einbezogenen Fälle und Kontrollen haben keine berufliche UV-Exposition. Damit beginnt gerade beim 40. Perzentil der von Null verschiedene Bereich der Verteilung.

Tabelle 36: Fall-Kontroll-Studie A: Perzentile der Verteilung der beruflichen UV-Exposition (SED)

	Perzentile			
	20	40	60	90
Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich)	0,0	12,6	864,0	6.834,8

Tabelle 37 zeigt, dass das Erkrankungsrisiko von Personen mit hoher beruflicher UV-Exposition (ab dem 90. Perzentil) gegenüber einer Referenzgruppe mit mittlerer beruflicher UV-Exposition (40. bis 60. Perzentil der Verteilung) auf das 2,4fache signifikant erhöht ist. Diese konfirmatorische Hauptanalyse wurde grau hinterlegt. Weiterhin stellt sich heraus, dass ein großer Anteil von Studienteilnehmer/innen beruflich nicht UV-exponiert ist. Als gering exponierte Vergleichsgruppen zu beruflich hoch exponierten Personen kommen daher Personen mit einer UV-Exposition unterhalb des 40. Perzentils wie auch Personen ohne jegliche berufliche UV-Exposition in Betracht. Tabelle 37 verdeutlicht, dass Personen mit hoher UV-Exposition (ab dem 90. Perzentil) gegenüber diesen beiden Gruppen ein 1,9- bzw. 2fach erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen.

Wird hohe berufliche UV-Exposition definiert als mehr als 40 % der außerberuflichen (privaten) UV-Exposition (Tabelle 38), so lässt sich für hoch Exponierte gegenüber niedrig Exponierten ein 1,4fach erhöhtes Risiko, an einem PEK/AK III/MB zu erkranken, belegen (Tabelle 37). Dieser Risikoschätzer ist jedoch nicht signifikant.

Tabelle 37: Fall-Kontroll-Studie A: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der beruflichen UV- Exposition

Modell-Parameter	F	K	Effektschätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen mit mittlerer UV-Exposition (40.-< 60. Perzentil)						
40.-< 60. Perzentil	109	144	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	85	41	2,43	1,46	4,04	0,001
Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition, alle Perzentile						
< 40. Perzentil	243	262	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
40.-< 60. Perzentil	109	144	0,80	0,56	1,12	0,196
60.-< 90. Perzentil	195	185	1,02	0,76	1,37	0,911
≥ 90. Perzentil	85	41	1,93	1,18	3,16	0,008
Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen ohne UV-Exposition						
Keine berufliche UV-Exposition	243	260	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	85	41	1,95	1,19	3,18	0,008
Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition vs. Personen ohne UV-Exposition						
Keine berufliche UV-Exposition	243	260	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Hohe berufliche UV-Exposition**	122	80	1,37	0,93	2,01	0,112

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

** berufliche Exposition ≥ 40 % der privaten Exposition

Tabelle 38: Fall-Kontroll-Studie A: Verteilung beruflich Hoch- und Niedrigexponierter

	n	%
Keine berufliche UV-Exposition	503	39,8
Geringe berufliche UV-Exposition*	559	44,2
Hohe berufliche UV-Exposition**	202	16,0

* berufliche Exposition < 40 % der privaten Exposition

** berufliche Exposition ≥ 40 % der privaten Exposition

Tabelle 39: Fall-Kontroll-Studie A: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der beruflichen UV- Exposition, adjustiert für die außerberufliche UV-Exposition

Modell-Parameter	F	K	Effektschätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen ohne berufliche UV-Exposition						
Keine berufliche UV-Exposition	243	260	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	85	41	1,95	1,19	3,18	0,008
Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen ohne berufliche UV-Exposition, Adjustierung für private Exposition (gesamt)						
Keine berufliche UV-Exposition	243	260	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	85	41	1,96	1,20	3,20	0,007
Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen ohne berufliche UV-Exposition, Adjustierung für UV-Exposition in der Freizeit und UV-Exposition im Urlaub (getrennt)						
Keine berufliche UV-Exposition	243	260	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	85	41	1,95	1,19	3,19	0,008

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Bei der Adjustierung der Assoziation nach der außerberuflichen UV-Exposition (gesamt oder Freizeit i. e. S. und Urlaub getrennt) ergeben sich marginale Veränderungen des ermittelten Risikos (Tabelle 39). Die signifikante Assoziation bleibt jedoch erhalten.

b. Fall-Kontroll-Studie B: Basalzellkarzinom

Im Folgenden wird das analoge Vorgehen für die Fall-Kontroll-Studie B dargestellt. Die Verteilung der beruflichen UV-Exposition (Tabelle 40) weist hier die Besonderheit auf, dass erst ab dem 44. Perzentil von Null verschiedene Werte auftreten. Um eine Abgrenzung zu Personen ohne UV-Exposition zu ermöglichen, werden für diesen Studienarm Personen mit Expositionswerten zwischen dem 44. und dem 60. Perzentil der Verteilung als mittelstark exponiert betrachtet (Tabelle 41). Dies hat lediglich Auswirkungen auf die eingeschlossene Anzahl von Studienteilnehmer/innen, jedoch nicht auf den untersuchten Sachverhalt.

Tabelle 40: Fall-Kontroll-Studie B: Perzentile der Verteilung der beruflichen UV-Exposition (SED)

	Perzentile			
	20	40	60	90
Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich)	0,0	0,0	532,2	5.870,5

Tabelle 41: Fall-Kontroll-Studie B: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition

Modell-Parameter	F	K	Effektschätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen mit mittlerer UV-Exposition (44.-< 60. Perzentil)						
44.-< 60. Perzentil	124	144	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	105	62	1,97	1,20	3,23	0,007
Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition, alle Perzentile						
< 44. Perzentil	371	364	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
44.-< 60. Perzentil	124	144	0,93	0,66	1,32	0,693
60.-< 90. Perzentil	236	266	0,87	0,65	1,15	0,327
≥ 90. Perzentil	105	62	1,84	1,19	2,83	0,006
Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen ohne UV-Exposition						
Keine berufliche UV-Exposition	371	364	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	105	62	1,84	1,19	2,83	0,006
Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition vs. Personen ohne UV-Exposition						
Keine berufliche UV-Exposition	371	364	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Hohe berufliche UV-Exposition**	138	99	1,50	1,03	2,17	0,035

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

** berufliche Exposition ≥ 40 % der privaten Exposition

Die Risikoerhöhung für BZK bei Personen mit hoher beruflicher UV-Exposition gegenüber Personen mit mittlerer beruflicher UV-Exposition beträgt rund 2,0 (Tabelle 41) und ist signifikant. Diese konfirmatorische Hauptanalyse wurde auch hier wieder grau hinterlegt. Personen mit hoher beruflicher

UV-Exposition haben gegenüber Personen ohne jegliche berufliche UV-Exposition ein 1,8fach erhöhtes Risiko, an einem Basalzellkarzinom zu erkranken. Werden wieder Personen mit beruflicher Exposition > 40 % der privaten Exposition (Tabelle 42) mit beruflich nicht Exponierten verglichen, so lässt sich eine Risikoerhöhung für hoch Exponierte auf das 1,5fache zeigen (Tabelle 41).

Tabelle 42: Fall-Kontroll-Studie B: Verteilung beruflich Hoch- und Niedrigexponierter

	n	%
Keine berufliche UV-Exposition	735	44,0
Geringe berufliche UV-Exposition*	700	41,9
Hohe berufliche UV-Exposition**	237	14,2

* berufliche Exposition < 40 % der privaten Exposition

** berufliche Exposition ≥ 40 % der privaten Exposition

Tabelle 43: Fall-Kontroll-Studie B: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der beruflichen UV- Exposition, adjustiert für die außerberufliche UV-Exposition

Modell-Parameter	F	K	Effektschätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen ohne berufliche UV-Exposition						
Keine berufliche UV-Exposition	371	364	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	105	62	1,84	1,19	2,83	0,006
Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen ohne berufliche UV-Exposition, Adjustierung für private Exposition (gesamt)						
Keine berufliche UV-Exposition	371	364	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	105	62	1,84	1,19	2,83	0,006
Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen ohne berufliche UV-Exposition, Adjustierung für UV-Exposition in der Freizeit und UV-Exposition im Urlaub (getrennt)						
Keine berufliche UV-Exposition	371	364	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	105	62	1,80	1,16	2,77	0,008

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

In Tabelle 43 sind die entsprechenden ermittelten Risiken adjustiert für die gesamte außerberufliche

UV-Exposition sowie adjustiert für Freizeit i. e. S. und Urlaub getrennt dargestellt. Es zeigen sich gegenüber den ohne Adjustierung ermittelten Risikoschätzern keine Veränderungen.

9.4.3 Berufliche Tätigkeiten mit erhöhtem Risiko für PEK/AK III/MB bzw. BZK

Hypothese 2b:

„Es lassen sich berufliche Tätigkeiten definieren, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung kutaner Plattenepithelkarzinome/Basalzellkarzinome einhergehen.“

Die Berufe der Studienteilnehmer/innen wurden auf der Basis der Untersuchungen durch die Studienärzte im Teil 1 der FB 181-Sprechstunde mittels Erlanger UV-Anamnesetool erfragt. Für jede berufliche Episode wurde dabei eine Berufsbezeichnung vergeben, die später im Rahmen der Auswertung unter Verwendung des *OMEGA Schlüsselverzeichnis* Tätigkeiten (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung 2015) in eine dreistellige Nummer codiert wurde. Eine Codierung einzelner Tätigkeiten war somit nicht möglich. Das bedeutet, dass im Folgenden in Abwandlung von Hypothese 2b nicht Tätigkeiten, sondern Berufsgruppen mit hoher natürlicher UV-Exposition ermittelt werden. Diese wurden mit den Daten zur beruflichen UV-Exposition, die im Teil 2 der FB 181-Sprechstunde durch die UVTn erhoben worden waren, in Zusammenhang gebracht. Zu den Expositionsdaten nach Wittlich lag im Rahmen von FB 181 kein Berufsgruppenbezug vor.

Für die Studienteilnehmer/innen der Fall-Kontroll-Studien A und B wurden zunächst getrennt voneinander und episodenzugeordnet diejenigen Berufsgruppen ermittelt, die bei Personen mit hoher beruflicher UV-Exposition (ab dem 90. Perzentil der jeweiligen Verteilungen) am häufigsten vorgekommen waren. Da einige Berufsgruppen nur selten vertreten waren, wurden Berufsgruppen mit ähnlichen Tätigkeiten bzw. ähnlichem Tätigkeitsumfeld nochmals in Gruppen zusammengefasst, um eine ausreichende Fallzahl für die Analyse zu gewährleisten. Eine Zusammenfassung aller ermittelten Berufsgruppen für beide Fall-Kontroll-Studien findet sich in Anlage 25 im Anhang.

Tabelle 44 zeigt die sechs am häufigsten vorkommenden Berufsgruppen mit hoher UV-Exposition. Dabei handelt es sich um Oberbegriffe, die die Beschreibung der ermittelten Sachverhalte verkürzen sollen, tatsächlich subsummierte Berufsgruppen können anhand der in Tabelle 44 angegebenen dreistelligen OMEGA-Codes nachgeschlagen werden (wobei nicht alle Codierungen der angeführten Bereiche auch innerhalb der erhobenen Episoden vertreten waren).

In der Berufsgruppe „Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker“ sind u. a. Vermessungsingenieure und -techniker sowie Bauleiter subsummiert, wodurch der hohe Anteil an den Episoden mit beruflicher UV-Exposition zu erklären ist. Die befragten Studienteilnehmer/innen hatten dabei bis zu acht verschiedene berufliche Episoden vorzuweisen.

Tabelle 44: Fall-Kontroll-Studien A und B: Studienteilnehmer/innen mit beruflicher UV-Exposition ab dem 90. Perzentil der Verteilung: Am häufigsten vertretene Berufsgruppen in allen Episoden der beruflichen Tätigkeit (Codierung nach OMEGA Schlüsselverzeichnis Tätigkeiten)⁶

	Codierung nach OMEGA	Berufliche Episode								Summe der Nennungen in allen Episoden	Rang
		1	2	3	4	5	6	7	8		
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	011-112	73	24	17	11	4	1	-	-	130	1
Bauberufe (außen)	441-486	51	30	9	6	3	4	-	-	103	2
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	791-803	9	52	27	8	2	-	-	-	98	3
Verkehrswirtschaft*	701-726, 935, 936	10	23	18	12	10	2	7	-	82	4
Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer**	191-275, 323	39	17	12	9	-	1	-	-	78	5
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	601-635	15	18	9	13	9	5	5	1	75	6

* inkl. Straßen- und Fahrzeugreinigung

** mit Außenbeschäftigung

Aufgrund der Tatsache, dass für die nachfolgenden Analysen eine Auswahl von Studienteilnehmer/innen aus den ursprünglichen Fall-Kontroll-Studien getroffen wurde, erweist sich die Durchführung konditionaler logistischer Regressionen als ungeeignet. Die dargestellten Ergebnisse wurden daher unter Verwendung der un konditionalen logistischen Regression ermittelt. Durch Verwendung der Berufsgruppenzugehörigkeit anstelle der ermittelten UV-Exposition geht zudem der quadratische Altersbezug verloren. Die Effektschätzer wurden deshalb nur für Erkrankungsalter, Geschlecht und Hauttyp adjustiert. Die Adjustierung nach Geschlecht erscheint auch deshalb sinnvoll, weil in fast allen betrachteten Berufsgruppen (der Bereich Landwirtschaft ausgenommen) Frauen nur sehr selten vertreten sind.

⁶ (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung 2015)

a. Fall-Kontroll-Studie A: PEK/AK III/MB

Zur Beantwortung der Studienfrage nach dem Zusammenhang zwischen ausgewählten Berufsgruppen und dem Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken, wurde für jeden Studienteilnehmer/jede Studienteilnehmerin der *am längsten ausgeübte* Beruf ermittelt.

Tabelle 45 gibt für die Fall-Kontroll-Studie A einen Überblick über die Anzahlen von Personen, deren am längsten ausgeübter Beruf zu einer der sechs oben genannten Berufsgruppen gehörte. Referenzgruppe für die nachfolgenden Risikoabschätzungen sind alle Personen, die keiner der ausgewählten Berufsgruppen angehörten und zudem keine berufliche UV-Exposition hatten.

Für jede Berufsgruppe wurde ein Risikoschätzer ermittelt (Tabelle 46), der nach Erkrankungsalter, Geschlecht und Hauttyp adjustiert wurde. In einem weiteren Schritt erfolgte zusätzlich die Adjustierung nach der außerberuflichen UV-Exposition.

Tabelle 45: Fall-Kontroll-Studie A: Anzahl von Personen mit längstem ausgeübtem Beruf in einer der sechs ausgewählten Berufsgruppen sowie ohne berufliche UV-Exposition in nicht ausgewählten Berufsgruppen (W ... Frauen, M ... Männer, F ... Fälle, K ... Kontrollen)

	n	W	M	F	K	% (Studienteilnehmer/innen Fall-Kontroll-Studie A)
Personen in anderen Berufsgruppen und ohne UV-Exposition						
Referenz	393	221	172	190	203	31,1
Personen in Berufsgruppen mit der höchsten UV-Exposition						
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	44	18	26	35	9	3,5
Baugewerbe (außen)	32	0	32	22	10	2,5
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	32	2	30	13	19	2,5
Verkehrswirtschaft	55	6	49	28	27	4,4
Schlosser/Installateure/ Rohrleitungsbauer	61	1	60	36	25	4,8
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	232	22	210	105	127	18,4

Die größten und signifikanten Risikoerhöhungen gegenüber der nicht exponierten Vergleichsgruppe ergeben sich für Personen mit längstem Beruf im Bereich der Landwirtschaft (OR = 3,7) (Tabelle 46). Personen mit am längsten ausgeübtem Beruf im Baugewerbe (außen) oder im Bereich Schlosser/ Installateure/Rohrleitungsbauer haben ebenfalls höhere Erkrankungsrisiken (OR = 2,1 bzw. OR = 1,6),

diese fallen jedoch nicht signifikant aus. Nach Adjustierung für die außerberufliche UV-Exposition bleiben die Assoziationen bestehen und zeigen – insbesondere für den Bereich der Landwirtschaftsberufe – sogar einen geringfügigen Anstieg (Tabelle 46).

Tabelle 46: Fall-Kontroll-Studie A: Erkrankungsrisiko bei Personen in Berufsgruppen mit der höchsten UV-Exposition

Modell-Parameter	Effektschätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Erkrankungsrisiko und Berufsgruppe (längster Beruf)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	3,65	1,67	7,96	0,001
Baugewerbe (außen)	2,14	0,95	4,82	0,066
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	0,70	0,32	1,51	0,359
Verkehrswirtschaft	1,08	0,59	1,98	0,794
Schlosser/Installateure/ Rohrleitungsbauer	1,62	0,89	2,93	0,112
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	0,97	0,67	1,41	0,878
Erkrankungsrisiko und Berufsgruppe (längster Beruf), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	3,91	1,78	8,60	0,001
Baugewerbe (außen)	2,15	0,95	4,85	0,065
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	0,70	0,32	1,51	0,362
Verkehrswirtschaft	1,11	0,61	2,04	0,728
Schlosser/Installateure/ Rohrleitungsbauer	1,68	0,92	3,04	0,089
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	0,96	0,66	1,39	0,812

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

b. Fall-Kontroll-Studie B: Basalzellkarzinom

In der Tabelle 47 sind die für die berufsgruppenbezogenen Analysen in der Fall-Kontroll-Studie B verwendeten Gruppenstärken niedergelegt.

Tabelle 47: Fall-Kontroll-Studie B: Anzahl von Personen mit längstem ausgeübtem Beruf in einer der sechs ausgewählten Berufsgruppen sowie ohne berufliche UV-Exposition in nicht ausgewählten Berufsgruppen (W ... Frauen, M ... Männer, F ... Fälle, K ... Kontrollen)

	n	W	M	F	K	% (Studienteilnehmer/innen Fall-Kontroll-Studie B)
Personen in anderen Berufsgruppen und ohne UV-Exposition						
Referenz	596	415	181	299	297	35,6
Personen in Berufsgruppen mit der höchsten UV-Exposition						
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	45	23	22	26	19	2,7
Baugewerbe (außen)	33	0	33	23	10	2,0
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	46	7	39	18	28	2,8
Verkehrswirtschaft	64	15	49	30	34	3,8
Schlosser/Installateure/ Rohrleitungsbauer	60	1	59	37	23	3,6
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	266	37	229	126	140	15,9

Für Beschäftigte im Bau-Außengewerbe (OR = 2,8) wie auch im Bereich Schlosser/Installateure/ Rohrleitungsbauer (OR = 2,0) lassen sich signifikante erhöhte Risiken für die Erkrankung an einem Basalzellkarzinom der Haut zeigen (Tabelle 48). Die entsprechenden Risikoschätzer sind wieder für Erkrankungsalter, Geschlecht und Hauttyp adjustiert. Für den Bereich Landwirtschaft zeigt sich zwar eine Risikoerhöhung auf 1,5, diese ist jedoch nicht signifikant. Die zusätzliche Adjustierung nach der außerberuflichen UV-Exposition führt nicht zu einer veränderten Ausprägung der ermittelten Assoziationen.

Tabelle 48: Fall-Kontroll-Studie B: Erkrankungsrisiko bei Personen in Berufsgruppen mit der höchsten UV-Exposition

Modell-Parameter	Effektschätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Erkrankungsrisiko und Berufsgruppe (längster Beruf)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	1,46	0,78	2,73	0,239
Baugewerbe (außen)	2,81	1,27	6,21	0,011
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	0,77	0,42	1,46	0,418
Verkehrswirtschaft	1,00	0,58	1,72	0,986
Schlosser/Installateure/ Rohrleitungsbauer	1,99	1,11	3,58	0,022
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	1,13	0,80	1,58	0,495
Erkrankungsrisiko und Berufsgruppe (längster Beruf), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	1,49	0,79	2,80	0,215
Baugewerbe (außen)	2,80	1,27	6,19	0,011
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	0,77	0,40	1,45	0,415
Verkehrswirtschaft	1,00	0,58	1,72	1,000
Schlosser/Installateure/ Rohrleitungsbauer	1,99	1,11	3,58	0,022
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	1,12	0,80	1,56	0,524

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

9.4.4 Dosis-Wirkungsbeziehung UV-Exposition und Erkrankungsrisiko

Hypothese 3a:

„Es besteht eine positive Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen kumulativer UV-Exposition und dem Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom/Basalzellkarzinom der Haut zu erkranken.“

Ergänzend wurde – zur Abgrenzung der beruflichen UV-Exposition – folgende Hypothese geprüft:

Hypothese 3a-1:

„Mit Zunahme der beruflichen UV-Exposition steigt das Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom und/oder einem Basalzellkarzinom der Haut zu erkranken. Eine entsprechende Verdopplungsdosis ist aus einer Dosis-Wirkungsbeziehung ableitbar.“

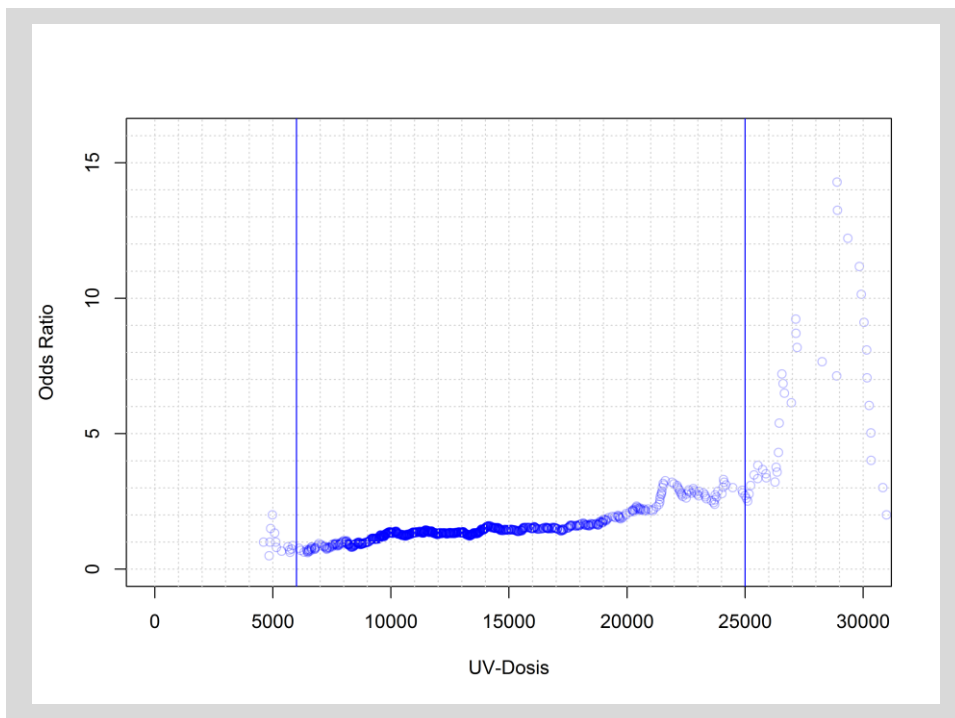
Im Folgenden werden für die Fall-Kontroll-Studien A und B getrennt die empirischen Dosis-Wirkungsbeziehungen für die UV-Gesamtexposition, die berufliche UV-Exposition (berechnet nach Wittlich'scher Formel) und die außerberufliche UV-Exposition dargestellt.

Dazu wurde zunächst je Expositionsart für jeden vorkommenden Dosiswert das entsprechende Odds Ratio mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall aus einer Vierfelder-Tafel errechnet und anschließend über dem Dosiswert grafisch aufgetragen.

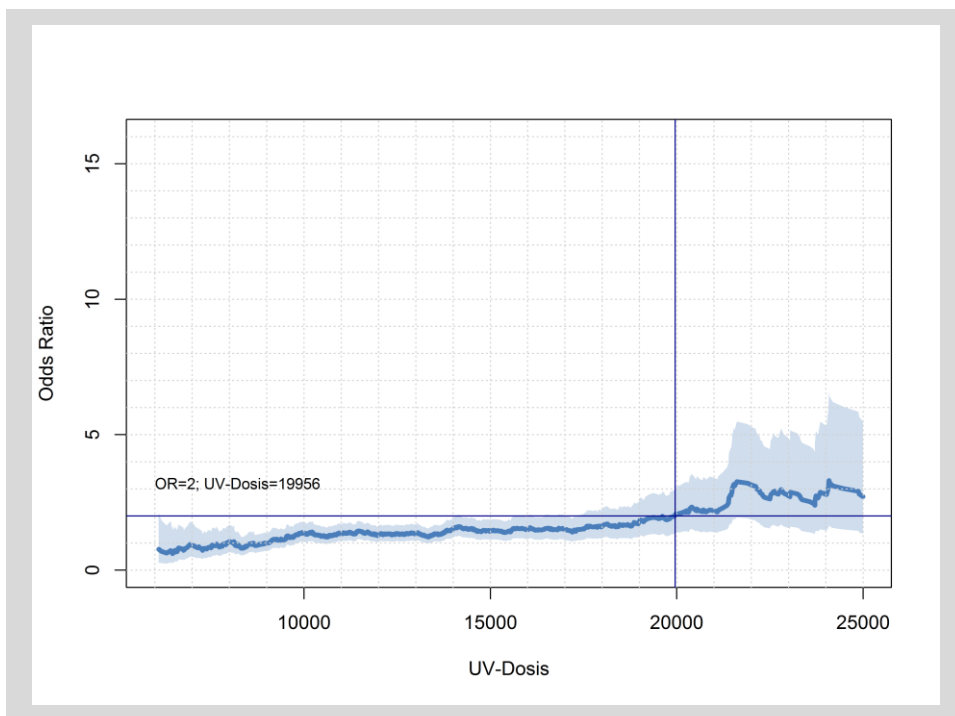
Für jede der empirischen Verteilungen ergab sich ein Dosisbereich, in dem eine hohe Punktedichte vorlag, in den Randbereichen, insbesondere in den oberen Bereichen lagen dagegen deutlich weniger Messpunkte. Es wurde daher, zunächst nur grafisch, eine Einschränkung auf Dosisbereiche mit hinreichend vielen Messpunkten vorgenommen. Die eingeschränkten Dosisbereiche fallen je nach Expositionsart und Erkrankungsentität unterschiedlich aus.

a. Fall-Kontroll-Studie A: PEK/AK III/MB: Empirische Dosis-Wirkungsbeziehungen

Abbildung 75 zeigt für die Fall-Kontroll-Studie A die empirische Dosis-Wirkungsbeziehung für die UV-Gesamtexposition, im Teil a) zunächst ohne die ermittelten Konfidenzintervalle. Eine für die Modellbildung hinreichende Dichte der Messwerte lässt sich im Dosisbereich zwischen 6.000 und 25.000 SED erkennen. Im Teil b) der Abbildung sind die Odds Ratios sowie die zugehörigen 95 %- Konfidenzintervalle daher auf diesen Bereich eingeschränkt abgetragen. Es konnte eine empirisch ermittelte Verdopplungsdosis von 19.956 SED ermittelt werden.



a) Fall-Kontroll-Studie A: UV-Exposition gesamt, Odds Ratio

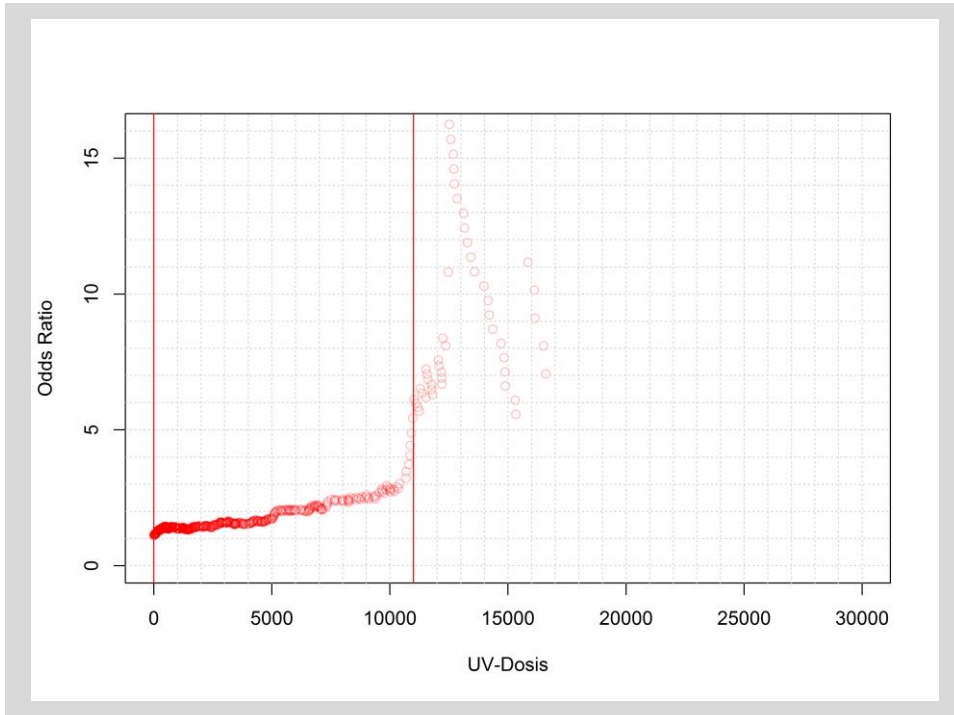


b) Fall-Kontroll-Studie A: UV-Exposition gesamt, Odds Ratio mit 95 %- Konfidenzintervall, empirische Verdopplungsdosis

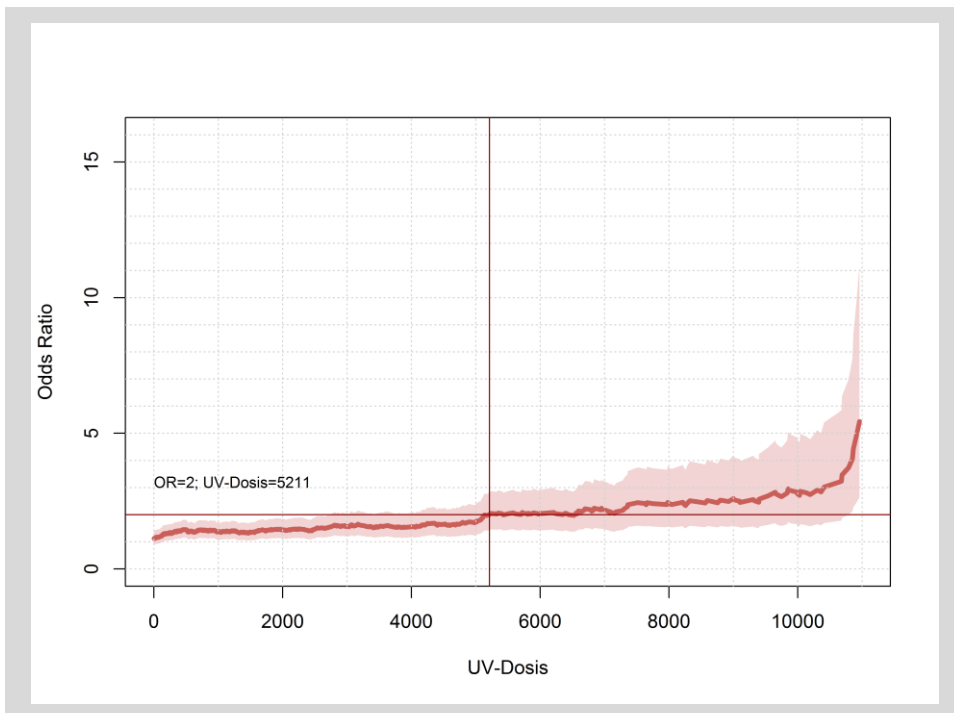
Abbildung 75: Fall-Kontroll-Studie A: Empirische Dosis-Wirkungsbeziehung: UV-Gesamtexposition

In der folgenden Abbildung 76 wird die empirische Dosis-Wirkungsbeziehung für die berufliche UV-Exposition gezeigt. Eine Einschränkung des Dosisbereichs auf Werte bis zu 11.000 SED erscheint sinn-

voll und ist in Teil b) der Abbildung umgesetzt. Eine Verdopplung des Erkrankungsrisikos ergibt sich ab einem Dosiswert von 5.211 SED (Abbildung 76, Teil b).

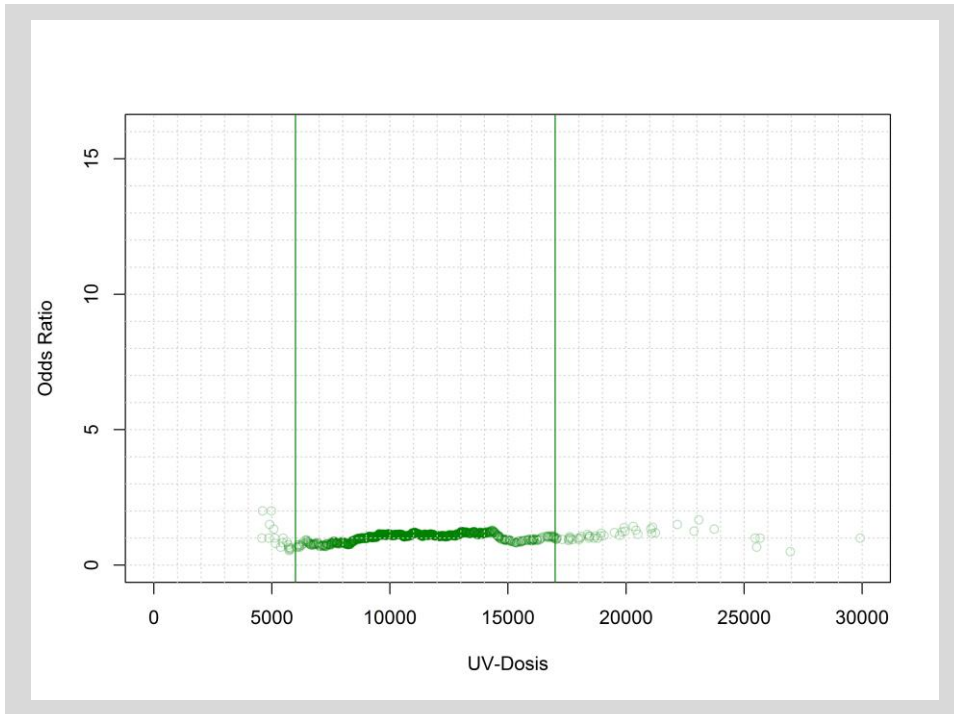


a) Fall-Kontroll-Studie A: Berufliche UV-Exposition, Odds Ratio

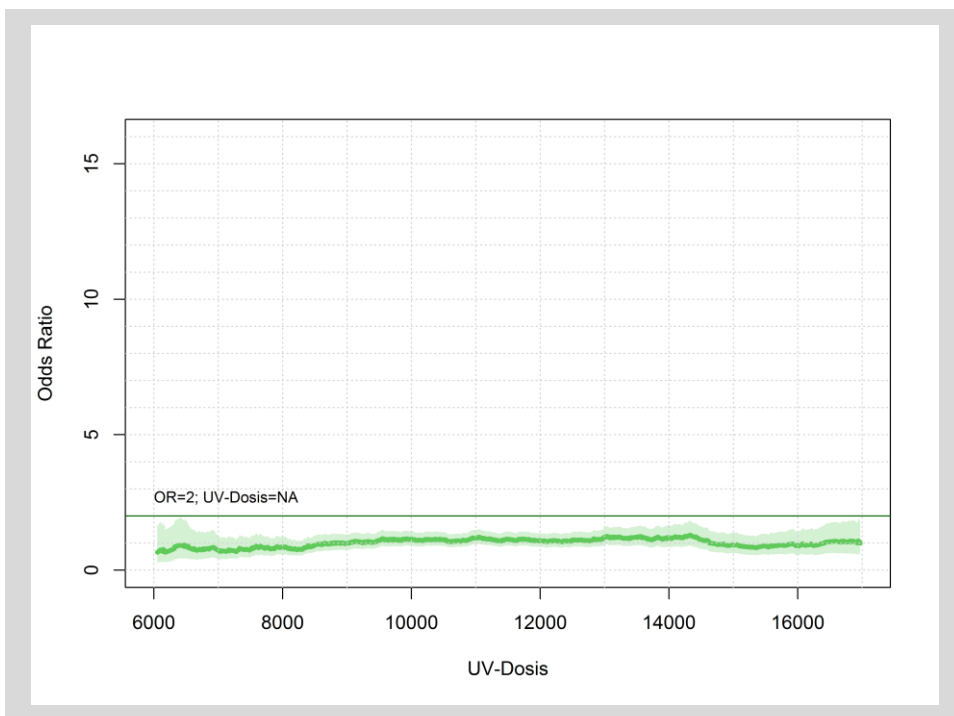


b) Fall-Kontroll-Studie A: Berufliche UV-Exposition, Odds Ratio mit 95 %-Konfidenzintervall, empirische Verdopplungsdosis

Abbildung 76: Fall-Kontroll-Studie A: Empirische Dosis-Wirkungsbeziehung: Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich)



a) Fall-Kontroll-Studie A: Außerberufliche UV-Exposition, Odds Ratio



b) Fall-Kontroll-Studie A: Außerberufliche UV-Exposition, Odds Ratio mit 95 %-Konfidenzintervall

Abbildung 77: Fall-Kontroll-Studie A: Empirische Dosis-Wirkungsbeziehung: Außerberufliche UV-Exposition

In der Abbildung 77 sind die Ergebnisse für die außerberufliche UV-Exposition zusammengefasst. Es zeigt sich zum einen die Notwendigkeit, den betrachteten Dosisbereich auf Werte zwischen 6.000 und 17.000 SED einzuschränken. Zum anderen wird deutlich, dass mit ausschließlich der außerberuflichen UV-Exposition ein Erkrankungsrisiko von 2 nicht erreicht und somit keine Verdopplungsdosis abgeleitet werden kann.

b. Fall-Kontroll-Studie A: PEK/AK III/MB: Modellierung mittels fraktionaler Polynome

Die ermittelten empirischen Zusammenhänge zwischen UV-Dosis und Erkrankungsrisiko wurden unter Verwendung verschiedener Funktionstypen modelliert. In Anlehnung an Rosso et al. (Rosso, Zanetti et al. 1996) wurde davon ausgegangen, dass Exponentialfunktionen zur Beschreibung des Dosis-Wirkungs-Zusammenhangs bei der Fall-Kontroll-Studie A besonders geeignet sind. In ein erstes Modell ging daher $\exp(\text{Dosis})$ als Parameter ein. Der leicht geschwungene Verlauf der empirischen Kurve legt aber auch den Einbezug fraktionaler Polynome 2. Grades nahe. Für die Modellierung von Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Patient/innen mit Basalzellkarzinomen erscheint nach Rosso et al. die Verwendung logarithmischer Funktionen angemessen. Es wurde geprüft, inwiefern dies bei den vorliegenden Daten auch für Patient/innen mit PEK/AK III/MB gilt.

Entsprechende Funktionen der ermittelten Dosiswerte sind in ein multiples lineares Regressionsmodell eingegangen. Es wurde die Methode der Backward Elimination mit den in 8.7.4 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien angewandt. Die Ermittlung des Bestmodells erfolgte anhand des korrigierten R^2 . Die Tabellen zur Ermittlung der Bestmodelle für die unterschiedlichen UV-Expositionen (gesamt, beruflich, außerberuflich) sind in Anlage 26 im Anhang zu finden. Das jeweilige Bestmodell ist grau hervorgehoben. Es kann für alle drei Expositionen festgestellt werden, dass die beste Anpassung auf der Basis des eingeschränkten Dosisbereichs sowie unter Verwendung fraktionaler Polynome in Kombination mit Exponential- und Logarithmusfunktion erreicht werden kann.

Für die UV-Gesamtexposition und die berufliche UV-Exposition lässt sich zudem eine Verdopplungsdosis ermitteln. Sie liegen mit 19.467 bzw. 6.348 SED im Bereich der empirisch ermittelten Verdopplungsdosen.

Die Veranschaulichung der beschriebenen Sachverhalte erfolgt in Abbildung 78 bis Abbildung 80.

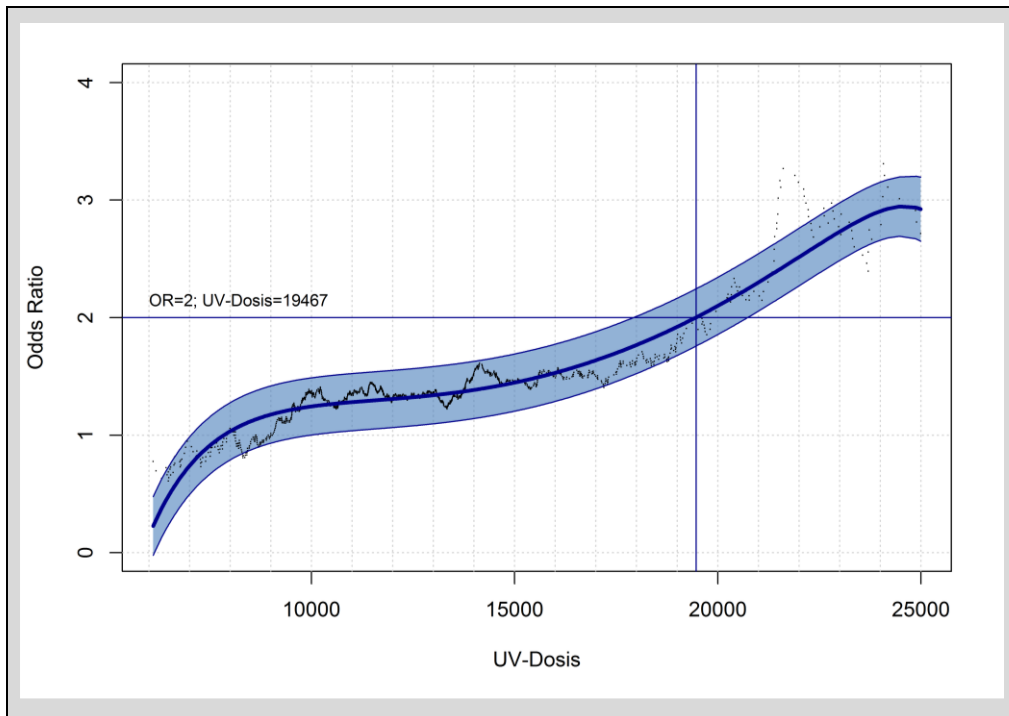


Abbildung 78: Fall-Kontroll-Studie A: Dosis-Wirkungsbeziehung ($R^2 = 0,901$): UV-Gesamtexposition (Dosisbereich 6.000 bis 25.000 SED): Empirische Odds Ratios, Modellkurve mit 95 %- Konfidenzband und Verdopplungsdosis

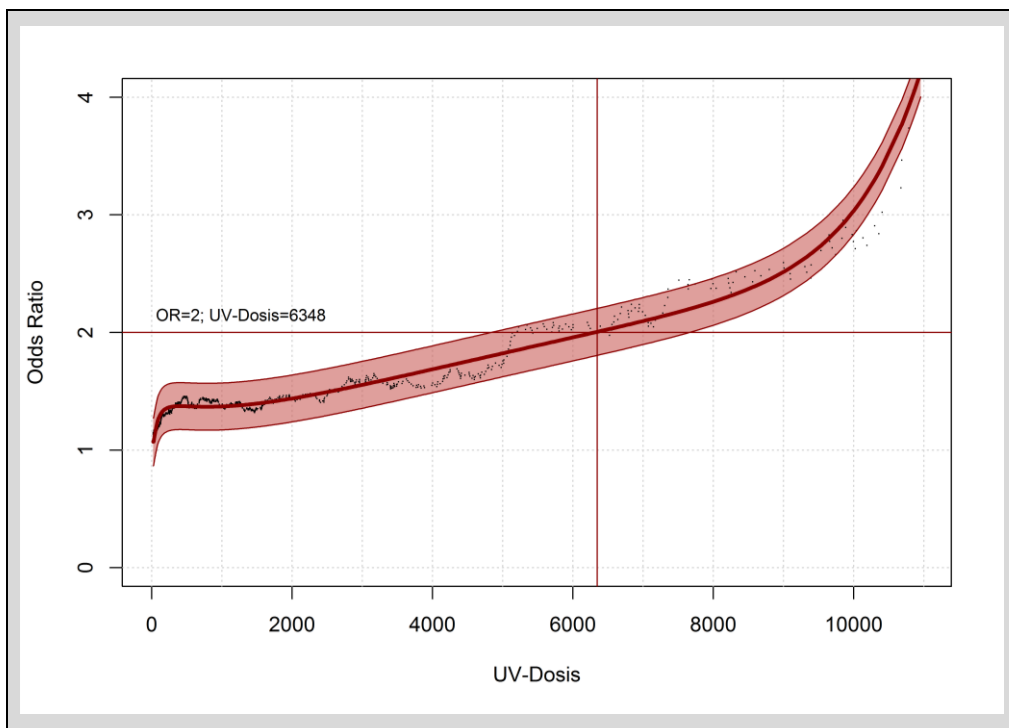


Abbildung 79: Fall-Kontroll-Studie A: Dosis-Wirkungsbeziehung ($R^2 = 0,950$): Berufliche UV-Exposition nach Wittlich (Dosisbereich bis 11.000 SED): Empirische Odds Ratios, Modellkurve mit 95 %- Konfidenzband und Verdopplungsdosis

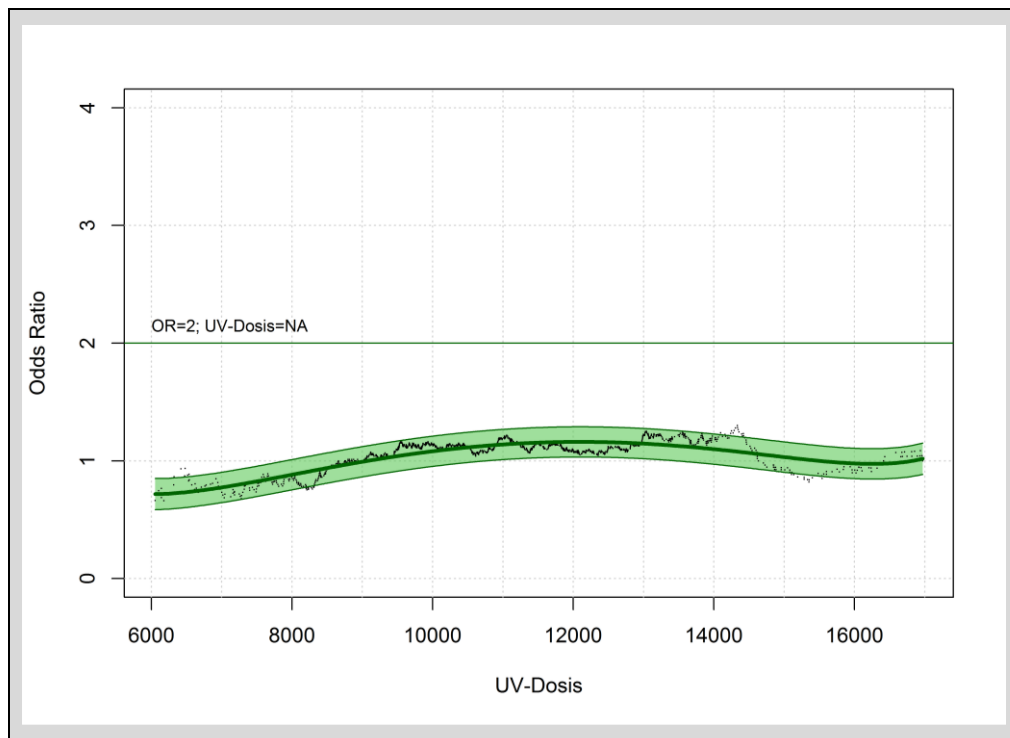
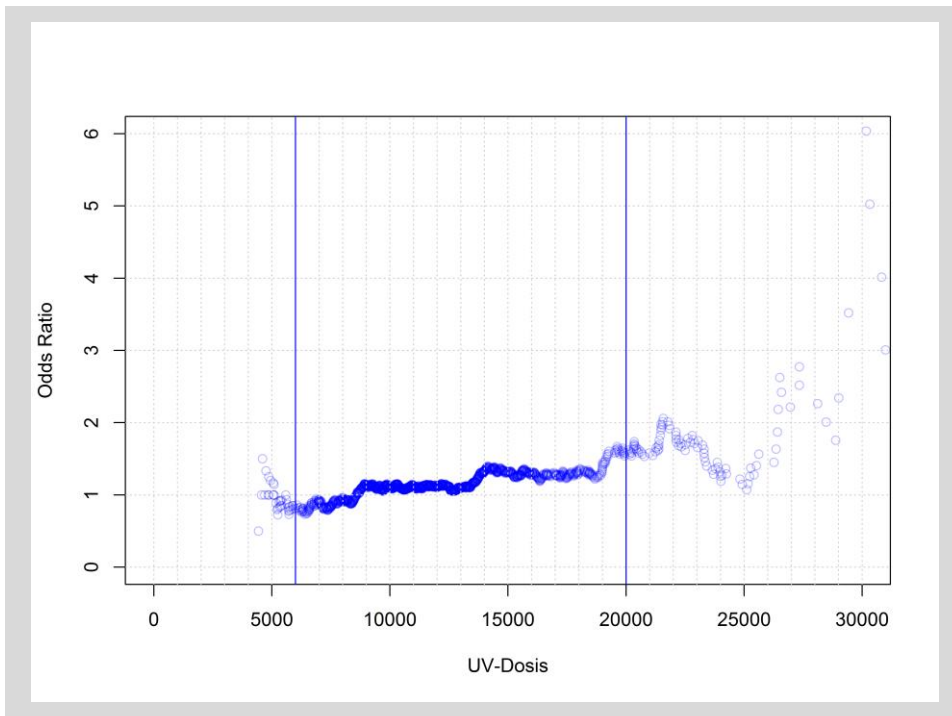


Abbildung 80: Fall-Kontroll-Studie A: Dosis-Wirkungsbeziehung ($R^2 = 0,725$): Außerberufliche UV-Exposition (Dosisbereich 6.000 bis 17.000 SED): Empirische Odds Ratios, Modellkurve mit 95 %-Konfidenzband

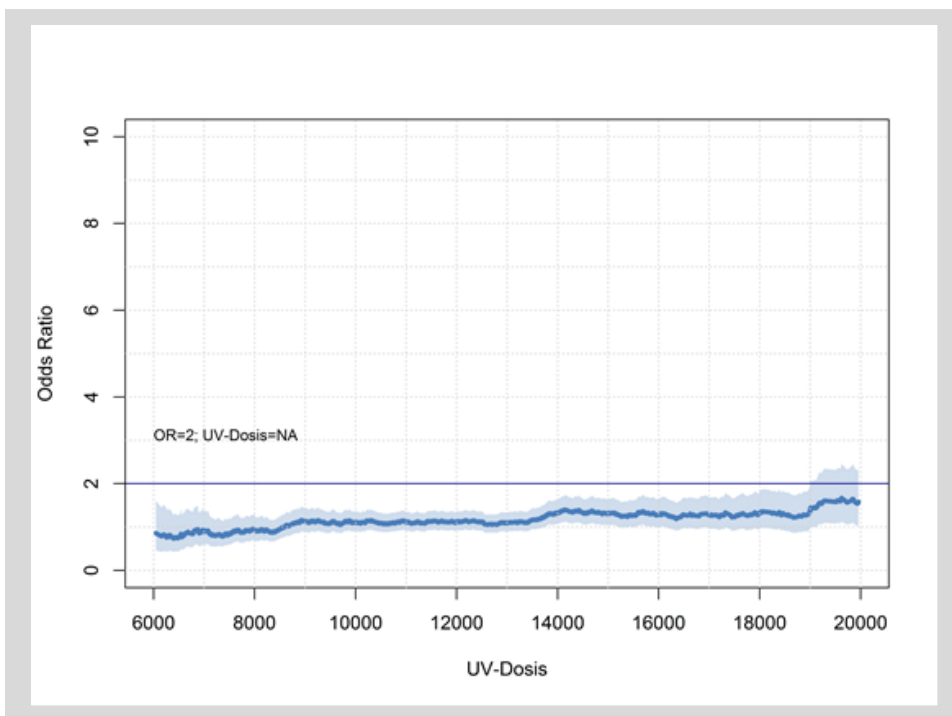
c. Fall-Kontroll-Studie B: Basalzellkarzinom: Empirische Dosis-Wirkungsbeziehungen

Wie bereits unter 9.4.4 a. beschrieben, erfolgte auch für die Fall-Kontroll-Studie B die Ermittlung empirischer Dosis-Wirkungsbeziehungen (Abbildung 81 bis Abbildung 83). Die Notwendigkeit der Einschränkung der Dosisbereiche für die verschiedenen Arten der UV-Exposition hat sich auch hier herausgestellt. Für die UV-Gesamtexposition erscheint ein Dosisbereich zwischen 6.000 und 20.000 SED sinnvoll, für die berufliche UV-Exposition bis 10.000 SED und für die außerberufliche von 6.000 bis 17.000 SED.

In der Fall-Kontroll-Studie B lässt sich aus den ermittelten Expositionsdaten eine Verdopplungsdosis nur für den Bereich der beruflichen UV-Exposition ablesen. Der entsprechende Wert liegt bei 6.737 SED (Abbildung 82).

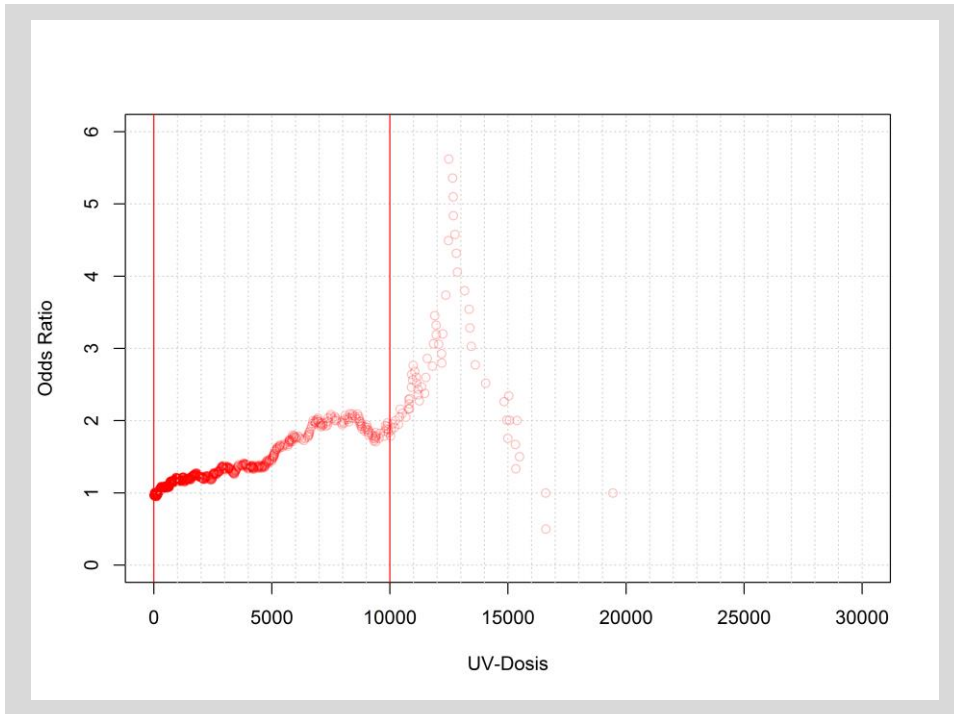


a) Fall-Kontroll-Studie B: UV-Exposition gesamt, Odds Ratio

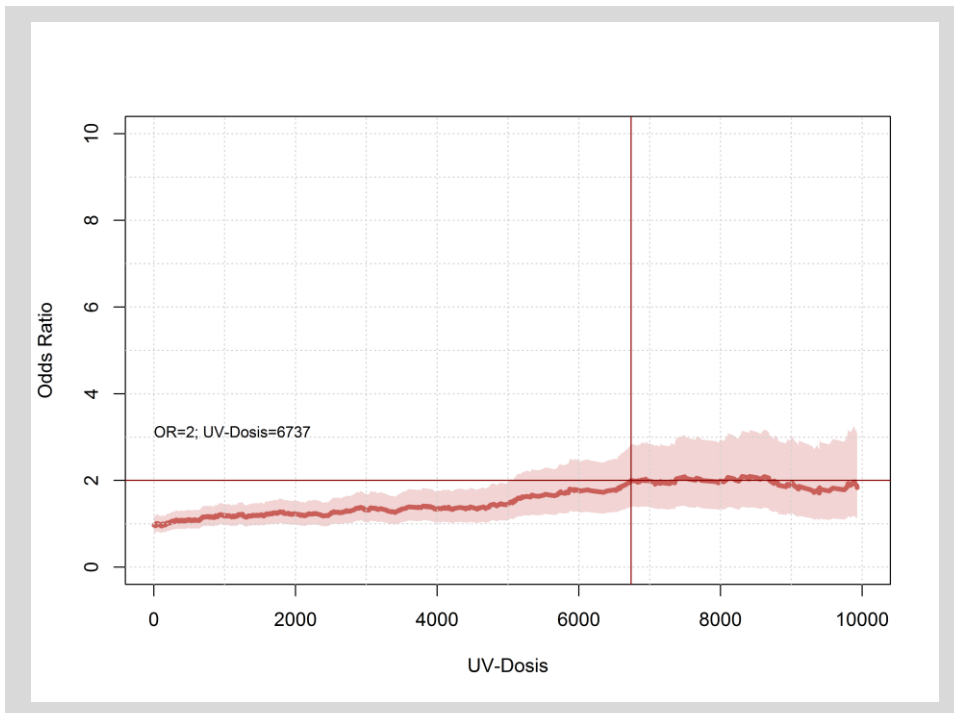


b) Fall-Kontroll-Studie B: UV-Exposition gesamt, Odds Ratio mit 95 %- Konfidenzintervall

Abbildung 81: Fall-Kontroll-Studie B: Empirische Dosis-Wirkungsbeziehung: UV-Gesamtexposition

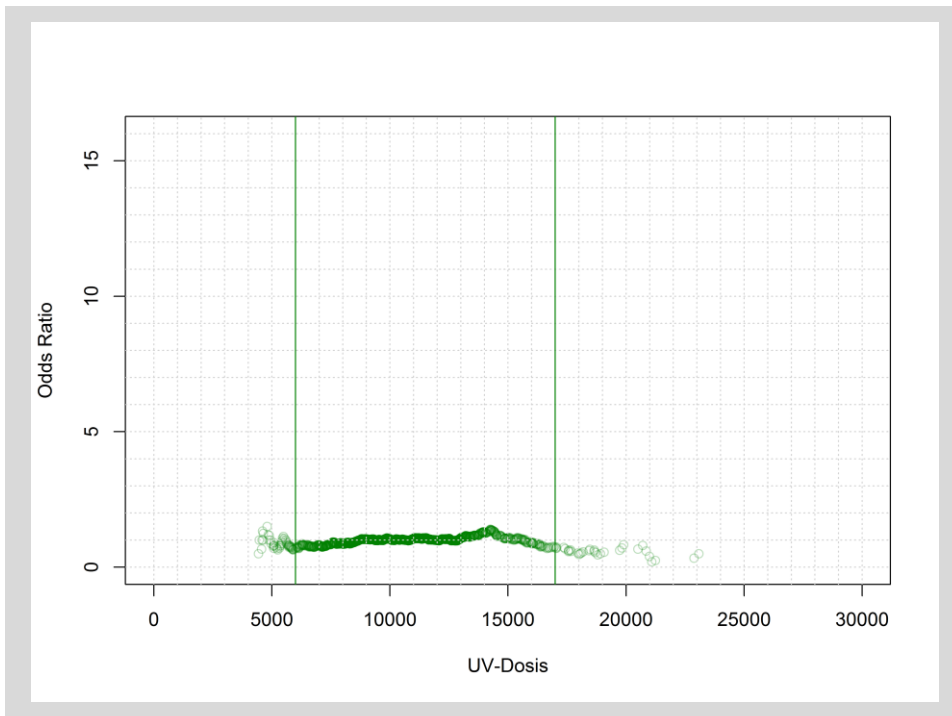


a) Fall-Kontroll-Studie B: Berufliche UV-Exposition, Odds Ratio

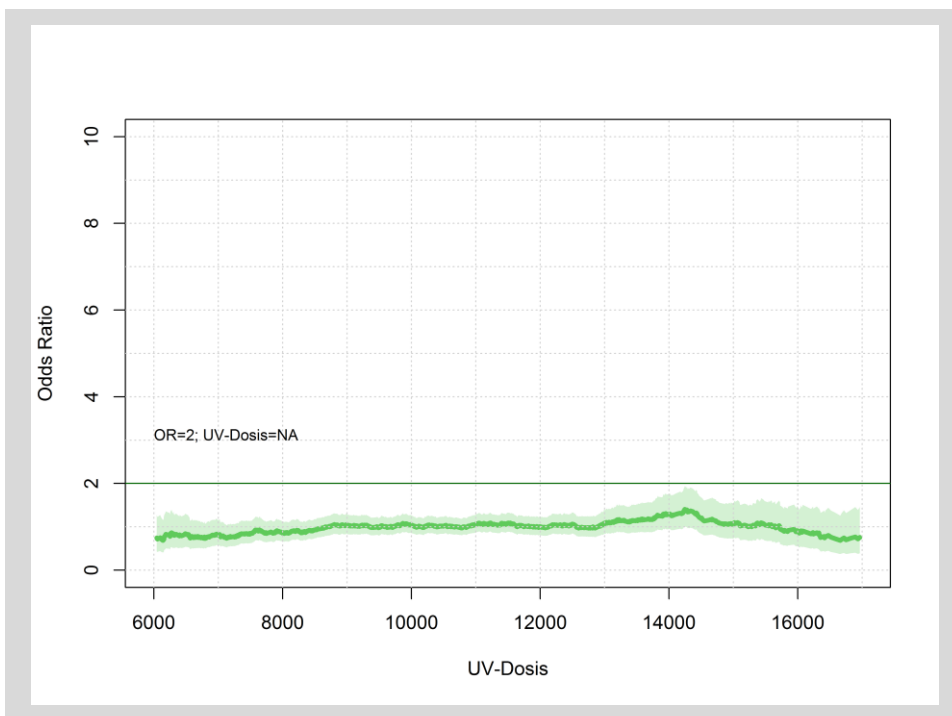


b) Fall-Kontroll-Studie B: Berufliche UV-Exposition, Odds Ratio mit 95 %-Konfidenzintervall, empirische Verdopplungsdosis

Abbildung 82: Fall-Kontroll-Studie B: Empirische Dosis-Wirkungsbeziehung: Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich)



a) Fall-Kontroll-Studie B: Außerberufliche UV-Exposition, Odds Ratio



b) Fall-Kontroll-Studie B: Außerberufliche UV-Exposition, Odds Ratio mit 95 %-Konfidenzintervall

Abbildung 83: Fall-Kontroll-Studie B: Empirische Dosis-Wirkungsbeziehung: Außerberufliche UV-Exposition

d. Fall-Kontroll-Studie B: Basalzellkarzinom: Modellierung mittels fraktionaler Polynome

Bei der Suche nach einem bestmöglich anpassenden Modell zur Beschreibung der Dosis- Wirkungs- beziehung wurde wie unter 9.4.4 b. beschrieben vorgegangen. Die entsprechenden Tabellen zur Er- mittlung des Bestmodells sind in Anlage 27 im Anhang zu finden. Das je Expositionsart am besten an- passende Modell ist grau hinterlegt. Abbildung 84, Abbildung 85 und Abbildung 86 veranschaulichen die Ergebnisse. Für die berufliche UV-Exposition lässt sich durch das Modell eine Verdopplungsdosis von 7.945 SED ermitteln. Sie liegt deutlich höher als bei der empirischen Dosis-Wirkungsbeziehung (Abbildung 82).

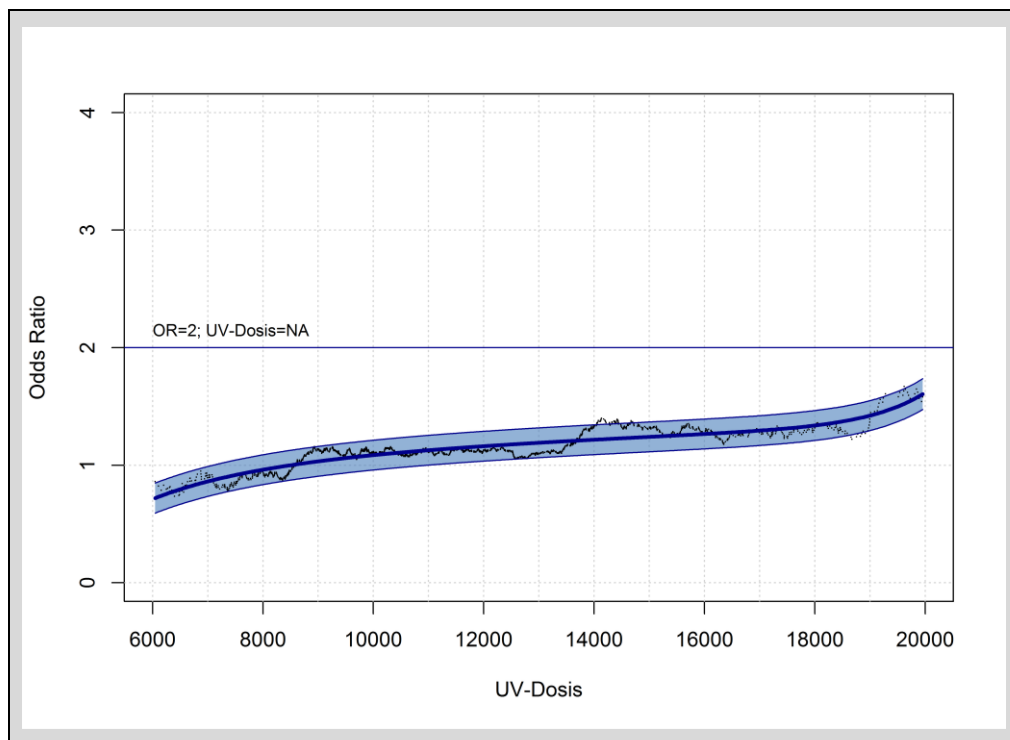


Abbildung 84: Fall-Kontroll-Studie B: Dosis-Wirkungsbeziehung ($R^2 = 0,808$): UV-Gesamtexposition (Dosisbereich 6.000 bis 20.000 SED): Empirische Odds Ratios, Modellkurve mit 95 %- Konfidenzband

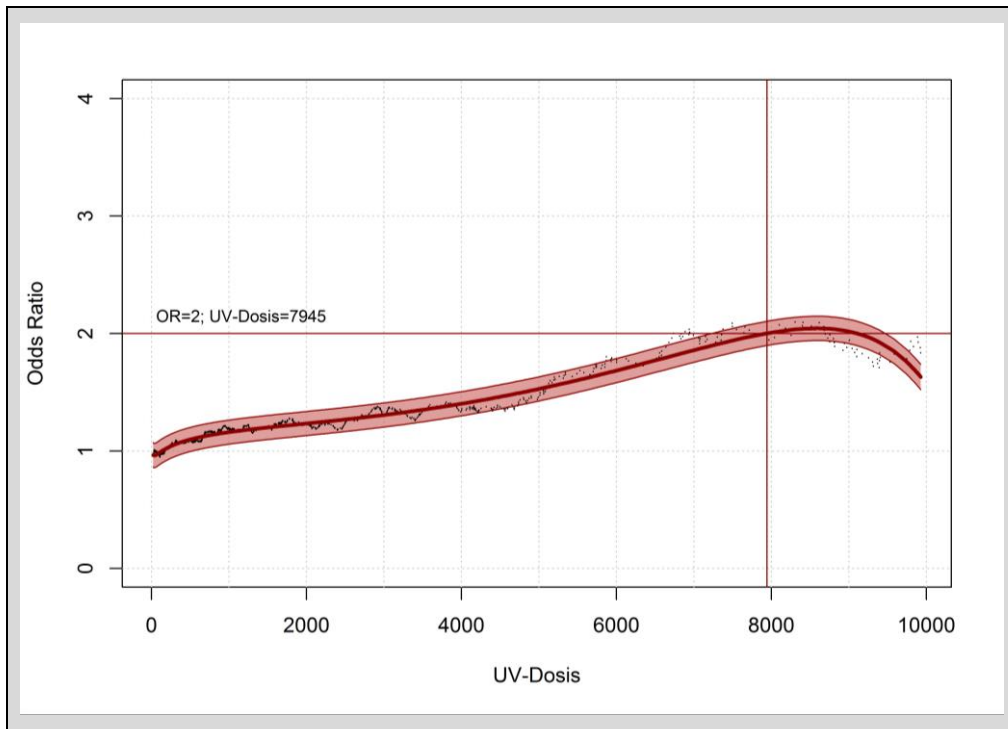


Abbildung 85: Fall-Kontroll-Studie B: Dosis-Wirkungsbeziehung ($R^2 = 0,965$): Berufliche UV-Exposition nach Wittlich (Dosisbereich bis 10.000 SED): Empirische Odds Ratios, Modellkurve mit 95 %-Konfidenzband und Verdopplungsdosis

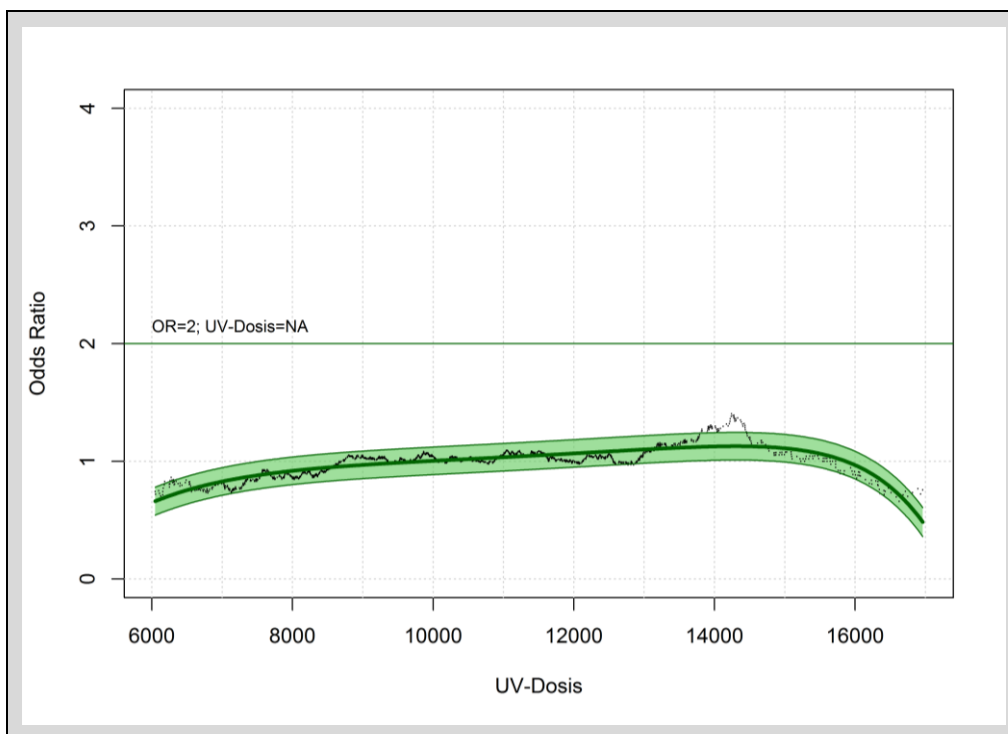


Abbildung 86: Fall-Kontroll-Studie B: Dosis-Wirkungsbeziehung ($R^2 = 0,711$): Außerberufliche UV-Exposition (Dosisbereich 6.000 bis 17.000 SED): Empirische Odds Ratios, Modellkurve mit 95 %-Konfidenzband

9.4.5 Dosis-Wirkungsbeziehung – Ursprung und Art der UV-Exposition

Hypothese 3b:

„Die positive Dosis-Wirkungsbeziehung ist unabhängig vom Ursprung (beruflich/außerberuflich) und Art (natürlich/künstlich) der UV-Exposition.“

a. Fall-Kontroll-Studie A: PEK/AK III/MB: Dosis-Wirkungsbeziehung in Abhängigkeit vom Ursprung (beruflich/außerberuflich) der UV-Exposition

Für die Fall-Kontroll-Studie A kann die oben stehende Hypothese bezüglich des Ursprungs (beruflich/außerberuflich) der UV-Exposition nicht bestätigt werden (vgl. dazu Abschnitt 9.4.4: Dosis-Wirkungsbeziehungen berufliche und außerberufliche UV-Exposition für die jeweilige Tumorentität). Abbildung 79 und Abbildung 80 zeigen eine positive Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen UV-Exposition und Erkrankungsrisiko bei beruflichem, jedoch nicht bei außerberuflichem Ursprung der Exposition.

b. Fall-Kontroll-Studie B: Basalzellkarzinom: Dosis-Wirkungsbeziehung in Abhängigkeit vom Ursprung (beruflich/außerberuflich) der UV-Exposition

Auch für die Fall-Kontroll-Studie B kann die oben stehende Hypothese bezüglich des Ursprungs (beruflich/außerberuflich) der UV-Exposition nicht bestätigt werden (vgl. dazu Abschnitt 9.4.4: Dosis-Wirkungsbeziehungen berufliche und außerberufliche UV-Exposition für die jeweilige Tumorentität). Abbildung 85 und Abbildung 86 zeigen wiederum eine positive Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen UV-Exposition und Erkrankungsrisiko bei beruflichem, jedoch nicht bei außerberuflichem Ursprung der Exposition.

c. Fall-Kontroll-Studie A: PEK/AK III/MB: Dosis-Wirkungsbeziehung in Abhängigkeit von der Art der UV-Exposition (natürlich/künstlich)

Zunächst ist festzustellen, dass bei der Ermittlung der verwendeten UV-Dosis (beruflich oder außerberuflich) nur Expositionen aus natürlicher UV-Strahlung eingegangen sind. Damit sind alle bisherigen Dosis-Wirkungs-Zusammenhänge als Referenz zu betrachten.

Künstliche UV-Strahlung kann sowohl im beruflichen als auch im außerberuflichen Umfeld vorkommen. In der Studie wurde das Vorkommen künstlicher UV-Exposition in den einzelnen beruflichen Episoden erfasst (daraus ableitbar: jemals künstliche UV-Exposition im Beruf und Jahre mit künstlicher UV-Exposition im Beruf). Außerdem wurde für den außerberuflichen Bereich erfasst, ob Solari-

enbesuche stattfanden (jemals), woraus über die Dauer der jeweiligen Episode die Jahre mit Solarienbesuchen ableitbar sind.

Die folgenden Analysen wurden für die UV-Gesamtexposition (künstliche UV-Strahlung im Beruf und Solarienbesuche als Einflussfaktoren möglich) sowie für die berufliche (nur künstliche UV-Strahlung im Beruf) und die außerberufliche (nur Solarienbesuche) UV-Exposition durchgeführt.

Tabelle 49 zeigt die Ergebnisse für die Betrachtung der UV-Gesamtexposition in der Fall-Kontroll-Studie A (PEK/AK III/MB). Ein signifikanter Einfluss der künstlichen UV-Exposition auf das Erkrankungsrisiko infolge UV-Gesamtexposition lässt sich nicht belegen. Die ermittelten Effektschätzer (OR) bleiben unverändert. Als zusätzlicher Risikofaktor für die Erkrankung an einem PEK/AK III/MB erweisen sich Solarienbesuche.

Tabelle 49: Fall-Kontroll-Studie A: Einfluss der Art der UV-Strahlung (natürlich/künstlich) auf das Erkrankungsrisiko: UV-Gesamtexposition

Modell-Parameter	F	K	Effekt-schätzer OR*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der Gesamtdosis (in 1.000 SED)						
UV-Gesamtexposition	632	632	1,05	1,02	1,09	0,002
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der Gesamtdosis (in 1.000 SED), künstlicher UV-Strahlung im Beruf (jemals) und Solarienbesuchen (jemals)						
UV-Gesamtexposition	632	632	1,05	1,02	1,09	0,002
Künstliche UV-Strahlung im Beruf (jemals)	58	43	1,37	0,87	2,15	0,175
Solarienbesuche (jemals)	44	32	1,87	1,09	3,19	0,023
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der Gesamtdosis (in 1.000 SED), künstlicher UV-Strahlung im Beruf (Jahre) und Solarienbesuchen (pro Jahr)						
UV-Gesamtexposition	632	632	1,05	1,02	1,09	0,002
Künstliche UV-Strahlung im Beruf (pro Jahr)	632	632	1,02	1,00	1,03	0,089
Solarienbesuche (pro Jahr)	632	632	1,02	1,00	1,04	0,101

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 50: Fall-Kontroll-Studie A: Einfluss der Art der UV-Strahlung (natürlich/künstlich) auf das Erkrankungsrisiko: berufliche UV-Exposition (nach Wittlich)

Modell-Parameter	F	K	Effekt- schätzer OR*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition (in 1.000 SED)						
Berufliche UV-Exposition	632	632	1,07	1,03	1,12	0,001
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition (in 1.000 SED) und künstlicher UV-Strahlung im Beruf (jemals)						
Berufliche UV-Exposition	632	632	1,07	1,03	1,12	0,001
Künstliche UV-Strahlung im Beruf (jemals)	58	43	1,40	0,89	2,21	0,142
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition (in 1.000 SED) und künstlicher UV-Strahlung im Beruf (pro Jahr)						
Berufliche UV-Exposition	632	632	1,07	1,03	1,12	0,001
Künstliche UV-Strahlung im Beruf (pro Jahr)	632	632	1,02	1,00	1,03	0,065

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 51: Fall-Kontroll-Studie A: Einfluss der Art der UV-Strahlung (natürlich/künstlich) auf das Erkrankungsrisiko: außerberufliche UV-Exposition

Modell-Parameter	F	K	Effekt- schätzer OR*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der außerberuflichen UV-Exposition (in 1.000 SED)						
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,03	0,98	1,08	0,255
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der außerberuflichen UV-Exposition (in 1.000 SED) und Solarienbesuchen (jemals)						
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,03	0,98	1,08	0,250
Solarienbesuche (jemals)	44	32	1,85	1,08	3,16	0,024
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der außerberuflichen UV-Exposition (in 1.000 SED) und Solarienbesuchen (pro Jahr)						
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,03	0,98	1,08	0,269
Solarienbesuche (pro Jahr)	632	632	1,02	1,00	1,04	0,104

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Für den Einfluss der künstlichen UV-Exposition auf das Erkrankungsrisiko bei beruflicher UV- Exposition können keine signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen werden (Tabelle 50).

In Tabelle 51 wird der Zusammenhang zwischen außerberuflicher UV-Exposition und Erkrankungsrisiko unter Berücksichtigung von Solarienbesuchen untersucht. Es lässt sich auch dafür keine Veränderung der Effektschätzer zeigen. Wie bereits für die UV-Gesamtexposition (Tabelle 49) festgestellt, erweist sich der Besuch von Solarien als zusätzlicher signifikanter Risikofaktor für die Erkrankung (Tabelle 51).

d. Fall-Kontroll-Studie B: Basalzellkarzinom: Dosis-Wirkungsbeziehung in Abhängigkeit von der Art der UV- Exposition (natürlich/künstlich)

Wie unter 9.4.5 c. beschrieben, erfolgten die Untersuchungen zur Art der UV-Exposition auch für die Fall-Kontroll-Studie B.

Tabelle 52: Fall-Kontroll-Studie B: Einfluss der Art der UV-Strahlung (natürlich/künstlich) auf das Erkrankungsrisiko: UV-Gesamtexposition

Modell-Parameter	F	K	Effekt-schätzer OR*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der Gesamtdosis (in 1.000 SED)						
UV-Gesamtexposition	836	836	1,04	1,01	1,08	0,016
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der Gesamtdosis (in 1.000 SED), künstlicher UV-Strahlung im Beruf (jemals) und Solarienbesuchen (jemals)						
UV-Gesamtexposition	836	836	1,04	1,01	1,08	0,012
Künstliche UV-Strahlung im Beruf (jemals)	58	49	1,02	0,64	1,61	0,948
Solarienbesuche (jemals)	108	61	1,99	1,31	3,02	0,001
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der Gesamtdosis (in 1.000 SED), künstlicher UV-Strahlung im Beruf (pro Jahr) und Solarienbesuchen (pro Jahr)						
UV-Gesamtexposition	836	836	1,05	1,01	1,08	0,009
Künstliche UV-Strahlung im Beruf (pro Jahr)	836	836	1,00	0,98	1,02	0,885
Solarienbesuche (pro Jahr)	836	836	1,04	1,02	1,05	< 0,001

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Während die künstliche UV-Exposition im Beruf keinen Einfluss auf den Zusammenhang von UV-Gesamtexposition und Erkrankungsrisiko zu haben scheint, erweisen sich jemals stattgefunden Solarienbesuche als signifikanter Risikofaktor (OR = 2,0) für die Erkrankung an einem Basalzellkarzi-

nom (Tabelle 52). Selbst pro Lebensjahr mit Solarienbesuch ist dies noch nachweisbar. Auch bei Betrachtung der ausschließlich außerberuflichen UV-Exposition (Tabelle 54) lässt sich dies zeigen (OR = 1,9), wenngleich ein signifikanter Einfluss der außerberuflichen UV-Exposition auf das Erkrankungsrisiko nicht belegbar ist.

Die berufliche UV-Exposition beeinflusst das Erkrankungsrisiko signifikant. Dies ist unabhängig von der Art der UV-Exposition (Tabelle 53).

Tabelle 53: Fall-Kontroll-Studie B: Einfluss der Art der UV-Strahlung (natürlich/künstlich) auf das Erkrankungsrisiko: berufliche UV-Exposition (nach Wittlich)

Modell-Parameter	F	K	Effekt-schätzer OR*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition (in 1.000 SED)						
Berufliche UV-Exposition	836	836	1,07	1,02	1,11	0,002
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition (in 1.000 SED) und künstlicher UV-Strahlung im Beruf (jemals)						
Berufliche UV-Exposition	836	836	1,07	1,02	1,11	0,002
Künstliche UV-Strahlung im Beruf (jemals)	58	49	1,07	0,68	1,70	0,767
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition (in 1.000 SED) und künstlicher UV-Strahlung im Beruf (pro Jahr)						
Berufliche UV-Exposition	836	836	1,07	1,02	1,11	0,003
Künstliche UV-Strahlung im Beruf (pro Jahr)	836	836	1,00	0,99	1,02	0,801

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 54: Fall-Kontroll-Studie B: Einfluss der Art der UV-Strahlung (natürlich/künstlich) auf das Erkrankungsrisiko: außerberufliche UV-Exposition

Modell-Parameter	F	K	Effekt- schätzer OR*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der außerberuflichen UV-Exposition (in 1.000 SED)						
Außerberufliche UV-Exposition	836	836	1,01	0,96	1,06	0,746
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der außerberuflichen UV-Exposition (in 1.000 SED) und Solarienbesuchen (jemals)						
Außerberufliche UV-Exposition	836	836	1,01	0,96	1,06	0,704
Solarienbesuche (jemals)	108	61	1,94	1,28	2,95	0,002
Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit von der außerberuflichen UV-Exposition (in 1.000 SED) und Solarienbesuchen (pro Jahr)						
Außerberufliche UV-Exposition	836	836	1,01	0,96	1,06	0,613
Solarienbesuche (pro Jahr)	836	836	1,03	1,02	1,05	< 0,001

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

9.4.6 Dosis-Wirkungsbeziehung – Muster der UV-Exposition

Hypothesen 3c:

„Plattenepithelkarzinom – Das Muster der UV-Exposition (kontinuierlich/intermittierend) spielt allenfalls eine nachgeordnete Rolle.“

„Basalzellkarzinom – Bei gleicher kumulativer UV-Exposition weisen Personen mit vorwiegend intermittierendem UV-Expositionsmuster ein höheres Erkrankungsrisiko auf, als Personen mit vorwiegend kontinuierlichem UV-Expositionsmuster.“

Angaben zur intermittierenden UV-Exposition, die im Rahmen der Studie FB 181 erfasst wurden, beziehen sich unabhängig voneinander auf die berufliche und die außerberufliche UV-Exposition. Daher wurden die folgenden weiterführenden Analysen bei beiden Tumorentitäten für die berufliche und die außerberufliche UV-Exposition getrennt durchgeführt.

a. Fall-Kontroll-Studie A: PEK/AK III/MB: Dosis-Wirkungsbeziehung und Muster der UV-Exposition

Bei der Fall-Kontroll-Studie A lässt sich zunächst kein Zusammenhang zwischen außerberuflicher UV-Exposition und Erkrankungsrisiko zeigen.

In logistischen Regressionsmodellen wurde untersucht, ob es zusätzlich zur erlebten Strahlendosis weitere Parameter, die das Freizeitverhalten beschreiben, gibt und ob diese einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben. Dazu wurden zunächst mögliche Einflussfaktoren getrennt untersucht und anschließend in einem Modell unter Verwendung der Backward Elimination zusammengeführt. In allen Berechnungen wurde adjustiert für Erkrankungsalter (linear und zum Quadrat), Geschlecht und Hauttyp.

Tabelle 55: Fall-Kontroll-Studie A: Außerberufliche UV-Exposition und Muster der UV-Exposition: Separate Modelle je Einflussvariable

Modell-Parameter	F	K	Effekt-schätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Kontinuierliche UV-Exposition						
Erkrankungsrisiko und außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED)						
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,03	0,98	1,08	0,255
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Gartennutzung (pro Jahr)						
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,04	0,99	1,09	0,158
Garten (pro Jahr)	632	632	1,01	1,01	1,02	< 0,001
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Solarium-Nutzung (pro Jahr)						
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,03	0,98	1,08	0,269
Solarium (pro Jahr)	632	632	1,02	1,00	1,04	0,104
Intermittierende UV-Exposition						
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Gartennutzung (jemals)						
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,03	0,98	1,08	0,227
Garten (jemals)	550	511	1,47	1,06	2,06	0,023
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Solarium-Nutzung (jemals)						
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,03	0,98	1,08	0,250
Solarium (jemals)	44	32	1,85	1,08	3,16	0,024

Modell-Parameter	F	K	Effekt- schätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Sonnenbrand (jemals)						
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,03	0,98	1,08	0,254
Sonnenbrand (jemals)	549	546	1,04	0,72	1,52	0,829
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Sonnenbrand (3-4mal jährlich)						
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,03	0,98	1,08	0,245
Sonnenbrand, 3-4mal jährlich (pro Jahr)	632	632	0,99	0,98	1,01	0,505
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Sonnenbrand in der Kindheit (jemals)						
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,03	0,98	1,08	0,259
Sonnenbrand Kindheit (jemals)	444	452	0,80	0,60	1,07	0,125
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Sonnenbrand in der Kindheit (3-4mal jährlich)						
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,03	0,98	1,08	0,235
Sonnenbrand Kindheit, 3-4mal jährlich (pro Jahr)	632	632	0,98	0,95	1,01	0,165
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Sport im Freien (jemals)						
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,03	0,98	1,08	0,234
Sport (jemals)	403	426	0,93	0,72	1,20	0,586
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Anzahl der Badeurlaube						
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,06	1,01	1,12	0,032
Anzahl Badeurlaube (inkl. „keine“)	632	632	0,99	0,99	1,00	0,007
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Aufenthalte zwischen ± 0-30° geographischer Breite (in Monaten)						
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,04	0,99	1,09	0,149
Monate zw. ± 0-30° geogr. Breite (inkl. „keine“)	632	632	1,00	0,99	1,00	0,280
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Aufenthalte zwischen ± 30-45° geographischer Breite (in Monaten)						
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,03	0,98	1,08	0,222
Monate zw. ± 30-45° geogr. Breite (inkl. „keine“)	632	632	1,00	1,00	1,00	0,466

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Die Ergebnisse der Einzelanalysen zur außerberuflichen UV-Exposition (Tabelle 55) verdeutlichen, dass bei Betrachtung der intermittierenden UV-Exposition neben der Gartennutzung (OR = 1,5) auch der Besuch von Solarien (OR = 1,9) einen zusätzlichen Risikofaktor darstellt, der einen signifikanten Einfluss auf das Erkrankungsrisiko hat.

Der unter Berücksichtigung von Badeurlaube adjustierte Effektschätzer für die Assoziation von außerberuflicher UV-Exposition und dem Risiko, an einem PEK/AK III/MB zu erkranken, beträgt 1,06 und ist signifikant (Tabelle 55). Bei der gemeinsamen Analyse aller intermittierenden Faktoren bleibt die Einflüsse des eigenen Gartens und der Solarienbesuche neben der Anzahl von Badeurlaube erhalten, der Effektschätzer für eigentliche außerberufliche Strahlenexposition erhöht sich leicht und bleibt signifikant (Tabelle 56).

Tabelle 56: Fall-Kontroll-Studie A: Außerberufliche UV-Exposition und Muster der UV-Exposition: Vollständiges Modell mit allen Einflussvariablen*, Backward Elimination

Modell-Parameter	F	K	Effekt- schätzer Odds Ratio**	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Außerberufliche UV-Exposition	632	632	1,07	1,02	1,13	0,011
Garten (pro Jahr)	632	632	1,01	1,00	1,02	< 0,001
Solarium (jemals)	44	32	1,98	1,14	3,45	0,015
Sonnenbrand (jemals)	549	546	1,46	0,91	2,35	0,120
Sonnenbrand Kindheit (jemals)	444	452	0,72	0,50	1,03	0,075
Anzahl Badeurlaube	632	632	0,99	0,99	1,00	0,003

* Unabhängige Variablen zum Muster der UV-Exposition: Außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED), Gartennutzung (jemals), Gartennutzung (pro Jahr), Solarium-Nutzung (jemals), Solarium-Nutzung (pro Jahr), Sonnenbrand (jemals), Sonnenbrand (3-4mal jährlich), Sonnenbrand in der Kindheit (jemals), Sonnenbrand in der Kindheit (3-4mal jährlich), Sport im Freien (jemals), Badeurlaube (Anzahl), Aufenthalt zwischen ± 0-30° geogr. Breite (in Monaten), Aufenthalt zwischen ± 30-45° geogr. Breite (in Monaten)

** adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 57 untersucht kontinuierliche und intermittierende Einflussfaktoren auf den Zusammenhang von beruflicher UV-Exposition und Erkrankungsrisiko für PEK/AK III/MB. Neben dem Auftreten künstlicher Exposition wurden dabei Lebensmonate in geografischen Breiten mit höherer UV-Exposition mit betrachtet. Unabhängig von den betrachteten zusätzlichen Faktoren bleibt der ermittelte Zusammenhang von beruflicher Exposition und Erkrankungsrisiko bestehen.

Dies belegt auch das hinreichende Modell (Tabelle 58). Die künstliche UV-Strahlung im Beruf (pro Jahr) verbleibt zusätzlich als Risikofaktor im Modell (Risikoerhöhung = 2 % pro Jahr mit künstlicher UV-Exposition im Beruf), ist jedoch nicht signifikant.

Tabelle 57: Fall-Kontroll-Studie A: Berufliche UV-Exposition und Muster der UV-Exposition: Separate Modelle je Variable

Modell-Parameter	F	K	Effekt- schätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Kontinuierliche UV-Exposition						
Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition (nach Wittlich, in 1.000 SED)						
Berufliche UV-Exposition	632	632	1,07	1,03	1,12	0,001
Erkrankungsrisiko, berufliche UV-Exposition (nach Wittlich, in 1.000 SED) und künstliche UV-Exposition im Beruf (pro Jahr)						
Berufliche UV-Exposition	632	632	1,07	1,03	1,12	0,001
Künstl. UV-Strahlung im Beruf (pro Jahr)	632	632	1,02	1,00	1,03	0,065
Intermittierende UV-Exposition						
Erkrankungsrisiko, berufliche UV-Exposition (nach Wittlich, in 1.000 SED) und Aufenthalte zwischen ± 0-30° geografischer Breite (in Monaten)						
Berufliche UV-Exposition	632	632	1,07	1,03	1,12	0,001
Monate zw. ± 0-30° geogr. Breite (inkl. „keine“)	632	632	1,00	1,00	1,00	0,471
Erkrankungsrisiko, berufliche UV-Exposition (nach Wittlich, in 1.000 SED) und Aufenthalte zwischen ± 30-45° geografischer Breite (in Monaten)						
Berufliche UV-Exposition	632	632	1,07	1,03	1,12	0,001
Monate zw. ± 30-45° geogr. Breite (inkl. „keine“)	632	632	1,00	1,00	1,00	0,471
Erkrankungsrisiko, berufliche UV-Exposition (nach Wittlich, in 1.000 SED) und künstliche UV-Exposition im Beruf (jemals)						
Berufliche UV-Exposition	632	632	1,07	1,03	1,12	0,001
Künstl. UV-Strahlung im Beruf (jemals)	58	43	1,40	0,89	2,21	0,142

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 58: Fall-Kontroll-Studie A: Berufliche UV-Exposition und Muster der UV-Exposition: Vollständiges Modell mit allen Einflussvariablen*, Backward Elimination

Modell-Parameter	F	K	Effekt-schätzer Odds Ratio**	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Berufliche UV-Exposition	632	632	1,07	1,03	1,12	0,001
Künstl. UV-Strahlung im Beruf (pro Jahr)	632	632	1,02	1,00	1,03	0,065

* Unabhängige Variablen zum Muster der UV-Exposition: Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich, in 1.000 SED), Aufenthalt zwischen $\pm 0-30^\circ$ geogr. Breite (in Monaten), Aufenthalt zwischen $\pm 30-45^\circ$ geogr. Breite (in Monaten), künstliche UV-Exposition im Beruf (jemals), künstliche UV-Exposition im Beruf (pro Jahr)

** adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

b. Fall-Kontroll-Studie B: Basalzellkarzinom: Dosis-Wirkungsbeziehung und Muster der UV-Exposition

Analog zum unter a. für die Fall-Kontroll-Studie A erläuterten Vorgehen wurden auch für die Fall-Kontroll-Studie B mögliche Einflussfaktoren, die eine eher intermittierende UV-Exposition beschreiben, zunächst getrennt voneinander und danach in einem hinreichenden Modell bezüglich ihres Einflusses auf den Zusammenhang von UV-Exposition und Erkrankungsrisiko untersucht. Wie vorher wurde in den untersuchten Modellen für Erkrankungsalter (linear und quadratisch), Geschlecht und Hauttyp adjustiert. Tabelle 59 fasst Ergebnisse der Einzelanalysen zusammen.

Werden die Nutzung eines eigenen Gartens nach Jahren sowie Lebensjahre mit Solarienbesuchen als kontinuierliche Expositionen aufgefasst, so lässt sich für beide Faktoren ein signifikantes Zusatzrisiko ablesen (Tabelle 59). Bei der Betrachtung der als *intermittierend* angesehenen Faktoren Garten (jemals) und Solarium (jemals) stellt sich ein auf das 1,5 bzw. 1,9fach erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Vorliegen eines derartigen Expositionsmusters heraus. Darüber hinaus untersuchte Einflüsse von Sonnenbränden zeigten keine signifikante Assoziation zum Erkrankungsrisiko.

Tabelle 59: Fall-Kontroll-Studie B: Außerberufliche UV-Exposition und Muster der UV-Exposition: Separate Modelle je Einflussvariable

Modell-Parameter	F	K	Effekt- schätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Kontinuierliche UV-Exposition						
Erkrankungsrisiko und außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED)						
Außerberufliche UV-Exposition	836	836	1,01	0,96	1,06	0,746
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Gartennutzung (pro Jahr)						
Außerberufliche UV-Exposition	836	836	1,01	0,96	1,06	0,700
Garten (pro Jahr)	836	836	1,01	1,00	1,01	0,004
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Solarium-Nutzung (pro Jahr)						
Außerberufliche UV-Exposition	836	836	1,01	0,96	1,06	0,613
Solarium (pro Jahr)	836	836	1,03	1,02	1,05	< 0,001
Intermittierende UV-Exposition						
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Gartennutzung (jemals)						
Außerberufliche UV-Exposition	836	836	1,01	0,96	1,06	0,777
Garten (jemals)	740	673	1,53	1,11	2,10	0,009
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Solarium-Nutzung (jemals)						
Außerberufliche UV-Exposition	836	836	1,01	0,96	1,06	0,704
Solarium (jemals)	108	61	1,94	1,28	2,95	0,002
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Sonnenbrand (jemals)						
Außerberufliche UV-Exposition	836	836	1,01	0,96	1,06	0,763
Sonnenbrand (jemals)	728	734	0,76	0,54	1,08	0,123
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Sonnenbrand (3-4mal jährlich)						
Außerberufliche UV-Exposition	836	836	1,01	0,96	1,06	0,767
Sonnenbrand 3-4mal jährlich (pro Jahr)	836	836	1,01	0,99	1,02	0,432
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Sonnenbrand in der Kindheit (jemals)						
Außerberufliche UV-Exposition	836	836	1,01	0,96	1,06	0,771
Sonnenbrand Kindheit (jemals)	608	609	0,85	0,66	1,11	0,231

Modell-Parameter	F	K	Effekt- schätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Sonnenbrand in der Kindheit (3-4mal jährlich)						
Außerberufliche UV-Exposition	836	836	1,01	0,96	1,06	0,719
Sonnenbrand Kindheit, 3-4mal jährlich (pro Jahr)	836	836	0,99	0,96	1,01	0,284
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Sport im Freien (jemals)						
Außerberufliche UV-Exposition	836	836	1,01	0,96	1,06	0,755
Sport (jemals)	579	567	1,01	0,78	1,30	0,952
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Anzahl der Badeurlaube						
Außerberufliche UV-Exposition	836	836	1,01	0,96	1,07	0,652
Anzahl Badeurlaube (inkl. „keine“)	836	836	1,00	0,99	1,00	0,676
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Aufenthalte zwischen ± 0-30° geographischer Breite (in Monaten)						
Außerberufliche UV-Exposition	836	836	1,02	0,97	1,08	0,348
Monate zw. ± 0-30° geogr. Breite (inkl. „keine“)	836	836	0,99	0,99	1,00	0,056
Erkrankungsrisiko, außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED) und Aufenthalte zwischen ± 30-45° geographischer Breite (in Monaten)						
Außerberufliche UV-Exposition	836	836	1,01	0,96	1,06	0,820
Monate zw. ± 30-45° geogr. Breite (inkl. „keine“)	836	836	1,00	1,00	1,01	0,200

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Wie in der Fall-Kontroll-Studie A zeigt sich damit auch hier der Einfluss der intermittierenden Expositionsmuster Garten (jemals) und Solarium (jemals) auf das Erkrankungsrisiko. Weitere Assoziationen ließen sich bei diesen Analysen nicht belegen.

Das hinreichende Modell (Tabelle 60) unterstützt diese Aussage im Wesentlichen. Allerdings verbleiben hier neben den genannten Parametern auch häufig aufgetretene Sonnenbrände im Modell. Die insgesamt ermittelte außerberufliche UV-Exposition hat im hinreichenden Modell keine Bedeutung.

Tabelle 60: Fall-Kontroll-Studie B: Außerberufliche UV-Exposition und Muster der UV-Exposition: Vollständiges Modell mit allen Einflussvariablen*, Backward Elimination

Modell-Parameter	F	K	Effekt-schätzer OR**	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Garten (pro Jahr)	836	836	1,01	1,00	1,01	0,005
Solarium (pro Jahr)	836	836	1,03	1,02	1,05	< 0,001
Sonnenbrand (jemals)	728	734	0,74	0,52	1,06	0,096
Sonnenbrand 3-4mal jähr- lich (pro Jahr)	836	836	1,04	1,01	1,07	0,008
Sonnenbrand Kindheit, 3-4 mal jährlich (pro Jahr)	836	836	0,93	0,88	0,98	0,005
Monate zw. \pm 0-30° geogr. Breite (inkl. „keine“)	836	836	0,99	0,99	1,00	0,053
Monate zw. \pm 30-45° geogr. Breite (inkl. „keine“)	836	836	1,00	1,00	1,01	0,176

* Unabhängige Variablen zum Muster der UV-Exposition: Außerberufliche UV-Exposition (in 1.000 SED), Gartennutzung (jemals), Gartennutzung (pro Jahr), Solarium-Nutzung (jemals), Solarium-Nutzung (pro Jahr), Sonnenbrand (jemals), Sonnenbrand (3–4 mal jährlich), Sonnenbrand in der Kindheit (jemals), Sonnenbrand in der Kindheit (3-4 mal jährlich), Sport im Freien (jemals), Badeurlaube (Anzahl), Aufenthalt zwischen \pm 0-30° geogr. Breite (in Monaten), Aufenthalt zwischen, \pm 30-45° geogr. Breite (in Monaten)

** adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Als intermittierende Einflussfaktoren im Zusammenhang mit beruflicher UV-Exposition wurden wieder die künstliche UV-Exposition (jemals) und die Aufenthalte in südlichen geografischen Breiten in Betracht gezogen.

Sowohl bei der separaten Analyse der intermittierenden Faktoren (Tabelle 61) als auch im hinreichenden Modell (Tabelle 62) wird deutlich, dass die untersuchten zusätzlichen Faktoren die grundsätzliche Assoziation von beruflicher UV-Exposition und Erkrankungsrisiko nicht modifizieren. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der geringen Fallzahl von Personen mit Aufenthalten in Äquatornähe (Fälle: n = 17, Kontrollen: n = 40, Tabelle 31) ein essenzieller Einfluss dieses Parameters auch nicht zu erwarten ist.

Tabelle 61: Fall-Kontroll-Studie B: Berufliche UV-Exposition und Muster der UV-Exposition: Separate Modelle je Variable

Modell-Parameter	F	K	Effekt- schätzer Odds Ratio**	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Kontinuierliche UV-Exposition						
Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition (nach Wittlich, in 1.000 SED)						
Berufliche UV-Exposition	836	836	1,07	1,02	1,11	0,002
Erkrankungsrisiko, berufliche UV-Exposition (nach Wittlich, in 1.000 SED) und künstliche UV-Exposition im Beruf (Jahre)						
Berufliche UV-Exposition	836	836	1,07	1,02	1,11	0,003
Künstl. UV-Strahlung im Beruf (pro Jahr)	836	836	1,00	0,99	1,02	0,801
Intermittierende UV-Exposition						
Erkrankungsrisiko, berufliche UV-Exposition (nach Wittlich, in 1.000 SED) und Aufenthalte zwischen ± 0-30° geografischer Breite (in Monaten)						
Berufliche UV-Exposition	836	836	1,07	1,02	1,11	0,002
Monate zw. ± 0-30° geogr. Breite (inkl. „keine“)	836	836	1,00	0,99	1,00	0,086
Erkrankungsrisiko, berufliche UV-Exposition (nach Wittlich, in 1.000 SED) und Aufenthalte zwischen ± 30-45° geografischer Breite (in Monaten)						
Berufliche UV-Exposition	836	836	1,07	1,02	1,11	0,002
Monate zw. ± 30-45° geogr. Breite (inkl. „keine“)	836	836	1,00	1,00	1,01	0,211
Erkrankungsrisiko, berufliche UV-Exposition (nach Wittlich, in 1.000 SED) und künstliche UV-Exposition im Beruf (jemals)						
Berufliche UV-Exposition	836	836	1,07	1,02	1,11	0,002
Künstl. UV-Strahlung im Beruf (jemals)	58	49	1,07	0,68	1,70	0,767

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 62: Fall-Kontroll-Studie B: Berufliche UV-Exposition und Muster der UV-Exposition: Vollständiges Modell mit allen Einflussvariablen*, Backward Elimination

Modell-Parameter	F	K	Effekt- schätzer Odds Ratio**	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Berufliche UV-Exposition	836	836	1,07	1,02	1,11	0,003
Monate zw. \pm 0-30° geogr. Breite (inkl. „keine“)	836	836	1,00	0,99	1,00	0,083
Monate zw. \pm 30-45° geogr. Breite (inkl. „keine“)	836	836	1,00	1,00	1,01	0,193

* Unabhängige Variablen zum Muster der UV-Exposition: Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich, in 1.000 SED), Aufenthalt zwischen \pm 0-30° geogr. Breite (in Monaten), Aufenthalt zwischen \pm 30-45° geogr. Breite (in Monaten), künstliche UV-Exposition im Beruf (jemals), künstliche UV-Exposition im Beruf (pro Jahr)

** adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

9.4.7 Schätzung populationsbasierter attributabler Risiken für ausgewählte Parameter

Das prinzipielle Vorgehen zur Ermittlung der populationsbasierten attributablen Risiken infolge hoher UV-Exposition (beruflich/außerberuflich) sowie bedingt durch die Einnahme von Immunsuppressiva ist in 8.7.4 unter f. beschrieben. Bei der beruflichen Exposition wurden dabei zum einen Personen mit Expositionen \geq 40 % der außerberuflichen Exposition vs. $<$ 40 % der außerberuflichen Exposition und zum anderen Personen mit beruflicher Exposition ab dem 90. Perzentil vs. alle anderen Personen betrachtet. Letzteres Vorgehen fand auch bei der Untersuchung der außerberuflichen UV-Exposition Anwendung.

Für die hohe berufliche Exposition (\geq 40 % der außerberuflichen UV-Exposition) konnten 6,6 bzw. 9,6 % bei PEK/AK III/MB (Tabelle 63) und 7,7 bzw. 9,3 % bei BZK (Tabelle 64) attributables Risiko ermittelt werden. Dabei ist zu beachten, dass die Schätzung des attributablen Risikos durch UV-Expositionen dadurch grundsätzlich limitiert ist, dass keine nicht-exponierte Referenzgruppe existiert. Für die außerberufliche UV-Exposition wurden keine attributablen Risiken berechnet. Dies begründet sich damit, dass die bisher ermittelten Effektschätzer nicht signifikant waren und somit die zuverlässige Ableitung eines attributablen Risikos nicht möglich ist.

Die Einnahme von Immunsuppressiva liefert ein populationsbezogenes attributables Risiko von 8,9 % für PEK/AK III/MB. Für BZK lässt sich ein derartiger Schätzer nicht angeben, da in diesem Fall kein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko nachgewiesen werden konnte (Tabelle 64).

In Tabelle 63 und Tabelle 64 sind die berechneten Risiken nebst zugehöriger 95 %-Konfidenzintervalle

für die Fall-Kontroll-Studien A und B zusammengefasst.

Tabelle 63: Fall-Kontroll-Studie A: Bevölkerungsbezogenes attributables Risiko

Effekt- schätzer Odds Ratio**	95 %- Konfidenzintervall		Prävalenz p_0 in der Popu- lation	attributables Risiko [%]	95 %- Konfidenzintervall	
	untere Grenze	obere Grenze			untere Grenze	obere Grenze
Berufliche UV-Exposition nach Wittlich: Verdacht auf berufliche Verursachung*						
1,44	1,02	2,04	0,16	6,57	0,32	14,25
Berufliche UV-Exposition nach Wittlich: Hohe berufliche Exposition ($\geq 90.$ Perzentil)						
2,06	1,30	3,26	0,10	9,56	2,90	18,39
Derzeitige Einnahme von Immunsuppressiva						
2,21	1,37	3,45	0,08	8,90	2,90	16,51

* berufliche Exposition $\geq 40\%$ der privaten Exposition

** adjustiert nach Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 64: Fall-Kontroll-Studie B: Bevölkerungsbezogenes attributables Risiko

Effekt- schätzer Odds Ratio**	95 %- Konfidenzintervall		Prävalenz p_0 in der Popu- lation	attributables Risiko [%]	95 %- Konfidenzintervall	
	untere Grenze	obere Grenze			untere Grenze	obere Grenze
Berufliche UV-Exposition nach Wittlich: Verdacht auf berufliche Verursachung*						
1,59	1,12	2,25	0,14	7,72	1,67	15,05
Berufliche UV-Exposition nach Wittlich: Hohe berufliche Exposition ($\geq 90.$ Perzentil)						
1,96	1,30	2,95	0,11	9,28	3,10	17,21
Derzeitige Einnahme von Immunsuppressiva						
1,32	0,82	2,12	0,07	-	-	-

* berufliche Exposition $\geq 40\%$ der privaten Exposition

** adjustiert nach Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

9.5 Überprüfung der Validität, Reliabilität und Praktikabilität der eingesetzten Messinstrumente

Hypothese 4:

Die im Forschungsprojekt FB 170 entwickelten Instrumente zur Quantifizierung der Lichtschädigung sowie der individuellen beruflichen und außerberuflichen UV-Exposition erweisen sich auch in der Feldstudie (Fall-Kontroll-Studie) unter Nutzung von nicht an der Instrumentenentwicklung beteiligten Untersuchern als valide, reliabel und praktikabel.

Die Validität der in FB 170 entwickelten Instrumente zur Bewertung der Lichtschädigung der Haut wird anhand der unter 9.5.1 und 9.5.2 beschriebenen Hypothesen 4a und 4b überprüft.

9.5.1 UV-Exposition und Lichtschaden/Hautalterung

Hypothese 4a:

„Personen mit einer hohen UV-Exposition (90. bis 100. Perzentil) weisen im Vergleich zu Personen mit einer durchschnittlichen UV-Exposition (40. bis 60. Perzentil) eine höhere Lichtschädigung der Haut auf.“

Im Folgenden wird der Zusammenhang von UV-Exposition und Bewertung durch Photographic Guide sowie von UV-Exposition und Lichtschadenskalen bzw. Skala zur Bewertung der Hautalterung für die kumulative UV-Gesamtexposition untersucht. Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit der Probanden soll herausgefunden werden, ob die eingesetzten Instrumente valide sind. Deshalb sind in den nachfolgend beschriebenen Untersuchungen die drei ursprünglichen Studiengruppen zusammengeführt worden (n = 2.361 Personen insgesamt). Für den Vergleich hoch Exponierter mit Personen, die eine niedrige (< 20. Perzentil) bzw. mittlere (40. bis 60. Perzentil) UV-Gesamtexposition aufweisen, wurden zunächst die Perzentile der Verteilung ermittelt (Tabelle 65).

Tabelle 65: Alle Probanden (Patient/innen und Kontrollen): Perzentile der Verteilung der UV- Gesamtexposition (SED)

	Perzentile			
	20	40	60	90
UV-Exposition gesamt	9.121,1	10.917,1	12.961,7	18.788,1

Die Ergebnisse der Analysen werden hier für die am häufigsten vorkommende Tumorlokalisation Gesicht gezeigt. Zu den anderen Körperarealen, die beim Photographic Guide bzw. den Lichtschadenskalen eine Rolle spielen, finden sich Tabellen im Anhang als Anlage 28 (Photographic Guide) und Anlage 29 (Lichtschadenskalen).

Tabelle 66 zeigt, dass Personen mit hoher UV-Gesamtexposition eine höhere Bewertung der extrinsischen Lichtschädigung mittels Photographic Guide für die Lokalisation Gesicht erhalten haben als Personen mit mittlerer (40. bis 60. Perzentil) und diese wiederum als Personen mit niedriger (< 20. Perzentil) UV-Exposition. Die ermittelten Gruppenunterschiede zwischen der hoch exponierten und den beiden geringer exponierten Gruppen sind signifikant. Bei den durchgeführten Analysen wurde nach Erkrankungsalter (linear und quadratisch), Geschlecht und Hauttyp adjustiert.

Tabelle 66: Alle Probanden (Patient/innen (F) und Kontrollen (K)): Gesamte UV-Exposition und Bewertung mit Photographic Guide: Gesicht

	Anzahl		Bewertung Photographic Guide		
	F	K	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert*
Geringe Gesamtexposition (< 20. Perzentil)	242	230	2,73	1,14	0,018
Mittlere Gesamtexposition (40.-< 60. Perzentil)	278	194	3,60	0,98	0,028
Hohe Gesamtexposition (≥ 90. Perzentil)	158	78	3,86	0,82	

* adjustiert für Alter, Geschlecht und Hauttyp; p-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit hochexponierter Gruppe

Tabelle 67: Alle Probanden (Patient/innen und Kontrollen): Gesamte UV-Exposition und Lichtschaden: Gesicht

	Anzahl		Lichtschaden (Skala)		
	F	K	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert*
Geringe Gesamtexposition (< 20. Perzentil)	242	230	2,47	1,06	< 0,001
Mittlere Gesamtexposition (40.-< 60. Perzentil)	278	194	3,31	0,95	0,003
Hohe Gesamtexposition (≥ 90. Perzentil)	158	78	3,65	0,90	

* adjustiert für Alter, Geschlecht und Hauttyp; p-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit hochexponierter Gruppe

Tabelle 68: Alle Probanden (Patient/innen und Kontrollen): Gesamte UV-Exposition und Hautalterung

	Anzahl		Hautalterung (Skala)		
	F	K	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert*
Geringe Gesamtexposition (< 20. Perzentil)	242	230	4,47	1,41	0,001
Mittlere Gesamtexposition (40.-< 60. Perzentil)	278	194	4,99	1,40	0,010
Hohe Gesamtexposition (≥ 90. Perzentil)	158	78	5,34	1,57	

* adjustiert für Alter, Geschlecht und Hauttyp; p-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit hochexponierter Gruppe

In Tabelle 67 und Tabelle 68 sind Ergebnisse der Untersuchung von Lichtschädigung im Gesicht und genereller Hautalterung wieder für alle untersuchten Studienteilnehmer/innen dargestellt. Je höher die Gesamtexposition gegenüber UV-Strahlung ausfällt, umso höher ist der ermittelte Lichtschaden im Gesicht. Unterschiede zwischen den Gruppen mit geringer und mittlerer Exposition gegenüber der Gruppe der Hochexponierten sind jeweils signifikant. Für die Bewertung der Hautalterung können diese Sachverhalte ebenso bestätigt werden.

Damit kann Hypothese 4a in Bezug auf die Richtung des Zusammenhangs insgesamt als zutreffend eingeschätzt werden.

9.5.2 Lichtschaden/Hautalterung und Erkrankungsrisiko

Hypothese 4b:

„Personen mit einer höheren extrinsischen Lichtschädigung der Haut haben ein höheres Risiko, an Hautkrebs zu erkranken.“

Die Körperareale mit der höchsten Lichtschädigung der Haut (Lichtschadenskalen) sind für beide Fall-Kontroll-Studien Gesicht, Hals/Nacken, Handrücken, Unterarm-Streckseite, Dekolletee und Rücken (vgl. Abschnitt 9.2.2).

Mittels binärer logistischer Regression wurde untersucht, ob ein höherer Wert der Lichtschädigung mit einem höheren Risiko, an einem der betrachteten Hauttumore zu erkranken, assoziiert ist. Tabelle 69 fasst dies für PEK/AK III/MB zusammen. Es zeigt sich für jede Lokalisation der Zusammenhang von Lichtschädigung und Erkrankungsrisiko. Analog zeigt Tabelle 70, dass höhere Lichtschädigungen auch mit höheren Risiken für das Auftreten von Basalzellkarzinomen assoziiert sind.

Tabelle 69: Fall-Kontroll-Studie A: Lichtschaden und Risiko für PEK/AK III/MB

Lokalisation	OR*	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
Gesicht	1,98	1,68-2,32	< 0,001
Hals/Nacken	1,43	1,27-1,61	< 0,001
Handrücken	2,03	1,72-2,38	< 0,001
Unterarm-Streckseite	1,74	1,51-2,00	< 0,001
Dekolletee	1,41	1,24-1,60	< 0,001
Rücken	1,19	1,08-1,33	0,001

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 70: Fall-Kontroll-Studie B: Lichtschaden und Risiko für BZK

Lokalisation	OR*	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
Gesicht	1,47	1,28-1,68	< 0,001
Hals/Nacken	1,34	1,19-1,51	< 0,001
Handrücken	1,56	1,36-1,79	< 0,001
Unterarm-Streckseite	1,60	1,40-1,83	< 0,001
Dekolletee	1,34	1,19-1,50	< 0,001
Rücken	1,27	1,14-1,40	< 0,001

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 71: Fall-Kontroll-Studie A: Hautalterung und Risiko für PEK/AK III/MB

	OR*	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
Hautalterung (Skala)	1,21	1,11-1,33	< 0,001
Hautalterung (gruppiert)			
weniger stark gealtert	-	-	-
altersentsprechend	1,90	1,32-2,73	0,001
stärker gealtert	2,30	1,50-3,53	< 0,001

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 72: Fall-Kontroll-Studie B: Hautalterung und Risiko für BZK

	OR*	95 %-Konfidenz-intervall	p-Wert
Hautalterung (Skala)	1,14	1,05-1,24	0,001
Hautalterung (gruppiert)			
weniger stark gealtert	-	-	-
altersentsprechend	1,38	1,00-1,89	0,048
stärker gealtert	1,85	1,25-2,72	0,002

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Eine höher bewertete Hautalterung (Skala zur Hautalterung) ist grundsätzlich mit einem höheren Risiko für Hautkrebs verbunden. Dies gilt für beide Tumorentitäten (Tabelle 71 und Tabelle 72). Bei der Fall-Kontroll-Studie A ist bereits eine altersentsprechende Hautalterung gegenüber der weniger als alterstypisch ausfallenden Hautalterung mit einem signifikant erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden (Tabelle 71), für eine stärkere als die altersentsprechende Hautalterung trifft dies erst recht zu. Für die Fall-Kontroll-Studie B lässt sich dies ebenfalls feststellen (Tabelle 72).

9.5.3 Validierung der Erhebungsinstrumente

a. Reliabilität der Lichtschadeninstrumente

Zur Überprüfung der Reliabilität der Instrumente A aus FB 170 (Photographic Guide, Lichtschadenskalen und Skala zur Hautalterung) wurden im Rahmen der eingebetteten Validierungsstudie insgesamt 364 Studienteilnehmer/innen durch einen unabhängigen zweiten Studienarzt/-ärztin untersucht und teilweise befragt. Die Zweitbegutachtung erfolgte gegenüber den Ergebnissen der Erstuntersuchung verblindet. Zur Bewertung der Übereinstimmung wurden sowohl Cohens Kappa als auch – sofern das Skalenniveau dies zuließ – Interrater-Korrelationen (Spearman) berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 73 (Cohens Kappa) und Tabelle 74 (Interrater-Korrelationen) zusammengefasst. Für die allgemeinen anamnestischen Merkmale der Studienteilnehmer/innen ließ sich eine gute bis sehr gute Übereinstimmung erreichen. Bei sehr guten und signifikanten Werten der Interrater-Korrelation fiel Cohens Kappa bei den gleichen Parametern dagegen eher mittelmäßig bis schwach aus.

Tabelle 73: Validierungsstudie: Cohens Kappa für ausgewählte Parameter (n = 364)

Parameter	Cohens Kappa	Bewertung
Allgemeine Anamnese		
Augenfarbe	0,81	sehr gut
Haarfarbe	0,85	sehr gut
Hauttyp	0,66	gut
Alopezie-Stadium	0,67	gut
Bewertung der extrinsischen Lichtschädigung (Lichtschaden-Skala)		
Capillitium	0,45	mittelmäßig
Gesicht	0,27	schwach
Hals/Nacken	0,23	schwach
Handrücken	0,26	schwach
Unterarm-Streckseite	0,20	schwach
Oberarm-Streckseite	0,19	schwach
Oberarm-Innenseite	0,19	schwach
Dekolletee	0,26	schwach
Bauch	0,23	schwach
Rücken	0,23	schwach
Gesäß	0,16	schwach
Untere Extremitäten	0,22	schwach
Bewertung durch Photographic Guide (Skala)		
Gesicht	0,38	schwach
Nacken	0,38	schwach
Handrücken	0,43	mittelmäßig
Unterarm	0,37	schwach
Oberarm-Innenseite	0,35	schwach
Rücken	0,34	schwach
Skala Hautalterung		
Hautalterung	0,20	schwach

Eine besonders hohe Interrater-Korrelation wurde bei den Erfassungsinstrumenten zur beruflichen und außerberuflichen UV-Exposition erzielt. Hierfür waren kumulative Expositionswerte in SED für die in beiden Studien (Haupt- und Validierungsstudie) parallel für die jeweilige Person erfragten Lebensjahre (bei der Validierungsstudie war nur jeweils eine berufliche und außerberufliche Lebensperiode zu erfassen) berechnet worden (Tabelle 74).

Tabelle 74: Validierungsstudie: Interrater-Korrelation (n = 364)

Parameter	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Bewertung der extrinsischen Lichtschädigung (Lichtschaden-Skala): Spearman		
Capillitium	0,87	< 0,001
Gesicht	0,76	< 0,001
Hals/Nacken	0,66	< 0,001
Handrücken	0,75	< 0,001
Unterarm-Streckseite	0,69	< 0,001
Oberarm-Streckseite	0,58	< 0,001
Oberarm-Innenseite	0,46	< 0,001
Dekolletee	0,72	< 0,001
Bauch	0,52	< 0,001
Rücken	0,70	< 0,001
Gesäß	0,36	< 0,001
Untere Extremitäten	0,57	< 0,001
Bewertung durch Photographic Guide (Skala): Spearman		
Gesicht	0,55	< 0,001
Nacken	0,55	< 0,001
Handrücken	0,70	< 0,001
Unterarm	0,60	< 0,001
Oberarm-Innenseite	0,71	< 0,001
Rücken	0,66	< 0,001
Skala Hautalterung: Spearman		
Hautalterung	0,44	< 0,001
Ermittelte UV-Expositionswerte: Pearson		
Berufliche UV-Exposition (Erlanger Anamneseauxilium)	0,95	< 0,001
Außerberufliche UV-Exposition: Freizeit	0,92	< 0,001
Außerberufliche UV-Exposition: Ur- laub	0,92	< 0,001
Außerberufliche UV-Exposition: Pri- vat	0,95	< 0,001

Zur Veranschaulichung der Übereinstimmung wurden des Weiteren Bland-Altman-Plots angefertigt. Diese sind in Anlage 30 im Anhang einzusehen. Diese verdeutlichen, dass die Mehrheit der Bewertungen nur um ein bis zwei Punkte voneinander abweicht. Dies gilt jeweils für den gesamten Wer-

tebereich von 0 bis 5 bzw. 0 bis 10 bei der Hautalterung. Es konnten keine systematischen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Haupt- und der Validierungsstudie ermittelt werden. Somit sind bezüglich der Reproduzierbarkeit von Untersuchungsergebnissen insgesamt gute Resultate erzielt worden.

b. Validierung außerberufliche Exposition

Die Überprüfung des Zusammenhangs von außerberuflicher UV-Exposition und Lichtschaden wurde für die sechs am stärksten betroffenen Körperareale (vgl. Anlagen 15 und 19) durchgeführt. Höhere Expositionswerte sollten mit höheren Lichtschädigungen der Haut einhergehen.

Tabelle 75: Alle Probanden (n =2.361): Validierung der außerberuflichen UV-Exposition: Lichtschaden in Abhängigkeit von der außerberuflichen UV-Strahlungsdosis

Modell-Parameter	Effektschätzer Beta*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Lichtschaden (Gesicht) und außerberufliche UV-Strahlungsdosis (in 1.000 SED)				
Außerberufliche UV-Exposition	0,05	0,03	0,06	< 0,001
Lichtschaden (Hals/Nacken) und außerberufliche UV-Strahlungsdosis (in 1.000 SED)				
Außerberufliche UV-Exposition	0,07	0,05	0,09	< 0,001
Lichtschaden (Handrücken) und außerberufliche UV-Strahlungsdosis (in 1.000 SED)				
Außerberufliche UV-Exposition	0,06	0,04	0,07	< 0,001
Lichtschaden (Unterarm-Streckseite) und außerberufliche UV-Strahlungsdosis (in 1.000 SED)				
Außerberufliche UV-Exposition	0,05	0,04	0,07	< 0,001
Lichtschaden (Dekolletee) und außerberufliche UV-Strahlungsdosis (in 1.000 SED)				
Außerberufliche UV-Exposition	0,08	0,06	0,09	< 0,001
Lichtschaden (Rücken) und außerberufliche UV-Strahlungsdosis (in 1.000 SED)				
Außerberufliche UV-Exposition	0,08	0,06	0,10	< 0,001

* adjustiert für Alter, Geschlecht, Hauttyp und berufliche UV-Exposition

Dieser Sachverhalt ist erfüllt, wenn in der multiplen linearen Regressionsanalyse der Effektschätzer Beta für die UV-Exposition positiv ausfällt. In allen Analysen wurde für Erkrankungsalter, Geschlecht, Hauttyp und berufliche UV-Exposition adjustiert.

Tabelle 75 zeigt die adjustierten Effektschätzer für die einzelnen zu betrachtenden Körperareale für

alle Studienteilnehmer/innen. Es wird deutlich, dass eine höhere UV-Exposition in jedem Fall mit einer höheren Lichtschädigung der Haut positiv assoziiert ist. Es kann somit unterstellt werden, dass das eingesetzte Instrument zur Erfassung der außerberuflichen UV-Exposition valide ist.

c. Validierung berufliche Exposition

Bei der Erfassung der beruflichen UV-Exposition gilt das am IFA entwickelte Erfassungssystem, das die erhobenen Daten anhand der Wittlich'schen Formel zu kumulativen Dosiswerten zusammenführt, als der Goldstandard. Ziel des Projektes FB 181 war es herauszufinden, inwieweit mit dem im Rahmen von FB 170 als Instrument B (Erlanger UV-Anamnesetool) entwickelten vereinfachten Erfassungssystem vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können. Ein systematischer Unterschied zwischen beiden Ermittlungssystemen ist die Referenzdosis für ganztägig outdoor Beschäftigte. Diese liegt bei 300 (Erfassungssystem des IFA) bzw. 170 SED/Jahr (Erlanger UV-Anamnesetool). Bei ansonsten gleicher Berechnungsvorschrift (dies ist mit geringeren Abweichungen im Wesentlichen der Fall, vgl. die Abschnitte 8.3.3 und 8.3.5) sollten die Erfassungssysteme durch einen Faktor 300/170 ineinander überführbar sein. Unterschiede in der resultierenden kumulativen beruflichen UV-Exposition begründen sich damit insbesondere durch die unterschiedlichen Interviewer in Teil 1 (Studienarzt/-ärztin, Erlanger UV-Anamnesetool) und Teil 2 (UVT, Erfassungssystem des IFA) der FB 181- Sprechstunde.

Tabelle 76: Validierungsstudie: Korrelation der Messinstrumente für die berufliche UV-Exposition

Fallgruppe	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Alle Datensätze		
PEK/AK III/MB (n = 626)	0,82	< 0,001
BZK (n = 739)	0,76	< 0,001
Kontrollen (n = 996)	0,74	< 0,001
Gesamt (adjustiert nach Fallgruppen)	0,78	< 0,001
Nur Datensätze mit beruflicher Exposition > 0 (bei beiden Instrumenten)		
PEK/AK III/MB (n = 385)	0,77	< 0,001
BZK (n = 409)	0,71	< 0,001
Kontrollen (n = 555)	0,73	< 0,001

In Tabelle 76 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zu den eingesetzten Messinstrumenten

zusammengefasst. Werden alle vorhandenen Datensätze betrachtet, so ergibt sich die mit 0,82 höchste Korrelation bei Patient/innen mit PEK/AK III/MB. Für Studienteilnehmer/innen, bei denen überhaupt eine von Null verschiedene berufliche UV-Exposition vorlag, liegen die Korrelationen in den verschiedenen Studiengruppen insgesamt niedriger. Tabelle 77 verdeutlicht, dass von den Studienärzt/innen häufiger als von den UVTn eine vorhandene berufliche UV-Exposition nicht mit erfasst wurde.

Tabelle 77: Validierungsstudie: Bewertung der beruflichen UV-Exposition als vorhanden/nicht vorhanden durch Studienärzt/innen und UVTn

Fallgruppe	Studienarzt/-ärztin		UVT		Übereinstimmung
	Expo = 0 [%]	Expo > 0 [%]	Expo = 0 [%]	Expo > 0 [%]	
PEK/AK III/MB	47,3	52,7	38,5	61,5	84 %
BZK	54,8	45,2	44,7	55,3	81 %
Kontrollen	57,9	42,1	44,3	55,7	79 %
Gesamt	54,1	45,9	42,9	57,1	81 %

9.5.4 Praktikabilität der eingesetzten Messinstrumente

Zur Bewertung der Praktikabilität der eingesetzten Messinstrumente zur klinischen Untersuchung (inklusive Anamnese) und zur Erfassung der beruflichen und außerberuflichen UV-Exposition im Rahmen von Teil 1 der FB 181-Sprechstunde wurden zunächst die Untersuchungsdauern untersucht (Tabelle 78). Für jede der einbezogenen Studiengruppen lag der durchschnittliche Zeitbedarf für die klinische Untersuchung bei knapp 20 Minuten, als Höchstwert wurden 90 Minuten angegeben. Die Interviews zur UV-Exposition dauerten je nach Gruppe durchschnittlich 46 bis 50 Minuten, als Höchstdauer wurden hierfür zwei Stunden angegeben. Mit durchschnittlich einer Stunde und zehn Minuten Dauer (Abbildung 87) erscheint die Datenerfassung somit insgesamt praktikabel.

Tabelle 78: Praktikabilität der eingesetzten Messinstrumente: Untersuchungsdauern in Minuten, Verteilungsparameter

Studiengruppe	Anzahl der Angaben	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Dauer der klinischen Untersuchung					
PEK/AK III/MB	626	19,2	10,4	5	90
BZK	739	19,8	10,8	5	90
Kontrollen	995	19,2	10,5	5	90
Gesamt	2.360	19,4	10,6	5	90
Dauer des Interviews zur UV-Exposition					
PEK/AK III/MB	625	49,6	16,2	10	120
BZK	737	48,6	15,6	10	120
Kontrollen	995	45,8	15,1	5	120
Gesamt	2.357	47,7	15,6	5	120

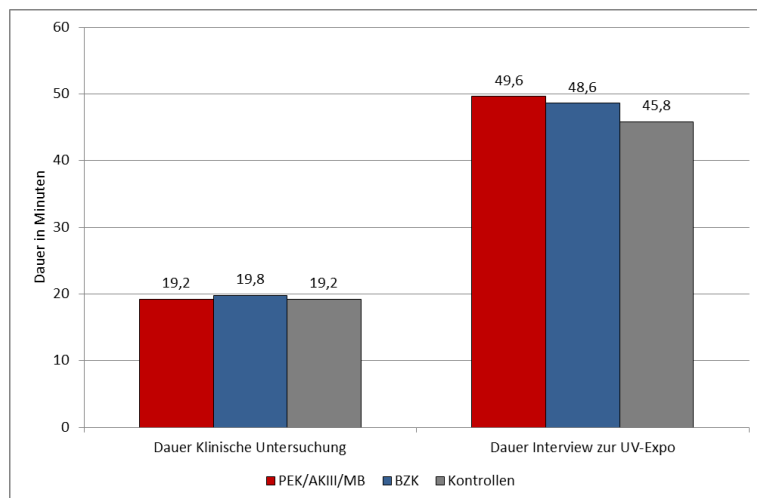


Abbildung 87: Praktikabilität der eingesetzten Messinstrumente (n = 2.360 bzw. 2.357 Bewertungen): Durchschnittliche Dauer (Minuten)

Die Studienärzt/innen wurden nach Abschluss der Rekrutierung zusätzlich anhand eines Fragebogens um ihre Einschätzung zur Praktikabilität der Erfassungsinstrumente zur beruflichen und außerberuflichen UV-Exposition gebeten. Es waren 5-stufige, semantisch untersetzte Likertskalen vorgegeben. Insgesamt bewerteten 14 Studienärzt/innen (Haupt- und Validierungsstudie) die Instrumente. Abbil-

Abbildung 88 zeigt die durchschnittlichen Bewertungen. Sie liegen im mittleren Bereich der 5-stufigen Skalen. Aus Abbildung 89 geht hervor, dass die Hälfte der Befragten das Erlanger Anamneseauxilium zur beruflichen UV-Exposition für praktikabel hält. Als deutlich weniger praktikabel wird das Erfassungssystem zur außerberuflichen UV-Exposition eingeschätzt. Insgesamt ist jedoch nur etwa ein Drittel der Befragten mit den Instrumenten unzufrieden.

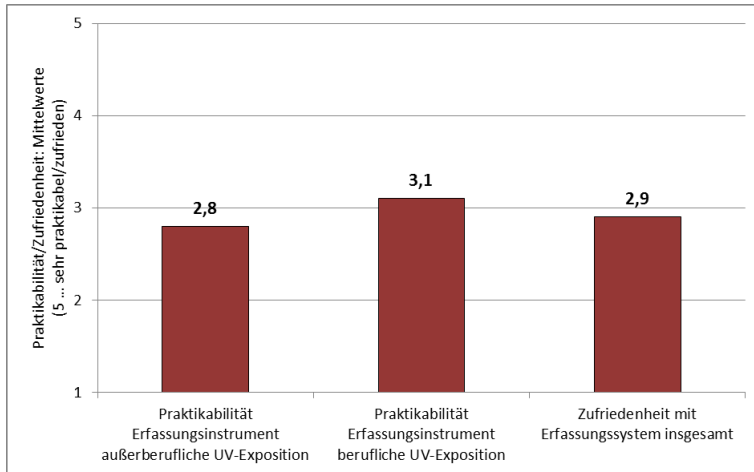


Abbildung 88: Praktikabilität der eingesetzten Messinstrumente und Zufriedenheit: Bewertung durch die Studienärzt/innen (n = 14): Mittelwerte

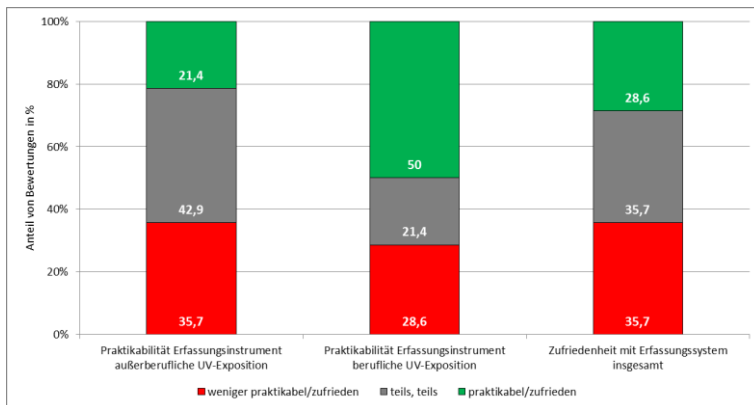


Abbildung 89: Praktikabilität der eingesetzten Messinstrumente und Zufriedenheit: Bewertung durch die Studienärzt/innen (n = 14): Anteil von Bewertungen

9.5.5 Ergebnisse der Messkampagne der DGUV

Während der Messkampagne in den Jahren 2014 und 2015 wurden insgesamt etwa 65.000 einzelne Messtage (insgesamt etwa 2,3 Milliarden Datensätze) generiert und in die Datenbank eingelesen. Unter Berücksichtigung von Wochenend- und Urlaubstagen sowie Krankheitstagen einzelner Proband/innen wurde eine gesamte Quote von etwa 60 % direkt verwertbarer Messtage erreicht. Diese Quote beinhaltet keine Tage, an denen Proband/innen ausschließlich im Innenraum tätig gewesen sind und das Dosimeter daher nicht getragen haben. Diese gingen in die Berechnung der Quote als „nicht gemessen“ ein. Beim Studium der Probandeneintragen in den Tagebüchern oder Meldungen per Tablet fiel auf, dass insbesondere im Jahr 2015 bei vielen Proband/innen keine Eintragungen zu Urlauben gemacht worden waren. Diese gingen in die Statistik ebenfalls als nicht gemessen ein.

a. Auswerteschritte

Die Auswertung und das Verfahren werden in einem gesonderten Bericht ausführlich beschrieben. Der Workflow für die Auswertung der Messwerte hinsichtlich der Belange des FB 181 ist in Abbildung 90 beschrieben.

Arbeitsprozess im Strang „Messungen mit GENESIS-UV“:

1. Jeder Messwert wurde hinsichtlich Ortsabhängigkeit und Zeitabhängigkeit des Sonnenspektrums rekali­briert. Die Messwerte von Beschleunigungs- und Magnetfeldsensor wurden gemäß der gerätespezifischen Laborkalibrierung rekali­briert.
2. Für jede Probandin/jeden Probanden wurden die Bestrahlungen als Funktion der Zeit geplottet, ebenso und grafisch parallel die Beträge der Beschleunigungsvektoren. Eine Unbeweglichkeit des Dosimeters beispielsweise durch unbewegtes Liegen in der Sonne war somit leicht zu erkennen, da der Betrag des Beschleunigungsvektors gleich 1 war.
3. Jeder Messtag wurde per Inaugenscheinnahme qualitativ beurteilt und entsprechend in eine von vier Klassen eingeteilt: „1“ – Messwert ist zur direkten Auswertung geeignet; „2“ – Messwert ist unbrauchbar; „3“ – es hat keine Messung stattgefunden; „4“ – Messwert bedarf der genaueren Analyse vor Weiterverwendung“. Als Ergebnis lag ein bereinigter Datensatz vor, der die Tagesbestrahlungen für die Messwerte zur direkten Verwendung beinhaltetete.
4. Durch die Einführung des „GENESIS-CODE“ waren die Unfallversicherungsträger (UV-Träger) in der Lage, eigene, auf die solare Exposition bezogene Beschreibungen und Definitionen der Berufsgruppen zu erstellen. Der GENESIS-CODE ist dabei mehrschichtig und zerlegt Berufsgruppen in Tätigkeitsgruppen und weiter in Teiltätigkeiten. Für die Auswertung hinsichtlich FB 181 wurde die Ebene der Berufsgruppen nach OMEGA gewählt.
5. Die Proband/innen wurden hinsichtlich der Berufsgruppen neu gruppiert. Die dazugehörigen Tagesmesswerte der Bestrahlung konnten daraufhin monatsweise extrahiert werden, um einen monatsabhängigen Tagesmittelwert der Bestrahlung berechnen zu können.

6. Mit Hilfe einer deskriptiven Beschreibung wurden die Messwerte monatsweise analysiert, sodass für die Auswertung hinsichtlich der Belange des FB 181 berufsgruppenweise und monatsweise Tagesexpositionswerte „Gemessen“ zur Verfügung standen.

Arbeitsprozess im Strang „Befragungen mit FB 181-Forschungssoftware“:

Jede Probandin/jeder Proband, der bei den Messkampagnen mit GENESIS-UV in den Jahren 2014 und 2015 teilgenommen hat, sollte während der Messkampagne mit der Software zur Erhebung der Berufsanamnese befragt werden, die auch im Teil 2 der FB 181-Sprechstunde eingesetzt worden ist. Durch die Berechnung der Exposition mithilfe der Formel nach Wittlich war so ein idealer Anschluss an die Expositionswerte gegeben, die in die Analyse der Dosis-Wirkungsbeziehung eingeflossen sind.

Um die Befragungsdaten zum Vergleich mit den realen Messwerten aufzubereiten, sind die folgenden Schritte durchgeführt worden:

1. Die Befragungen wurden zunächst hinsichtlich Plausibilität überprüft. Es wurden beispielsweise Dopplungen von Beschäftigungsabschnitten entfernt.
2. Die zur Berechnung der Exposition aus Befragungen verwendete Anamnesesoftware berechnet aus den angegebenen Werten einen Expositionswert anhand der Formel nach Wittlich. Um die berechneten mit den gemessenen Werten vergleichen zu können, müssen die Bezugszeiten gleich sein. Daher wurde der Berechnungsabschnitt auf den Zeitrahmen der Kampagne abgestimmt, d. h., vom 01.04.2014 bis zum 31.10.2014 und entsprechend vom 01.04.2015 bis zum 31.10.2015. Das Ergebnis war eine berechnete Gesamtbestrahlung für jeden befragten Probanden für den genannten Zeitraum.
3. In einem ersten Schritt wurde dieser Wert gemäß des in der Formel nach Wittlich verwendeten Jahreszeitenfaktors auf die betreffenden Monate zerlegt. Durch eine weitere Zerlegung auf die einzelnen Arbeitstage lagen entsprechende Tageseinzelwerte für jede Probandin/jeden Probanden vor.
4. Parallel dazu wurde die für den gesamten Zeitraum berechnete Bestrahlung unter Einbeziehung von Angaben über Fahrzeugaufenthalte neu berechnet. Dies geschah bei den Probanden, bei denen eine entsprechende Angabe den Befragungsdaten entnommen werden konnte. Eine Berücksichtigung von Fahrzeugaufhalten geschah mittels Verwendung des Schutzfaktors f_{Schutz} .
5. Wie im oberen Segment beschrieben, wurden die Proband/innen entsprechend dem GENESIS-CODE gruppiert.
6. Mit Hilfe einer deskriptiven Beschreibung wurden die berechneten Werte monatsweise analysiert, sodass für die Auswertung hinsichtlich der Belange des FB 181 berufsgruppenweise und monatsweise Tagesexpositionswerte „Berechnet“ bzw. „Berechnet FZ“ (FZ für Fahrzeug) zur Verfügung stehen.

Ein Ziel dieses Prozesses war die Validierung der Formel nach Wittlich, die zur Expositionsberechnung im Berufskrankheitenverfahren verwendet wird. Um zu ermitteln, inwiefern die Berechnung der Exposition der tatsächlich gemessenen Exposition nahe kommt, wurde die Methode der Bland-Altman-Analyse verwendet.

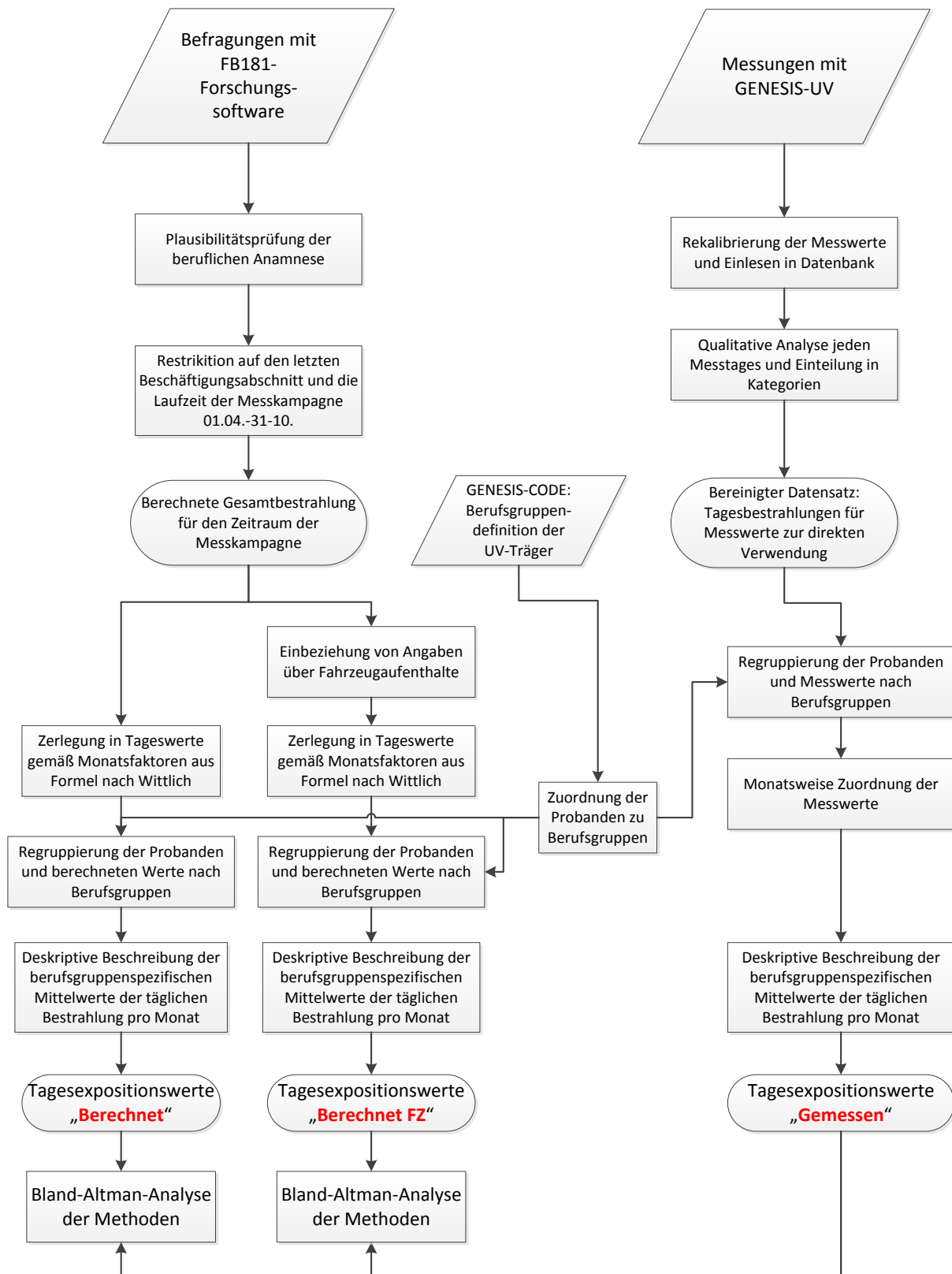


Abbildung 90: Arbeitsschritte bei der Analyse zum Vergleich der Methoden „Berechnung“ und „Messung“

b. Analyse unter spezieller Betrachtung der Berufsgruppen aus der Bauwirtschaft

Die Proband/innen aus der Zuständigkeit und Betreuung der Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG BAU) konnten in 18 Berufsgruppen eingeteilt werden, von denen 16 ausreichende Anzahlen von Messwerten enthielten, um einer Auswertung zugeführt zu werden.

Beispielgebend für die Analyse der Tagesmittelwerte sollen an dieser Stelle die Gruppe der Baumaschinenführer/Baumaschinisten (bestehend aus fünf Probanden) und die Gruppe der Maurer (bestehend aus 16 Probanden) dargestellt werden.

Abbildung 91 (links) zeigt den Boxplot (25. Perzentil; Median; 75. Perzentil) monatsweise für die gemessenen, die berechneten und die unter Berücksichtigung der schützenden Wirkung von Fahrzeugaufenthalt berechneten Werte für die Gruppe der Baumaschinenführer/Baumaschinisten. Abbildung 91 (rechts) stellt die monatsweise berechneten Tagesmittelwerte als Histogramme dar.

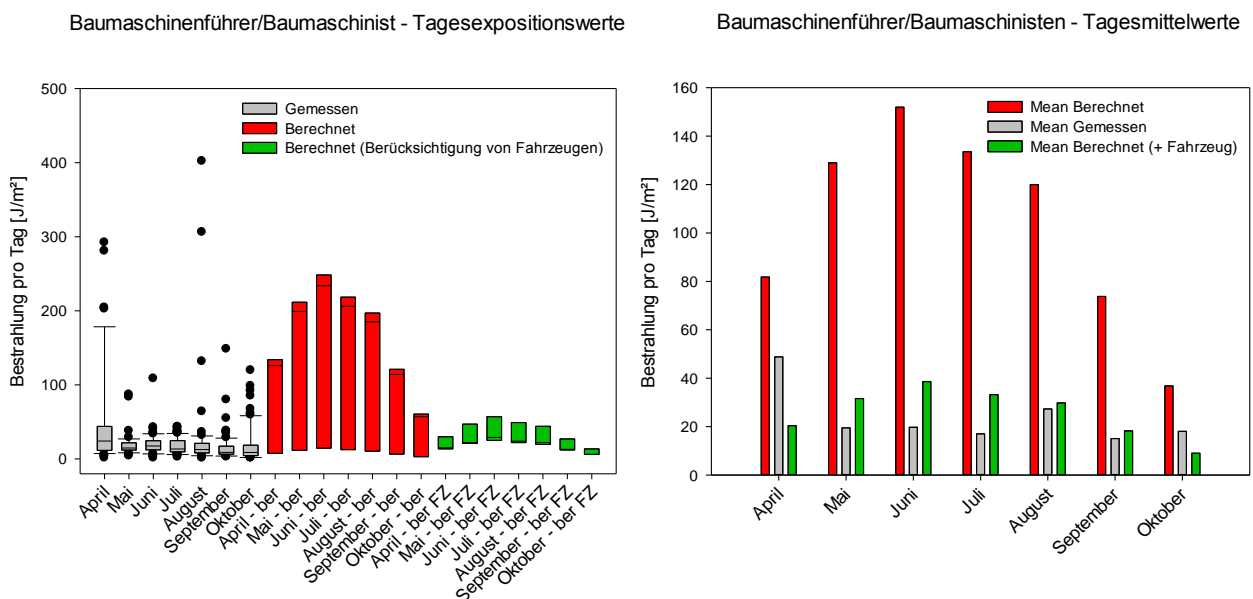


Abbildung 91: Boxplot für die Berufsgruppe der Baumaschinenführer/Baumaschinisten (links) und die Angabe der Tagesmittelwerte der Bestrahlungen (rechts). Messwerte, die nicht zwischen dem 25. und dem 75. Perzentil liegen, sind als schwarze Punkte markiert

Die gemessenen Werte zeigten mit Blick auf die gewählten Perzentile keine große Streuung. Anders stellte sich dies jedoch bei den auf Basis der Probandenangaben berechneten Werten dar, die vor der Einbeziehung der schützenden Wirkung von Fahrzeugaufenthalt eine erhebliche Streuung aufwiesen. Bezieht man diese jedoch mit ein, ergibt sich eine recht geringe Streuung innerhalb dieser Grup-

pe. Die Streuung in der Gruppe mit der Berechnung auf Basis der Probandenangaben (rote Balken in Abbildung 91) ließ sich durch unterschiedliches Verhalten der Probanden bei Befragungen erklären: Während einige Baumaschinenführer tatsächlich als „Expositionszeit“ nur die Zeit angaben, die sie außerhalb des Fahrzeugs verbracht hatten, gaben andere die gesamte Beschäftigungszeit im Freien inklusive Fahrzeugaufenthalt an. Der hohe Median zeigt, dass die Mehrheit der Befragten die gesamte Beschäftigungszeit im Freien inklusive Fahrzeugaufenthalt genannt hat. Bei Einbeziehung des realistisch abgeschätzten Fahrzeugaufenthalts in die Rechnung (grüne Balken in Abbildung 91) reduziert sich die Streuung.

Betrachtet man die Angabe zu den Mittelwerten der drei Methoden zur Expositionsbestimmung, dann bestätigt sich das entsprechende Bild: Die Mittelwerte von gemessenen und unter Berücksichtigung von Fahrzeugaufenthalten berechneten Werten stimmen relativ gut überein, wohingegen man die Exposition durch die Vernachlässigung von Fahrzeugaufenthalten deutlich überschätzen würde.

Abbildung 92 (links) zeigt den Boxplot (25. Perzentil; Median; 75. Perzentil) monatsweise für die gemessenen, die berechneten und die unter Berücksichtigung von Fahrzeugaufenthalten berechneten Werte für die Gruppe der Maurer. Abbildung 92 (rechts) stellt die monatsweise berechneten Tagesmittelwerte als Histogramme dar.

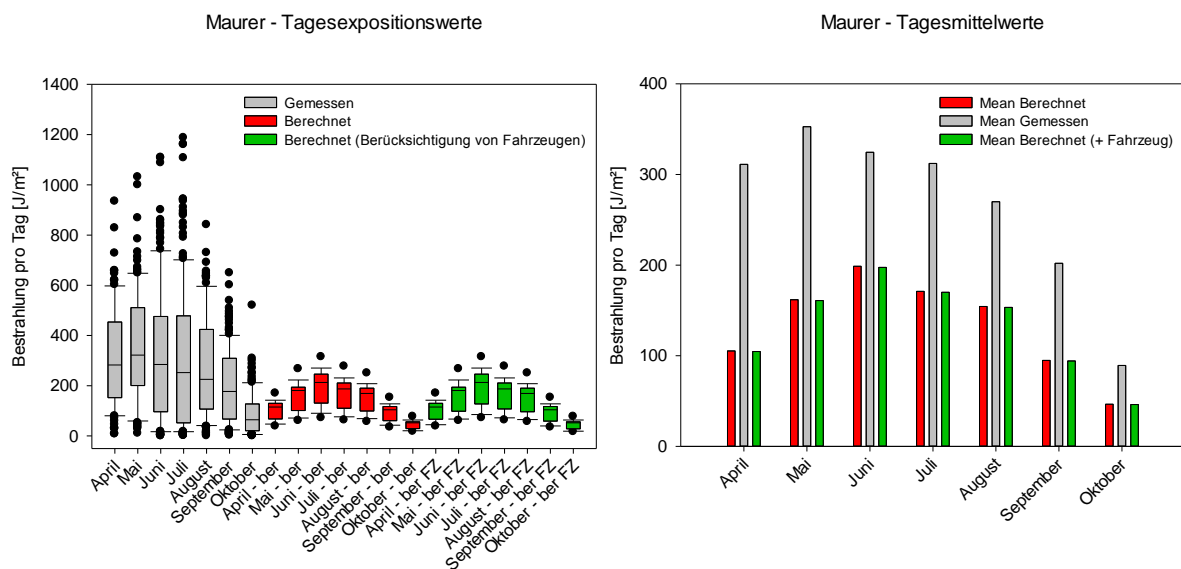


Abbildung 92: Boxplot für die Berufsgruppe der Maurer (links) und die Angabe der Tagesmittelwerte der Bestrahlungen (rechts). Messwerte, die nicht zwischen dem 25. und dem 75. Perzentil liegen, sind als schwarze Punkte markiert

Die Verteilung der gemessenen Werte war mit größerer Streuung behaftet als beim vorangegangenen Beispiel der Baumaschinenführer/Baumaschinisten. Deutliche Unterschiede traten beim Vergleich mit den berechneten Werten zu Tage, die sich auch nicht änderten, wenn die Aufenthalte in Fahrzeugen mit einbezogen wurden. Dies hängt damit zusammen, dass Maurer praktisch keine Zeit innerhalb von Fahrzeugen während der Arbeit verbringen, und damit nur sehr wenige Angaben dazu zu erwarten waren.

Aus dem Vergleich der Mittelwerte der monatsbezogenen täglichen Bestrahlungen ließ sich ablesen, dass die beiden Methoden der Berechnung praktisch keinen Unterschied aufwiesen und die gemessenen Werte unzureichend widerspiegeln. Die gemessenen Werte sind bis zu einem Faktor ~3 (April) höher.

c. Bland-Altman-Analyse

Die Bland-Altman-Analyse dient zum Vergleich zweier Messmethoden. Man kann durch ein entsprechendes Diagramm optisch beurteilen, wie hoch die Schwankungsbreite der Abweichungen der Methoden ist, ob eine Messmethode prinzipiell höher oder tiefer misst als die andere (systematische Abweichungen), oder ob die Abweichung der Methoden oder die Streuung der Abweichungen von der Höhe der Messwerte abhängig ist. Grundvoraussetzung ist jedoch, dass die zu untersuchenden Verteilungen der Normalverteilung (Gauß) gehorchen. Dies wurde mit einem Shapiro-Wilk-Test nachgewiesen.

Ziel dieser Untersuchung war es, die beiden Methoden „Gemessen“ und „Berechnet“ bzw. „Gemessen“ und „Berechnet FZ“ (bei Aufenthalten in Fahrzeugen) zu vergleichen. Dazu wurden die jeweils pro Berufsgruppe und Monat gewonnenen Tagesmittelwerte für „Gemessen“ und „Berechnet“ miteinander als Wertepaar verglichen.

Abbildung 93 (links) zeigt die grafische Darstellung der Wertepaare „Gemessen“ und „Berechnet“. Man kann einen deutlichen Zusammenhang der beiden Methoden erkennen. Eine Regression der Daten lieferte eine Gerade mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,47$, der auf eine noch gute Korrelation der beiden Methoden schließen lässt. Dies ist nicht sehr verwunderlich, sollen beide Methoden doch Aussagen über die personenbezogene Exposition machen. Zudem gingen in beide Methoden sowohl gleiche, als auch ähnliche physikalische Sachverhalte ein. Mit einem $p < 0,001$ zeigt sich das Ergebnis als hoch signifikant. Der lineare Zusammenhang zwischen den beiden Methoden wird durch eine Steigung der Regressionsgeraden von 0,53 beschrieben.

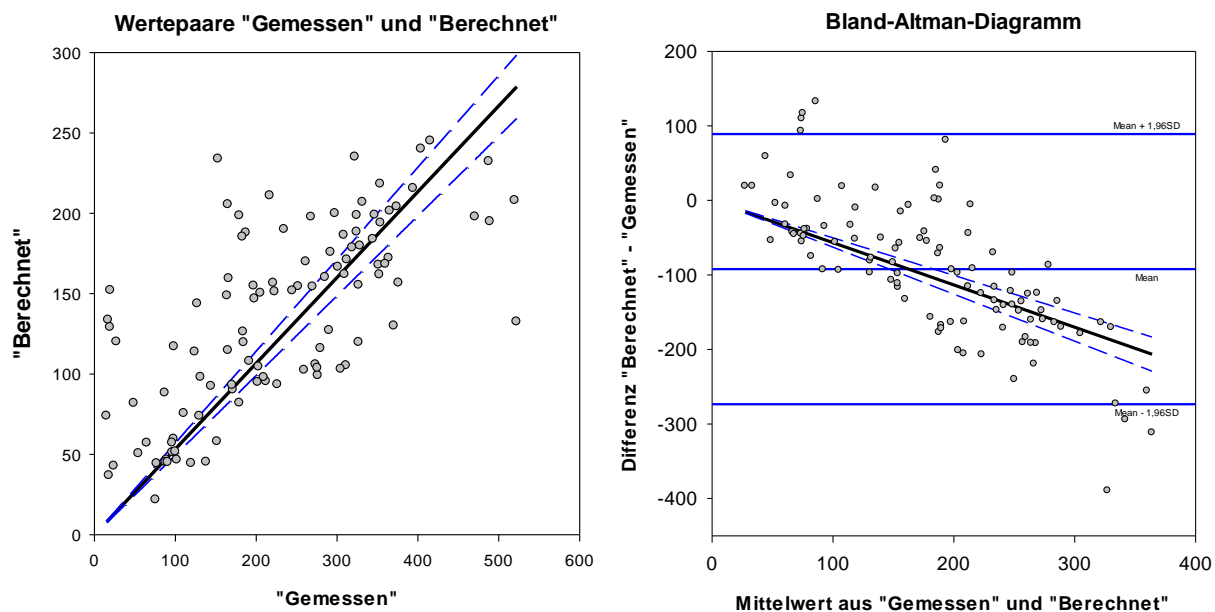


Abbildung 93: Darstellung der Wertepaare der gemessenen und berechneten Tagesmittelwerte (links) und das dazugehörige Bland-Altman-Diagramm der Differenzen aus den Wertepaaren, aufgetragen gegen die Mittelwerte der Wertepaare (rechts). Beide Graphen enthalten eine Regressionsgerade und die oberen wie unteren 95 %-Konfidenzintervalle. Im Bland-Altman-Diagramm sind zudem die 95 %-Grenzen der Übereinstimmung angegeben

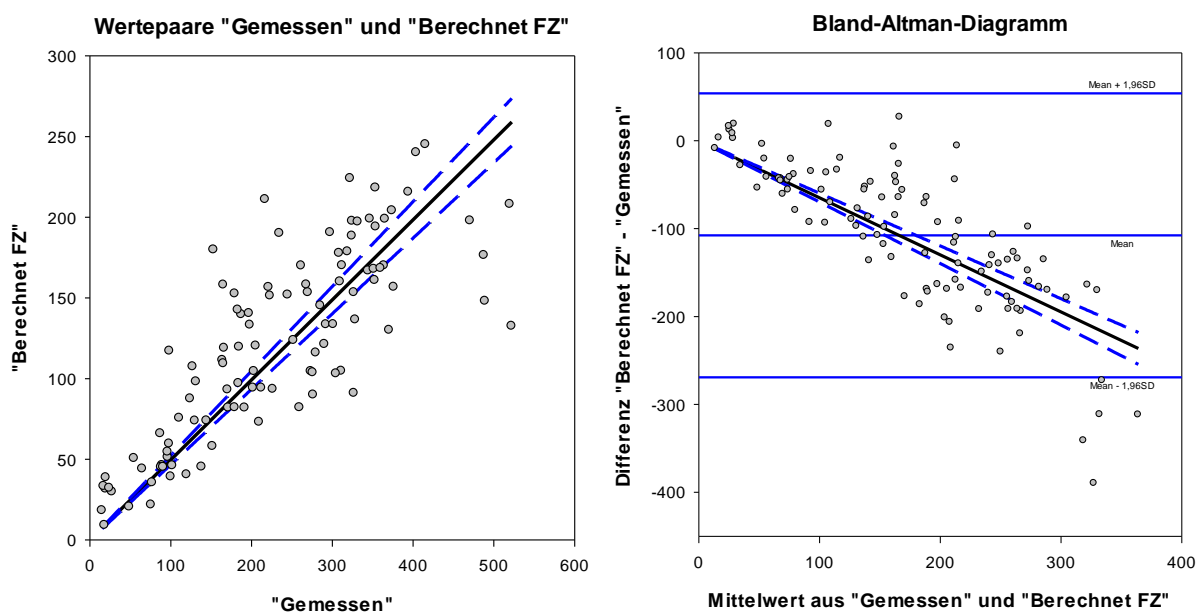


Abbildung 94: Darstellung der Wertepaare der gemessenen und berechneten (Angabe von Fahrzeugaufenthalten) Tagesmittelwerte (links) und das dazugehörige Bland-Altman-Diagramm der Differenzen aus den Wertepaaren, aufgetragen gegen die Mittelwerte der Wertepaare (rechts). Beide Graphen enthalten eine Regressionsgerade und die oberen wie unteren 95 %-Konfidenzintervalle. Im Bland-Altman-Diagramm sind zudem die 95 %-Grenzen der Übereinstimmung angegeben

Das Bland-Altman-Diagramm in Abbildung 93 (rechts) bestätigt den Zusammenhang beider Methoden. Es kann zudem abgeleitet werden, dass im Mittelwert über alle Wertepaare die berechneten Werte um etwa 92 J/m^2 (etwa 1 SED) niedriger liegen als die gemessenen Werte. Durchweg unterschätzt man durch die Berechnung der Exposition dieselbe. Aus dem Diagramm lässt sich auch ableiten, dass die Differenz der beiden Methoden umso größer wird, je größer die Werte der Methoden werden.

Abbildung 94 (links) zeigt die grafische Darstellung der Wertepaare „Gemessen“ und „Berechnet FZ“ (Angabe von Fahrzeugaufenthalten). Man kann einen deutlichen Zusammenhang der beiden Methoden erkennen. Eine Regression der Daten lieferte eine Gerade mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,77$, der auf eine sehr hohe Korrelation der beiden Methoden schließen lässt. Mit einem $p < 0,001$ zeigt sich das Ergebnis als hoch signifikant. Der lineare Zusammenhang zwischen den beiden Methoden wird durch eine Steigung der Regressionsgeraden von 0,50 beschrieben. Das Bland-Altman-Diagramm in Abbildung 94 (rechts) bestätigt den Zusammenhang beider Methoden. Es kann zudem abgeleitet werden, dass im Mittelwert über alle Wertepaare die berechneten Werte um etwa 107 J/m^2 (etwa 1 SED) niedriger liegen als die gemessenen Werte.

d. Extrapolation auf Jahreswerte

In der Literatur und der Diskussion um reale Bestrahlungswerte von Beschäftigten bei ihren Tätigkeiten im Freien werden die Bauberufe – und dabei insbesondere die Maurer – besonders hervorgehoben. Die in diesem Projekt ermittelten monatsabhängigen Tagesmittelwerte für Maurer (siehe Abbildung 92 links) konnten auf einen Jahresbestrahlungswert extrapoliert werden. Für die Monate April, Juni, September wurden dabei 20 Arbeitstage, für die Monate Mai, Juli, August, Oktober 21 Arbeitstage angesetzt (Tabelle 79).

Tabelle 79: Extrapolation der aus den Messungen bestimmter Tagesmittelwerte für die Berufsgruppe der Maurer

Maurer	April	Mai	Juni	Juli	August	September	Oktober
Tagesmittelwert [J/m^2]	311	353	325	312	270	202	89
Anzahl Tage	20	21	20	21	21	20	21
Monatssumme [J/m^2]	6.220	7.413	6.500	6.552	5.670	4.040	1.869

Aus den Monatssummen ergab sich eine Gesamtbestrahlung für den Zeitraum vom 01. April bis zum

31.10. eines Jahres von 38.264 J/m². Aus den Jahreszeitenfaktoren, die in die Formel nach Wittlich eingehen (vgl. Tabelle 16), konnte abgeleitet werden, dass damit etwa 88 % der jährlichen Bestrahlung erfasst wurden. Eine Extrapolation zu 100 % ergab eine mittlere jährliche Bestrahlung in der Berufsgruppe der Maurer von 43.481 J/m² (entspricht etwa 435 SED).

9.6 Sensitivitätsanalysen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der unter 8.7.6 beschriebenen Sensitivitätsanalysen dargelegt. Es erfolgt dabei stets eine Gegenüberstellung zu den Ergebnissen der Hauptanalyse.

a. Sensitivitätsanalyse I: saturiertes und hinreichendes Modell

Die Sensitivitätsanalyse I erfolgte für die Hauptfragestellung, den Zusammenhang von beruflicher UV-Exposition und Erkrankungsrisiko. Für die Berechnung von saturiertem und hinreichendem Modell wurden folgende Einflussgrößen berücksichtigt: Erkrankungsalter, Erkrankungsalter², Geschlecht, Hauttyp, höchster Schulabschluss, Raucherstatus, BMI, Einnahme von Immunsuppressiva, Hautkrebs in der Familie und die private UV-Exposition.

Tabelle 80: Sensitivitätsanalyse I: Fall-Kontroll-Studien A und B: Assoziation von Hauttyp und Migrationshintergrund

Hauttyp	Migrationshintergrund		Kein Migrationshintergrund		p-Wert (Chi ² -Test)
	n	%	n	%	
Fall-Kontroll-Studie A: PEK/AK III/MB					
1	3	6,0	98	8,1	
2	23	46,0	667	54,9	
3	16	32,0	425	35,0	
4-6	8	16,0	24	2,0	
					< 0,001
Fall-Kontroll-Studie B: Basalzellkarzinom					
1	2	2,4	107	6,7	
2	47	55,3	872	54,9	
3	26	30,6	581	36,6	
4-6	10	11,8	27	1,7	
					< 0,001

Wegen der engen Assoziation von Hauttyp und eigenem Migrationshintergrund (Tabelle 80) erfolgte

keine Aufnahme der Variable Migrationshintergrund in das Modell. Für die Fall-Kontroll-Studie B ergab sich zudem eine enge Assoziation von beruflicher UV-Exposition und höchstem Schulabschluss (Tabelle 81). Aus diesem Grund wurde im vollständigen Modell für die Fall-Kontroll-Studie B auf die Variable höchster Schulabschluss verzichtet. Bei der Fall-Kontroll-Studie A ist dieser Zusammenhang nicht in dieser Form gegeben. Dies sollte auf das höhere Alter der Studienteilnehmer/innen in diesem Studienteil zurückzuführen sein.

Tabelle 81: Sensitivitätsanalyse I: Fall-Kontroll-Studien A und B: Assoziation von höchster Schulbildung und beruflicher UV-Exposition (SED)

Höchster Schulabschluss	n	Mittelwert	Standardabweichung	p-Werte: ANOVA und post-hoc-Tests
Fall-Kontroll-Studie A: PEK/AK III/MB				
Hauptschule oder kein	514	3.000,1	4.392,4	0,05 zu allen anderen
Realschule	266	1.781,4	3.294,1	
Abitur	320	1.039,6	1.834,7	
Anderer	127	1.669,3	2.711,0	
ANOVA				< 0,001
Fall-Kontroll-Studie B: Basalzellkarzinom				
Hauptschule oder kein	563	2.562,4	3.894,3	0,05 zu allen anderen
Realschule	377	1.477,8	2.772,0	
Abitur	528	979,7	2.026,3	0,05 zu allen anderen
Anderer	160	1.939,8	3.205,5	
ANOVA				< 0,001

In der Sensitivitätsanalyse I ist die berufliche UV-Exposition als Einflussvariable auf das Erkrankungsrisiko kategorial. Untersucht werden soll der Unterschied zwischen mittlerer und hoher Exposition. Hinzu kommt, dass für die Schätzung des Effektes der Exposition auf das Erkrankungsrisiko für das hinreichende Modell das Verfahren der Backward Elimination vereinbart worden ist. Bei der logistischen Regression mit Backward Elimination kommen (aufgrund der eingesetzten Software) lediglich die niedrigste oder die höchste Expositions-kategorie als Referenzkategorien in Betracht. Deshalb können zur Berechnung des gewünschten Effektschätzers auch nur Personen mit mittlerer (40. bzw. 44.-< 60. Perzentil) bzw. hoher berufliche UV-Exposition (≥ 90 . Perzentil) herangezogen werden. Dies schließt aber die Verwendung der bedingten logistischen Regression (paarweiser Ausschluss von Fällen und Kontrollen) aus, weil bei diesem Vorgehen wegen der kleineren Fallzahl die Power deutlich geringer wird.

Um die Vergleichbarkeit beider Modelle zu ermöglichen, erfolgte die Berechnung des saturierten sowie des hinreichenden Modelles mittels unkonditionaler logistischer Regression.

Tabelle 82: Sensitivitätsanalyse I: Fall-Kontroll-Studie A: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition (nach Wittlich)

Modell-Parameter	F	K	Effektschätzer Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen mit mittlerer UV-Exposition (40.-< 60. Perzentil)*						
40.-< 60. Perzentil	109	144	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	85	41	2,43	1,47	4,04	0,001
Sensitivitätsanalyse I: Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen mit mittlerer UV-Exposition (40.-< 60. Perzentil) – saturiertes Modell**						
40.-< 60. Perzentil	109	144	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	85	41	2,24	1,29	3,89	0,004
Sensitivitätsanalyse I: Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen mit mittlerer UV-Exposition (40.-< 60. Perzentil) – hinreichendes Modell***						
40.-< 60. Perzentil	109	144	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	85	41	2,25	1,34	3,79	0,002

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

** Unkonditionale logistische Regression: Adjustierung für folgende Faktoren: Alter, Alter², Geschlecht, Hauttyp, höchster Schulabschluss, Raucherstatus, BMI, Einnahme von Immunsuppressiva, Hautkrebs in der Familie, private UV-Exposition

*** Unkonditionale logistische Regression: Verbleibende Variablen im Modell nach Backward Elimination: Alter, Hauttyp, Hautkrebs in der Familie, Einnahme von Immunsuppressiva, höchster Schulabschluss

In der Hauptanalyse wurden Effektschätzer angegeben, die, obwohl sich für keinen der untersuchten potenziellen Confounder ein signifikanter Einfluss auf den Zusammenhang von Exposition und Erkrankungsrisiko zeigen ließ, nach Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp adjustiert worden waren. In der Tabelle 82 ist dieser Effektschätzer für die Fall-Kontroll-Studie A (PEK/AK III/MB) nochmals aufgeführt. Gegenübergestellt wurden die ebenfalls adjustierten Effektschätzer aus vollständigem und hinreichendem Modell. Bei jeder der dargestellten Analysemethoden kann ein mehr als doppelt so hohes Erkrankungsrisiko bei hoher beruflicher UV-Exposition gegenüber mittlerer Exposition belegt werden.

Analog sind in Tabelle 83 die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse I für die Fall-Kontroll-Studie B (BZK) zusammen gefasst. Dem ursprünglichen Effektschätzer von 2,0 stehen in den beiden Modellen Ef-

Effektschätzer der Größen 1,9 (vollständiges Modell) und 2,1 (hinreichendes Modell) gegenüber. Das bedeutet, dass der Zusammenhang zwischen hoher beruflicher UV-Exposition und Erkrankungsrisiko für Basalzellkarzinom in der berechneten Größe bestehen bleibt.

Tabelle 83: Sensitivitätsanalyse I: Fall-Kontroll-Studie B: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition (nach Wittlich), ohne Adjustierung für Schulbildung

Modell-Parameter	F	K	Effektschätzer Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen mit mittlerer UV-Exposition (44.-< 60. Perzentil)*						
44.-< 60. Perzentil	124	144	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	105	62	1,97	1,21	3,23	0,007
Sensitivitätsanalyse I: Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen mit mittlerer UV-Exposition (44.-< 60. Perzentil) – saturiertes Modell**						
44.-< 60. Perzentil	124	144	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	105	62	1,93	1,26	2,99	0,002
Sensitivitätsanalyse I: Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen mit mittlerer UV-Exposition (44.-< 60. Perzentil) – hinreichendes Modell***						
44.-< 60. Perzentil	124	144	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	105	62	2,10	1,39	3,15	< 0,001

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

** Unkonditionale logistische Regression: Adjustierung für folgende Faktoren: Alter, Alter², Geschlecht, Hauttyp, Raucherstatus, BMI, Einnahme von Immunsuppressiva, Hautkrebs in der Familie, private UV-Exposition

*** Unkonditionale logistische Regression: Verbleibende Variablen im Modell nach Backward Elimination: Alter, Alter², Hauttyp, Einnahme von Immunsuppressiva

b. Sensitivitätsanalysen II bis IV: konstante jährliche außerberufliche UV-Exposition

Bei konstanter außerberuflicher UV-Exposition von 130 SED/Jahr errechnet sich die entsprechende kumulative Lebensdosis infolge privater UV-Exposition aus 130 SED * Lebensalter. Die Gesamtstrahlenexposition wird durch Addition der beruflichen UV-Exposition (die bestehen bleibt) zu diesem Wert erhalten. Für die UV-Gesamtexposition ergeben sich damit veränderte Perzentilwerte, die in Tabelle 84 für die Fall-Kontroll-Studie A angegeben sind. Es zeigte sich, dass die mit 130 SED/Jahr konstant angesetzte außerberufliche UV-Exposition niedriger als die durch Befragung der Stu-

dienteilnehmer/innen ermittelte ausfällt.

Tabelle 84: Sensitivitätsanalyse IIa: Fall-Kontroll-Studie A: Ermittlung der Perzentile (SED)

	Perzentile			
	20	40	60	90
UV-Exposition gesamt (Hauptanalyse)	9.765,0	11.644,3	13.493,4	19.612,2
UV-Exposition gesamt (Sensitivitätsanalyse IIa)	8.970,0	9.750,0	10.513,8	16.218,5

Tabelle 85: Sensitivitätsanalyse IIa: Fall-Kontroll-Studie A: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der Gesamtstrahlenexposition

Modell-Parameter	F	K	Effektschätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko und Gesamtstrahlenexposition (in Perzentilen), Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen mit mittlerer UV-Exposition (40.-< 60. Perzentil)						
40.-< 60. Perzentil	128	125	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	82	44	1,69	1,01	2,83	0,044
Sensitivitätsanalyse IIa: Erkrankungsrisiko und Gesamtstrahlenexposition (in Perzentilen), Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen mit mittlerer UV-Exposition (40.-< 60. Perzentil)						
40.-< 60. Perzentil	112	156	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	85	41	1,98	1,19	3,30	0,009

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Für die Gesamtexposition ergibt sich für hoch Exponierte gegenüber weniger Exponierten bei konstanter privater UV-Exposition ein auf 2,0 erhöhtes Risiko, an einem PEK/AK III/MB zu erkranken. Für die Hauptanalyse hatte sich eine Risikoerhöhung auf 1,7 ergeben (Tabelle 85).

Die Veränderung der Ermittlung der außerberuflichen UV-Exposition wirkt sich auf den Zusammenhang von beruflicher UV-Exposition und Erkrankungsrisiko nur dann aus, wenn hoch Exponierte über die 40 %-Regel (aus dem bisher angewandten BK-Verfahren) definiert werden. Demnach haben höher Exponierte in der Sensitivitätsanalyse ein lediglich um 25 % erhöhtes Erkrankungsrisiko für PEK/AK III/MB gegenüber geringer Exponierten. Für die Hauptanalyse konnten ca. 40 % gezeigt werden (Tabelle 86). Beide Effektschätzer sind jedoch nicht signifikant. Für die Sensitivitätsanalyse ergab sich ein leicht höherer Anteil hoch Exponierter im Vergleich zur Hauptanalyse (Tabelle 87).

Tabelle 86: Sensitivitätsanalyse IIb: Fall-Kontroll-Studie A: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition (nach Wittlich)

Modell-Parameter	F	K	Effektschätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition vs. Personen ohne UV-Exposition						
Keine berufliche UV-Exposition	243	260	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Hohe berufliche UV-Exposition**	122	80	1,37	0,93	2,01	0,112
Sensitivitätsanalyse IIb: Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition vs. Personen ohne UV-Exposition						
Keine berufliche UV-Exposition	243	260	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Hohe berufliche UV-Exposition**	143	104	1,25	0,88	1,78	0,206

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

** berufliche Exposition ≥ 40 % der privaten Exposition

Tabelle 87: Sensitivitätsanalyse IIc: Fall-Kontroll-Studie A: Veränderung der Anteile Hoch- bzw. Niedrigexponierter

	Hauptanalyse		Sensitivitätsanalyse IIc	
	n	%	n	%
Keine berufliche Exposition	503	39,8	503	39,8
Berufliche Exposition < 40 %	559	44,2	514	40,7
Berufliche Exposition ≥ 40 %	202	16,0	247	19,5

Es folgen die gleichen Überlegungen für die Fall-Kontroll-Studie B (BZK). Zunächst sind in Tabelle 88 die neuen Perzentilwerte für die UV-Gesamtexposition dargelegt. Sie liegen wiederum unter denen, die im Rahmen der FB 181-Sprechstunde ermittelt wurden.

Für die Hauptanalyse konnte kein erhöhtes Risiko für BZK bei der hoch exponierten Gruppe ermittelt werden (Tabelle 89), das der entsprechende Effektschätzer nicht signifikant ausfiel. In der Sensitivitätsanalyse konnte dagegen gezeigt werden, dass Personen mit hoher UV-Gesamtexposition ein um etwa 90 % höheres Risiko, an einem BZK zu erkranken, aufweisen, als Personen mit lediglich mittlerer UV-Exposition.

Tabelle 88: Sensitivitätsanalyse IIa: Fall-Kontroll-Studie B: Ermittlung der Perzentile (SED)

	Perzentile			
	20	40	60	90
UV-Exposition gesamt (Hauptanalyse)	8.985,0	10.632,7	12.565,7	18.006,8
UV-Exposition gesamt (Sensitivitätsanalyse IIa)	8.060,0	9.230,0	10.010,0	14.819,5

Tabelle 89: Sensitivitätsanalyse IIa: Fall-Kontroll-Studie B: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der Gesamtstrahlenexposition

Modell-Parameter	F	K	Effektschätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko und Gesamtstrahlenexposition (in Perzentilen), Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen mit mittlerer UV-Exposition (40.-< 60. Perzentil)						
40.-< 60. Perzentil	168	166	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	94	73	1,45	0,95	2,22	0,085
Sensitivitätsanalyse IIa: Erkrankungsrisiko und Gesamtstrahlenexposition (in Perzentilen), Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen mit mittlerer UV-Exposition (40.-< 60. Perzentil)						
40.-< 60. Perzentil	156	182	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	104	63	1,87	1,18	2,97	0,008

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

In der Tabelle 90 sind Ergebnisse zum Zusammenhang von beruflicher UV-Exposition und Erkrankungsrisiko für BZK dargelegt. Die Definition beruflich hoch Exponierter erfolgte wieder als Exposition im Beruf ≥ 40 % der privaten UV-Exposition. War in der Hauptanalyse unter Verwendung der ermittelten außerberuflichen UV-Exposition eine signifikante Assoziation (Effektschätzer 1,5) nachweisbar, so ging diese bei als konstant angenommener außerberuflicher Exposition verloren (Tabelle 90).

Wie bei der Fall-Kontroll-Studie A erhöht sich auch für die Fall-Kontroll-Studie B der Anteil der beruflich hoch Exponierten (Definition unter Verwendung der 40 %-Regel) durch die Fixierung der jährlichen außerberuflichen UV-Exposition auf 130 SED leicht (Tabelle 91).

Tabelle 90: Sensitivitätsanalyse IIb: Fall-Kontroll-Studie B: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition (nach Wittlich)

Modell-Parameter	F	K	Effektschätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition vs. Personen ohne UV-Exposition						
Keine berufliche UV-Exposition	371	364	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Hohe berufliche UV-Exposition**	138	99	1,50	1,03	2,17	0,035
Sensitivitätsanalyse IIb: Erkrankungsrisiko und berufliche UV-Exposition: Personen mit hoher UV-Exposition vs. Personen ohne UV-Exposition						
Keine berufliche UV-Exposition	371	364	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Hohe berufliche UV-Exposition**	167	127	1,36	0,96	1,92	0,082

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp
 ** berufliche Exposition ≥ 40 % der privaten Exposition

Tabelle 91: Sensitivitätsanalyse IIc: Fall-Kontroll-Studie B: Veränderung der Anteile Hoch- bzw. Niedrigexponierter

	Hauptanalyse		Sensitivitätsanalyse IIc	
	n	%	n	%
Keine berufliche Exposition	735	44,0	735	44,0
Berufliche Exposition < 40 %	700	41,9	643	38,5
Berufliche Exposition ≥ 40 %	237	14,2	294	17,6

In der Sensitivitätsanalyse III wurden Zusammenhänge von Hautschädigung (Photographic Guide und Lichtschadenskalen) sowie Hautalterung und UV-Gesamtexposition für konstante außerberufliche UV-Exposition (als Anteil der UV-Gesamtexposition) in Höhe von 130 SED/Jahr untersucht. Da die Assoziationen unabhängig von der Tumorentität bestehen sollten, sind hier wieder die Analysen für alle Studienteilnehmer/innen gemeinsam durchgeführt worden. Zunächst enthält Tabelle 92 die Perzentile der Verteilung der UV-Gesamtexposition für alle Studienteilnehmer/innen für die Sensitivitätsanalyse III in Gegenüberstellung zur Hauptanalyse. Wie aufgrund der Mittelwertverteilung der außerberuflichen UV-Exposition in den einzelnen Studiengruppen zu erwarten war, ergeben sich für die Sensitivitätsanalyse II deutlich geringere Perzentilwerte als für die Hauptanalyse.

Tabelle 92: Sensitivitätsanalyse III: Alle Probanden (Patient/innen und Kontrollen): Gesamte UV- Exposition: Ermittlung der Perzentile (SED)

	Perzentile			
	20	40	60	90
UV-Exposition gesamt (Hauptanalyse)	9.121,1	10.917,1	12.961,7	18.788,1
UV-Exposition gesamt (Sensitivitätsanalyse III)	8.284,3	9.335,3	10.130,0	15.577,6

Im Folgenden sind die Ergebnisse für die Lokalisation Gesicht (bei Photographic Guide und Lichtschadenskalen) angeführt. Ergebnisse zu allen weiteren Körperarealen finden sich in Anlage 31 (Photographic Guide) und Anlage 32 (Lichtschadenskalen) im Anhang.

Mittelwerte der mittels Photographic Guide attestierten Lichtschädigung im Gesicht zwischen den Gruppen mit geringer bzw. mittlerer und hoher UV-Gesamtexposition finden sich in Tabelle 93. Mit höherer UV-Gesamtexposition wird der Lichtschaden höher bewertet. Dies gilt sowohl für die Haupt- als auch für die Sensitivitätsanalyse.

Tabelle 93: Sensitivitätsanalyse III: Alle Probanden (Patient/innen und Kontrollen): Gesamte UV- Exposition und Bewertung mit Photographic Guide: Gesicht

		Anzahl		Bewertung Photographic Guide		
		F	K	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert*
Hauptanalyse	Geringe Gesamtexposition (< 20. Perzentil)	242	230	2,73	1,14	0,018
	Mittlere Gesamtexposition (40.-< 60. Perzentil)	278	194	3,60	0,98	0,028
	Hohe Gesamtexposition (≥ 90. Perzentil)	158	78	3,86	0,82	
Sensitivitäts- analyse III	Geringe Gesamtexposition (< 20. Perzentil)	228	244	2,48	1,04	0,009
	Mittlere Gesamtexposition (40.-< 60. Perzentil)	262	211	3,78	0,89	0,123
	Hohe Gesamtexposition (≥ 90. Perzentil)	175	61	3,88	0,82	

* adjustiert für Alter, Geschlecht und Hauttyp; p-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit hochexponierter Gruppe

Personen mit höherer UV-Gesamtexposition haben auch höhere Mittelwerte bei der Bewertung der extrinsischen Hautschädigung im Gesicht unter Verwendung der Lichtschadenskala. Dies gilt für Per-

sonen mit niedriger und mittlerer Gesamtexposition gleichermaßen (Tabelle 94). Systematische Einflüsse der unterschiedlichen Berechnungsmethoden der Gesamtexposition lassen sich nicht erkennen.

Tabelle 94: Sensitivitätsanalyse III: Alle Probanden (Patient/innen und Kontrollen): Gesamte UV-Exposition und Lichtschaden: Gesicht

		Anzahl		Lichtschaden (Skala)		
		F	K	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert*
Hauptanalyse	Geringe Gesamtexposition (< 20. Perzentil)	242	230	2,47	1,06	< 0,001
	Mittlere Gesamtexposition (40.-< 60. Perzentil)	278	194	3,31	0,95	0,003
	Hohe Gesamtexposition (≥ 90. Perzentil)	158	78	3,65	0,90	
Sensitivitätsanalyse III	Geringe Gesamtexposition (< 20. Perzentil)	228	244	2,37	0,99	0,003
	Mittlere Gesamtexposition (40.-< 60. Perzentil)	262	211	3,40	1,00	0,001
	Hohe Gesamtexposition (≥ 90. Perzentil)	175	61	3,68	0,81	

* adjustiert für Alter, Geschlecht und Hauttyp; p-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit hochexponierter Gruppe

Tabelle 95: Sensitivitätsanalyse III: Alle Probanden (Patient/innen und Kontrollen): Gesamte UV-Exposition und Hautalterung

		Anzahl		Hautalterung (Skala)		
		F	K	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert*
Hauptanalyse	Geringe Gesamtexposition (< 20. Perzentil)	242	230	4,47	1,41	0,001
	Mittlere Gesamtexposition (40.-< 60. Perzentil)	278	194	4,99	1,40	0,010
	Hohe Gesamtexposition (≥ 90. Perzentil)	158	78	5,34	1,57	

		Anzahl		Hautalterung (Skala)		
		F	K	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert*
Sensitivitätsanalyse III	Geringe Gesamtexposition (< 20. Perzentil)	228	244	4,31	1,28	< 0,001
	Mittlere Gesamtexposition (40.-< 60. Perzentil)	262	211	5,20	1,45	0,079
	Hohe Gesamtexposition (≥ 90. Perzentil)	175	61	5,42	1,52	

* adjustiert für Alter, Geschlecht und Hauttyp; p-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit hochexponierter Gruppe

In Tabelle 95 sind die entsprechenden Ergebnisse für die Hautalterung wieder für alle Studienteilnehmer/innen angegeben. Die Assoziation von UV-Exposition und Hautalterung bleibt trotz Veränderung der Expositionsbewertung erhalten. Mittelwertunterschiede zwischen den betrachteten beiden extremen Expositionsgruppen (hohe versus niedrige UV-Gesamtexposition) fallen für die Haupt- und die Sensitivitätsanalyse vergleichbar deutlich aus.

Die Sensitivitätsanalyse IV untersuchte die Auswirkungen der veränderten UV-Gesamtexposition auf die ermittelte Dosis-Wirkungsbeziehung.

In Anlage 33 sind dazu zunächst die empirischen Dosis-Wirkungsbeziehungen für Haupt- und Sensitivitätsanalyse gegenüber gestellt. Aufgrund der in der Sensitivitätsanalyse als geringer angesetzten außerberuflichen UV-Exposition fällt auch die UV-Gesamtexposition geringer als in der Hauptanalyse aus. So sind bei einer Gesamtexposition von mehr als 20.000 SED nur noch wenige Proband/innen vorhanden, was zu einem starken exponentiellen Anstieg der empirischen Dosis-Wirkungsbeziehung und zu einer Verbreiterung der empirischen Konfidenzintervalle führt. Es wurde für die Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung deshalb eine weitere Einschränkung auf einen Dosisbereich bis 20.000 SED vorgenommen. Die beiden resultierenden empirischen Dosis-Wirkungsbeziehungen nebst 95 %-Konfidenzintervallen (Anlage 33) lieferten die Datenbasis für die Modellsuche.

Bei der Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung wurde von dem in der Hauptanalyse gefundenen Bestmodell ausgegangen, d. h., es gingen neben fraktionalen Polynomen 2. Grades der Logarithmus und die Exponentialfunktion der Dosis in das Modell ein. Als Vorgehen wurde wieder eine multiple lineare Regression mit Backward Elimination gewählt. Es erfolgte nacheinander eine Einschränkung auf die in Anlage 33 dargestellten Dosisbereiche (Tabelle 96).

Tabelle 96: Sensitivitätsanalyse IV: Fall-Kontroll-Studie A: Zusammenfassung der Dosis-Wirkungs-Analysen

Modell-Parameter	Effektschätzer Beta	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Kumulative Gesamtdosis				
Eingeschränkter Dosisbereich 6.000-25.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,901				
Dosis ²	9,68E-9	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-162.324.162	-173.779.443	-150.868.881	< 0,001
LOG(Dosis)	-4,71	-5,05	-4,37	< 0,001
EXP(Dosis)	-6,32E-12	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	45,27	42,05	48,49	< 0,001
Sensitivitätsanalyse IVa: Korrigiertes R² = 0,868				
Dosis ²	6,415E-8	0,000	0,000	< 0,001
1/Dosis ²	-848.521.461	-926.919.954	-770.122.968	< 0,001
LOG(Dosis)	-30,85	-33,34	-28,37	< 0,001
EXP(Dosis)	-4,39E-11	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	287,95	264,66	311,24	< 0,001
Eingeschränkter Dosis-Wirkungsbereich der Sensitivitätsanalyse 6.000-20.000 SED				
Sensitivitätsanalyse IV b: Korrigiertes R² = 0,917				
Dosis ²	4,72E-9	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-122.888.861	-149.723.360	-96.054.361	< 0,001
LOG(Dosis)	-2,00	-3,00	-1,00	< 0,001
EXP(Dosis)	4,50E-9	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	20,76	11,48	30,04	< 0,001

In die ermittelten Modelle der Sensitivitätsanalysen IV a und IV b gingen die gleichen Parameter wie in die Hauptanalyse ein. Die Einschränkung auf den Dosisbereich bis 20.000 SED der UV-Gesamtexposition lieferte wie erwartet eine deutlich bessere Anpassung ($R^2 = 0,917$), die mit der in der Hauptanalyse erreichten Anpassungsgüte vergleichbar ist. Die Verdopplungsdosis verringerte sich von 19.467 SED in der Hauptanalyse auf 13.753 SED in der Sensitivitätsanalyse IV b (grafische Darstellung vgl. Anlage 33).

Tabelle 97 fasst die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse IV für die Fall-Kontroll-Studie B zusammen.

Anlage 33, Tabelle b) beinhaltet dazu zunächst die Grafiken zur Veranschaulichung der empirischen Dosis-Wirkungs-Zusammenhänge. Es fällt auf, dass für die so definierte Gesamtexposition eine empirische Verdopplungsdosis (17.153 SED) ableitbar ist.

Wie in der Hauptanalyse wurde für die Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung eine Einschränkung auf einen Dosisbereich bis 20.000 SED vorgenommen. Basis der Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung ist das in der Hauptanalyse gefundene Bestmodell, d. h., es gehen neben fraktionalen Polynomen 2. Grades der Logarithmus und die Exponentialfunktion der Dosis in das Modell ein. Als Vorgehen wird wieder eine multiple lineare Regression mit Backward Elimination gewählt.

Tabelle 97: Sensitivitätsanalyse IV: Fall-Kontroll-Studie B: Zusammenfassung der Dosis-Wirkungs-Analysen

Modell-Parameter	Effektschätzer Beta	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Kumulative Gesamtdosis				
Eingeschränkter Dosisbereich 6.000-20.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,808				
Dosis ²	3,47E-10	0,000	0,000	< 0,001
1/Dosis ²	-19.780.531	-21.145.298	-18.415.764	< 0,001
EXP(Dosis)	5,77E-10	0,000	0,000	< 0,001
Konstante	1,25	1,22	1,27	< 0,001
Sensitivitätsanalyse IV: Korrigiertes R² = 0,941				
Dosis ²	4,45E-9	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-67.042.700	-77.126.073	-56.959.327	< 0,001
LOG(Dosis)	-1,42	-1,82	-1,02	< 0,001
EXP(Dosis)	1,76E-9	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	14,59	10,87	18,32	< 0,001

Neben den in der Hauptanalyse enthaltenen Funktionen der Gesamtdosis geht in das für die Sensitivitätsanalyse berechnete Modell weiterhin der Logarithmus des Dosiswertes mit ein. Damit kann eine sehr gute Modellanpassung mit R² = 0,941 erreicht werden. In der Anlage 33, Tabelle b) findet sich die grafische Veranschaulichung des Modells zur Dosis-Wirkungsbeziehung. Die unter Verwendung der Modellparameter ermittelte Verdopplungsdosis liegt bei 17.915 SED. Im Gegensatz zur Hauptanalyse kann bei den in der Sensitivitätsanalyse IV getroffenen Annahmen zur außerberuflichen UV-

Exposition eine Verdopplungsdosis für die UV-Gesamtexposition überhaupt abgeleitet werden.

c. Sensitivitätsanalysen V und VI: Fall-Kontroll-Studie A: PEK/AK III/MB ohne Patient/innen mit erweitertem Einschlusskriterium

101 Patient/innen mit PEK/AK III/MB wurden nach dem neuen Einschlusskriterium (vgl. Kapitel 8.1) in die Studie aufgenommen. Damit verbleiben für die Auswertung im Rahmen der Sensitivitätsanalysen V und VI 525 Patient/innen mit PEK/AK III/MB, die nach dem ursprünglichen Einschlusskriterium (konsekutive Fälle der zurückliegenden beiden Jahre vor dem Untersuchungstermin) in die Studie aufgenommen worden waren.

In den Sensitivitätsanalysen V und VI wurden für diese veränderte Fall-Kontroll-Studie A die Hypothesen 1 und 3a geprüft.

Tabelle 98 enthält dazu die Perzentile der Verteilung der Gesamtstrahlenexposition.

Aufgrund des Ausschlusses einer mit 101 sehr großen Anzahl von Fällen aus den ursprünglich gematchten Gruppen erscheint eine konditionale logistische Regression nicht angezeigt. Es wird daher eine unktionale logistische Regression durchgeführt. Die Adjustierung nach Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp bleibt bestehen.

In Tabelle 99 sind die Ergebnisse zur Risikoverdopplung infolge hoher UV-Gesamtexposition im Vergleich zu Personen mit mittlerer UV-Exposition dargestellt. Gegenüber der Hauptanalyse (OR = 1,7) lässt sich in der Sensitivitätsanalyse für hoch Exponierte ein mit OR = 1,8 vergleichbar hohes Erkrankungsrisiko zeigen.

Tabelle 98: Sensitivitätsanalyse V: Fall-Kontroll-Studie A: Ermittlung der Perzentile (SED)

	Perzentile			
	20	40	60	90
UV-Exposition gesamt (Hauptanalyse)	9.765,0	11.644,3	13.493,4	19.612,2
UV-Exposition gesamt (Sensitivitätsanalyse V)	9.772,0	11.621,6	13.496,6	19.658,0

Tabelle 99: Sensitivitätsanalyse V: Fall-Kontroll-Studie A: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der Gesamtstrahlenexposition

Modell-Parameter	F	K	Effektschätzer Odds Ratio*	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
				untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko und Gesamtstrahlenexposition (in Perzentilen), Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen mit mittlerer UV-Exposition (40.-< 60. Perzentil)						
40.-< 60. Perzentil	128	125	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	82	44	1,69	1,01	2,83	0,044
Sensitivitätsanalyse V: Erkrankungsrisiko und Gesamtstrahlenexposition (in Perzentilen), Personen mit hoher UV-Exposition (≥ 90. Perzentil) vs. Personen mit mittlerer UV-Exposition (40.-< 60. Perzentil)						
40.-< 60. Perzentil	130	127	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 90. Perzentil	80	44	1,79	1,11	2,88	0,016

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

In der Anlage 34 finden sich die Abbildungen zu den empirischen Dosis-Wirkungsbeziehungen der unterschiedlichen untersuchten UV-Expositionen: Gesamtexposition, berufliche und außerberufliche Exposition. Es zeigt sich wie bei der Hauptanalyse die Zweckmäßigkeit, die jeweiligen Dosisbereiche einzuschränken, um eine gute Modellanpassung und realitätsnahe Modellfunktionen zu ermitteln.

Für die Modellanpassung wurden neben fraktionalen Polynomen 2. Grades wieder Logarithmus und Exponentialfunktion der Dosiswerte in eine multiple lineare Regressionsanalyse mit Backward Elimination aufgenommen. Die erhaltenen Resultate sind in Tabelle 100 dargelegt. Für die UV-Gesamtexposition ergeben sich die gleichen Modellparameter, mit $R^2 = 0,913$ wird eine ebenfalls sehr gute Anpassung erreicht. Für die Verdopplungsdosis ergibt sich eine Verschiebung von 19.467 (Hauptanalyse) auf 18.560 SED (Sensitivitätsanalyse VI, Anlage 34).

Bei teilweise unterschiedlichen Modellparametern wurde für die berufliche UV-Exposition mit $R^2 = 0,950$ für Haupt- und Sensitivitätsanalyse eine gleichermaßen hohe Modellanpassung erreicht (Tabelle 100). Die aus dem Modell ableitbare Verdopplungsdosis liegt bei 5.171 SED gegenüber 6.348 SED in der Hauptanalyse.

Bei der Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung für die außerberufliche UV-Exposition kann unter Verwendung der gewählten Modellparameter (wie im Bestmodell aus der Hauptanalyse) nur eine mittlere Anpassungsgüte ($R^2 = 0,492$) erreicht werden (Tabelle 100). Eine Verdopplungsdosis lässt sich für die Sensitivitätsanalyse, wie dies bereits für die Hauptanalyse der Fall war, nicht ableiten.

Tabelle 100: Sensitivitätsanalyse VI: Fall-Kontroll-Studie A: Zusammenfassung der Dosis-Wirkungs-Analysen

Modell-Parameter	Effektschätzer Beta	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Kumulative Gesamtdosis				
Eingeschränkter Dosisbereich 6.000-25.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,901				
Dosis ²	9,68E-9	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-162.324.162	-173.779.443	-150.868.881	< 0,001
LOG(Dosis)	-4,71	-5,05	-4,37	< 0,001
EXP(Dosis)	-6,32E-12	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	45,27	42,05	48,49	< 0,001
Sensitivitätsanalyse VI: Korrigiertes R² = 0,913				
Dosis ²	9,87E-9	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-139.598.301	-151.839.131	-127.357.471	< 0,001
LOG(Dosis)	-4,31	-4,68	-3,95	< 0,001
EXP(Dosis)	-1,09E-11	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	41,41	37,95	44,87	< 0,001
Kumulative Dosis berufliche UV-Exposition (nach Wittlich)				
Eingeschränkter Dosisbereich bis 11.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,950				
Dosis	< E-15	0,00	0,00	< 0,001
Dosis ²	-1,08E-8	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis	55	42	67	< 0,001
1/SQRT(Dosis)	-25,90	-31,10	-20,70	< 0,001
LOG(Dosis)	-0,64	-0,77	-0,51	< 0,001
EXP(Dosis)	3,20E-5	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	6,24	5,27	7,22	< 0,001
Sensitivitätsanalyse VI: Korrigiertes R² = 0,950				
1/Dosis	56	42	70	< 0,001
1/Dosis ²	-75	-100	-50	< 0,001
SQRT(Dosis)	0,05	0,04	0,05	< 0,001
1/SQRT(Dosis)	-29,70	-35,30	-24,10	< 0,001
LOG(Dosis)	-1,03	-1,17	-0,88	< 0,001
EXP(Dosis)	2,50E-5	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	7,94	6,88	9,01	< 0,001

Modell-Parameter	Effektschätzer Beta	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Kumulative Dosis außerberufliche UV-Exposition				
Eingeschränkter Dosisbereich 6.000-17.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,725				
Dosis ²	-1,29E-8	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	66.901.692	54.177.002	79.626.382	< 0,001
LOG(Dosis)	4,66	4,10	5,21	< 0,001
EXP(Dosis)	1,43E-8	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	-41,18	-46,30	-36,07	< 0,001
Sensitivitätsanalyse VI: Korrigiertes R² = 0,492				
Dosis ²	-1,23E-8	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	88.548.132	73.510.594	103.585.669	< 0,001
LOG(Dosis)	4,84	4,18	5,50	< 0,001
EXP(Dosis)	1,56E-8	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	-43,13	-49,17	-37,08	< 0,001

d. Sensitivitätsanalysen VII und VIII: Lagtime-Analysen

In den Sensitivitätsanalysen VII und VIII wurden die für die Hauptanalyse (Hypothese 3a) ermittelten Dosis-Wirkungsbeziehungen für die UV-Gesamtexposition sowie die berufliche und die außerberufliche UV-Exposition bezüglich ihrer Robustheit überprüft. Es wurden dazu Lagtime-Analysen durchgeführt, die untersuchten, wie sich die Zusammenhänge verändern, wenn die entsprechenden UV-Expositionen der zurückliegenden zwei (Sensitivitätsanalyse VII) bzw. fünf Jahre (Sensitivitätsanalyse VIII) nicht berücksichtigt werden.

Das grundsätzliche Vorgehen entspricht dem bei den Sensitivitätsanalysen IV und VI geschilderten.

Tabelle 101 fasst die Analyseergebnisse für die UV-Gesamtexposition für beide Fall-Kontrollstudien zusammen. Dabei sind Hauptanalyse und die auf zwei bzw. fünf Jahre bezogenen Lagtime-Analysen gegenübergestellt. Tabelle 102 und Tabelle 103 enthalten die entsprechenden Analysen für die berufliche und die außerberufliche UV-Exposition.

Tabelle 101: Sensitivitätsanalysen VII und VIII: Fall-Kontroll-Studien A und B: Zusammenfassung der Dosis-Wirkungs-Analysen, UV-Gesamtexposition

Modell-Parameter	Effektschätzer Beta	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Fall-Kontroll-Studie A: PEK/AK III/MB				
Eingeschränkter Dosisbereich 6.000-25.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,901; Verdopplungsdosis 19.467 SED				
Dosis ²	9,68E-9	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-162.324.162	-173.779.443	-150.868.881	< 0,001
LOG(Dosis)	-4,71	-5,05	-4,37	< 0,001
EXP(Dosis)	-6,32E-12	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	45,27	42,05	48,49	< 0,001
Sensitivitätsanalyse VII: Korrigiertes R² = 0,917; Verdopplungsdosis 19.117 SED				
Dosis ²	9,50E-9	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-144.350.775	-153.421.920	-135.279.631	< 0,001
LOG(Dosis)	-4,36	-4,62	-4,09	< 0,001
Konstante	41,89	39,38	44,40	< 0,001
Sensitivitätsanalyse VIII: Korrigiertes R² = 0,930; Verdopplungsdosis 18.269 SED				
Dosis ²	1,13E-8	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-156.599.878	-166.331.766	-146.867.989	< 0,001
LOG(Dosis)	-5,05	-5,35	-4,74	< 0,001
EXP(Dosis)	-7,88E-12	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	48,20	45,32	51,08	< 0,001
Fall-Kontroll-Studie B: Basalzellkarzinom				
Eingeschränkter Dosisbereich 6.000-20.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,808; Verdopplungsdosis -				
Dosis ²	3,47E-10	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-19.78.531	-21.145.298	-18.415.764	< 0,001
EXP(Dosis)	5,77E-10	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	1,25	1,22	1,27	< 0,001
Sensitivitätsanalyse VII: Korrigiertes R² = 0,836; Verdopplungsdosis -				
Dosis ²	2,01E-9	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-41.582.911	-47.318.104	-35.847.718	< 0,001
EXP(Dosis)	8,01E-10	0,00	0,00	< 0,001
LOG(Dosis)	-0,91	-1,14	-0,69	< 0,001
Konstante	9,73	7,65	11,81	< 0,001
Sensitivitätsanalyse VIII: Korrigiertes R² = 0,843; Verdopplungsdosis -				
Dosis ²	4,54E-9	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-61.762.827	-67.195.074	-56.330.580	< 0,001
LOG(Dosis)	-1,97	-2,19	-1,75	< 0,001
EXP(Dosis)	4,14E-10	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	19,44	17,42	21,46	< 0,001

Tabelle 102: Sensitivitätsanalysen VII und VIII: Fall-Kontroll-Studien A und B: Zusammenfassung der Dosis-Wirkungs-Analysen, berufliche UV-Exposition

Modell-Parameter	Effektschätzer Beta	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Fall-Kontroll-Studie A: PEK/AK III/MB				
Eingeschränkter Dosisbereich bis 11.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,950; Verdopplungsdosis 6.348 SED				
Dosis	< E-15	0,00	0,00	< 0,001
Dosis ²	-1,08E-8	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis	55	42	67	< 0,001
1/SQRT(Dosis)	-25,90	-31,10	-20,70	< 0,001
LOG(Dosis)	-0,64	-0,77	-0,51	< 0,001
EXP(Dosis)	3,20E-5	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	6,24	5,27	7,22	< 0,001
Sensitivitätsanalyse VII: Korrigiertes R² = 0,953; Verdopplungsdosis 6.522 SED				
SQRT(Dosis)	0,06	0,05	0,07	< 0,001
1/Dosis	72	54	91	< 0,001
1/Dosis ²	-96	-126	-66	< 0,001
1/SQRT(Dosis)	-38,60	-47,50	-29,70	< 0,001
Dosis*SQRT(Dosis)	-7,61E-7	0,00	0,00	< 0,001
LOG(Dosis)	-1,37	-1,681	-1,05	< 0,001
EXP(Dosis)	4,68E-5	0,000	0,00	< 0,001
Konstante	10,15	8,13	12,18	< 0,001
Sensitivitätsanalyse VIII: Korrigiertes R² = 0,964; Verdopplungsdosis 5.885 SED				
Dosis	1,00E-3	0,00	0,00	< 0,001
Dosis ²	-1,41E-8	0,00	0,00	< 0,001
SQRT(Dosis)	-0,05	-0,06	-0,04	< 0,001
1/(Dosis*SQRT(Dosis))	< E-15	0,00	0,00	< 0,001
LOG(Dosis)	0,26	0,21	0,32	< 0,001
EXP(Dosis)	5,44E-5	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	0,51	0,36	0,67	< 0,001
Fall-Kontroll-Studie B: Basalzellkarzinom				
Eingeschränkter Dosisbereich bis 10.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,965; Verdopplungsdosis 7.945 SED				
Dosis ²	3,22E-8	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis	-2,30	-3,20	-1,40	< 0,001
1/SQRT(Dosis)	2,70	1,90	3,40	< 0,001
Dosis*SQRT(Dosis)	-1,88E-6	0,00	0,00	< 0,001
LOG(Dosis)	0,16	0,13	0,18	< 0,001
Konstante	0,02	-0,16	0,20	0,828

Modell-Parameter	Effektschätzer Beta	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
Sensitivitätsanalyse VII: Korrigiertes R² = 0,956; Verdopplungsdosis 8.255 SED				
SQRT(Dosis)	-0,04	-0,04	-0,03	< 0,001
1/Dosis	-20	-27	-14	< 0,001
1/Dosis ²	18	10	27	< 0,001
1/SQRT(Dosis)	14,50	11,00	18,00	< 0,001
Dosis*SQRT(Dosis)	2,49E-6	0,00	0,00	< 0,001
LOG(Dosis)	0,74	0,60	0,88	< 0,001
EXP(Dosis)	-4,40E-5	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	-3,34	-4,20	-2,48	< 0,001
Sensitivitätsanalyse VIII: Korrigiertes R² = 0,942; Verdopplungsdosis 8.485 SED				
Dosis ²	7,24E-9	0,00	0,000	< 0,001
SQRT(Dosis)	0,01	0,00	0,01	< 0,001
1/(Dosis*SQRT(Dosis))	7,78E-21	0,00	0,00	0,019
LOG(Dosis)	0,02	0,00	0,03	0,017
EXP(Dosis)	-3,65E-6	0,00	0,00	0,076
Konstante	0,89	0,83	0,94	< 0,001

Tabelle 103: Sensitivitätsanalysen VII und VIII: Fall-Kontroll-Studien A und B: Zusammenfassung der Dosis-Wirkungs-Analysen, außerberufliche UV-Exposition

Modell-Parameter	Effektschätzer Beta	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Fall-Kontroll-Studie A: PEK/AK III/MB				
Eingeschränkter Dosisbereich 6.000-17.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,725; Verdopplungsdosis -				
Dosis ²	-1,29E-8	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	66.901.692	54.177.002	79.626.382	< 0,001
LOG(Dosis)	4,66	4,10	5,21	< 0,001
EXP(Dosis)	1,43E-8	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	-41,18	-46,30	-36,07	< 0,001
Sensitivitätsanalyse VII: Korrigiertes R² = 0,718; Verdopplungsdosis -				
Dosis ²	-9,32E-9	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	31.443.800	18.676.775	44.210.824	< 0,001
LOG(Dosis)	3,10	2,52	3,68	< 0,001
EXP(Dosis)	6,09E-9	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	-26,83	-32,12	-21,53	< 0,001
Sensitivitätsanalyse VIII: Korrigiertes R² = 0,675; Verdopplungsdosis -				
Dosis ²	-8,64E-9	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	13.133.370	-247.274	26.514.015	0,054
LOG(Dosis)	2,46	1,85	3,07	< 0,001
EXP(Dosis)	7,20E-9	0,00	0,00	0,004
Konstante	-20,79	-26,39	-15,19	< 0,001

Modell-Parameter	Effektschätzer Beta	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Fall-Kontroll-Studie B: Basalzellkarzinom				
Eingeschränkter Dosisbereich 6.000-17.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,711; Verdopplungsdosis -				
Dosis ²	5,57E-9	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-53.483.841	-62.701.633	-44.266.049	< 0,001
LOG(Dosis)	-1,87	-2,29	-1,45	< 0,001
EXP(Dosis)	-4,00E-8	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	18,16	14,31	22,01	< 0,001
Sensitivitätsanalyse VII: Korrigiertes R² = 0,705; Verdopplungsdosis -				
Dosis ²	3,27E-9	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-37.330.112	-46.464.162	-28.196.061	< 0,001
LOG(Dosis)	-1,06	-1,49	-0,64	< 0,001
EXP(Dosis)	-4,83E-8	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	10,86	6,94	14,79	< 0,001
Sensitivitätsanalyse VIII: Korrigiertes R² = 0,764; Verdopplungsdosis -				
Dosis ²	-3,28E-9	0,00	0,00	< 0,001
LOG(Dosis)	0,99	0,93	1,04	< 0,001
EXP(Dosis)	-2,88E-8	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	-7,69	-8,16	-7,22	< 0,001

Bei ähnlich ausfallenden Modellgüten ergeben sich durch die Reduktion der betrachteten Dosiswerte Veränderungen bei den ermittelten Verdopplungsdosen. Insbesondere für den beruflichen Ursprung der UV-Exposition bleiben sowohl für die Fall-Kontroll-Studie A als auch für B die Zusammenhänge zwischen Exposition und Erkrankungsrisiko stabil.

Die Grafiken zu den empirischen Dosis-Wirkungsbeziehungen und den ermittelten Modellen finden sich in Anlage 35 für die Fall-Kontroll-Studie A und in Anlage 36 für die Fall-Kontroll-Studie B.

e. Sensitivitätsanalyse IX: Ausschluss von Patient/innen mit Doppeldiagnosen

Von den 626 für die Fallgruppe A rekrutierten Patient/innen hatten 97 zusätzlich ein Basalzellkarzinom. Bei Ausschluss von Patient/innen mit Doppeldiagnosen reduziert sich die Fall-Kontroll-Studie A damit auf 529 Fälle. Für die Fall-Kontroll-Studie B verbleiben bei gleichem Vorgehen 733 Patient/innen mit Basalzellkarzinom zur Auswertung in der Sensitivitätsanalyse IX (vgl. dazu auch Abbildung 7). Im Weiteren wurde untersucht, ob die gefundenen Dosis-Wirkungsbeziehungen für die veränderten Fallgruppen stabil bleiben. Es kann damit festgestellt werden, ob bisher ermittelte Dosis-Wirkungszusammenhänge für UV-Expositionen unterschiedlichen Ursprungs durch den Anteil von Fällen der

jeweils anderen Diagnosegruppe hervorgerufen werden.

In Tabelle 104 sind die Ergebnisse der Modellbildung für die Fall-Kontroll-Studie A angegeben.

Tabelle 104: Sensitivitätsanalyse IX: Fall-Kontroll-Studie A: Zusammenfassung der Dosis-Wirkungs-Analysen

Modell-Parameter	Effektschätzer Beta	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Kumulative Gesamtdosis				
Eingeschränkter Dosisbereich 6.000-25.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,901; Verdopplungsdosis 19.467 SED				
Dosis ²	9,68E-9	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-162.324.162	-173.779.443	-150.868.881	< 0,001
LOG(Dosis)	-4,71	-5,05	-4,37	< 0,001
EXP(Dosis)	-6,32E-12	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	45,27	42,05	48,49	< 0,001
Sensitivitätsanalyse IX: Korrigiertes R² = 0,908; Verdopplungsdosis 19.134 SED				
Dosis ²	9,74E-9	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-157.994.989	-171.037.769	-144.952.209	< 0,001
LOG(Dosis)	-4,49	-4,88	-4,10	< 0,001
EXP(Dosis)	-3,31E-12	0,00	0,00	0,011
Konstante	43,13	39,44	46,82	< 0,001
Kumulative Dosis berufliche UV-Exposition (nach Wittlich)				
Eingeschränkter Dosisbereich bis 11.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,950; Verdopplungsdosis 6.348 SED				
Dosis	< E-15	0,00	0,00	< 0,001
Dosis ²	-1,08E-8	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis	55	42	67	< 0,001
1/SQRT(Dosis)	-25,90	-31,10	-20,70	< 0,001
LOG(Dosis)	-0,64	-0,77	-0,51	< 0,001
EXP(Dosis)	3,20E-5	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	6,24	5,27	7,22	< 0,001
Sensitivitätsanalyse IX: Korrigiertes R² = 0,952; Verdopplungsdosis 6.209 SED				
SQRT (Dosis)	0,02	0,01	0,04	< 0,001
1/Dosis	44	26	61	< 0,001
1/Dosis ²	-60	-89	-32	< 0,001
1/SQRT(Dosis)	-21,90	-30,50	-13,30	< 0,001
Dosis*SQRT(Dosis)	7,49E-7	0,00	0,00	< 0,001
LOG(Dosis)	-0,67	-0,97	-0,36	< 0,001
EXP(Dosis)	3,01E-5	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	5,87	3,90	7,85	< 0,001

Modell-Parameter	Effektschätzer Beta	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Kumulative Dosis außerberufliche UV-Exposition				
Eingeschränkter Dosisbereich 6.000-17.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,725; Verdopplungsdosis -				
Dosis ²	-1,29E-8	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	66.901.692	54.177.002	79.626.382	< 0,001
LOG(Dosis)	4,66	4,10	5,21	< 0,001
EXP(Dosis)	1,43E-8	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	-41,18	-46,30	-36,07	< 0,001
Sensitivitätsanalyse IX: Korrigiertes R² = 0,812; Verdopplungsdosis -				
Dosis ²	-2,26E-8	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	125.341.691	113.005.982	137.677.399	< 0,001
LOG(Dosis)	7,94	7,40	8,48	< 0,001
EXP(Dosis)	3,94E-8	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	-71,06	-76,06	-66,07	< 0,001

Obwohl insgesamt 106 Patient/innen aus der Untersuchung ausgeschlossen wurden, ergeben sich lediglich marginale Veränderungen bei den Ergebnissen der Modellbildung und der zugehörigen Anpassungsgüte. Die ableitbaren Verdopplungsdosen verändern sich von 19.467 auf 19.134 SED bei der UV-Gesamtdosis und von 6.348 auf 6.209 SED bei der beruflichen UV-Exposition (jeweils bei vergleichbarem R²). Für die außerberufliche UV-Exposition ergibt sich keine positive Dosis- Wirkungsbeziehung, die zu einer Verdopplungsdosis führt.

Dies belegen die bereits genannte Tabelle 104 und die Grafiken in Anlage 37 im Anhang.

Ergebnisse zum analogen Vorgehen bei der Fall-Kontroll-Studie B finden sich in Tabelle 105 und grafisch dargestellt in der Anlage 37 Teil b).

Bei den Sensitivitätsanalysen zur Fall-Kontroll-Studie B stellen sich vergleichbar gute Modellanpassungen wie bei der Hauptanalyse ein. Eine Verdopplungsdosis lässt sich nur für die berufliche UV-Exposition ermitteln. Sie liegt trotz unterschiedlicher Datengrundlage (980 Datensätze in der Hauptanalyse versus 763 in der Sensitivitätsanalyse) wie bei der Hauptanalyse bei einem Wert von 7.945 SED.

Tabelle 105: Sensitivitätsanalyse IX: Fall-Kontroll-Studie B: Zusammenfassung der Dosis-Wirkungs-Analysen

Modell-Parameter	Effektschätzer Beta	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Kumulative Gesamtdosis				
Eingeschränkter Dosisbereich 6.000-20.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,808; Verdopplungsdosis -				
Dosis ²	3,47E-10	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-19.780.531	-21.145.298	-18.415.764	< 0,001
EXP(Dosis)	5,77E-10	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	1,25	1,22	1,27	< 0,001
Sensitivitätsanalyse IX: Korrigiertes R² = 0,867; Verdopplungsdosis -				
1/Dosis ²	-16.040.614	-18.186.311	-13.894.917	< 0,001
LOG(Dosis)	0,14	0,10	0,18	< 0,001
EXP(Dosis)	1,01E-9	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	-0,12	-0,53	0,29	0,559
Kumulative Dosis berufliche UV-Exposition (nach Wittlich)				
Eingeschränkter Dosisbereich bis 10.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,965; Verdopplungsdosis 7.945 SED				
Dosis ²	3,22E-8	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis	-2,30	-3,20	-1,40	< 0,001
1/SQRT(Dosis)	2,70	1,90	3,40	< 0,001
Dosis*SQRT(Dosis)	-1,88E-6	0,00	0,00	< 0,001
LOG(Dosis)	0,16	0,13	0,18	< 0,001
Konstante	0,02	-0,16	0,20	0,828
Sensitivitätsanalyse IX: Korrigiertes R² = 0,970; Verdopplungsdosis 7.945 SED				
Dosis ²	4,77E-8	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis	-13,10	-17,00	-9,10	< 0,001
1/Dosis ²	12,70	7,00	18,40	< 0,001
1/SQRT(Dosis)	8,10	6,40	9,90	< 0,001
Dosis*SQRT(Dosis)	-3,48E-6	0,00	0,00	< 0,001
LOG(Dosis)	0,30	0,26	0,34	< 0,001
EXP(Dosis)	-6,45E-5	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	-1,12	-1,44	-0,79	< 0,001
Kumulative Dosis außerberufliche UV-Exposition				
Eingeschränkter Dosisbereich 6.000-17.000 SED				
Hauptanalyse: Verwendetes Modell (Modell III): Korrigiertes R² = 0,711; Verdopplungsdosis -				
Dosis ²	5,57E-9	0,00	0,00	< 0,001
1/Dosis ²	-53.483.841	-62.701.633	-44.266.049	< 0,001
LOG(Dosis)	-1,87	-2,29	-1,45	< 0,001
EXP(Dosis)	-4,00E-8	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	18,16	14,31	22,01	< 0,001

Modell-Parameter	Effektschätzer Beta	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Sensitivitätsanalyse IX: Korrigiertes R² = 0,728; Verdopplungsdosis -				
Dosis ²	-1,64E-9	0,00	0,00	0,001
1/Dosis ²	-10.992.631	-19.461.066	-2.524.195	0,011
LOG(Dosis)	0,46	0,07	0,85	0,020
EXP(Dosis)	-2,32E-8	0,00	0,00	< 0,001
Konstante	-3,06	-6,62	0,51	0,093

f. Sensitivitätsanalyse X: Berufsgruppen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko, Berücksichtigung von Berufswechsler/innen

Um Berufswechsler/innen in den vorhandenen Daten abzubilden, wurden – anders als in der Hauptanalyse, in denen Personen mit ihrem am längsten ausgeübten Beruf in der jeweiligen exponierten Berufsgruppe untersucht worden waren – Personen betrachtet, die jemals in einer der sechs am meisten exponierten Berufsgruppen gearbeitet hatten. Die Referenzgruppe dazu sind Personen, die nicht exponiert waren und niemals in der jeweils betrachteten Berufsgruppe gearbeitet hatten. In der Tabelle 106 ist dieser Sachverhalt für die Fall-Kontroll-Studie A zusammengefasst.

Tabelle 106: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie A: Häufigkeiten in den exponierten Berufsgruppen und jeweilige Referenzgruppen

Berufsgruppe	Anzahl Berufsgruppe		n _{Referenz}	
	F	K	F	K
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	86	31	238	257
Bauberufe (außen)	65	38	241	260
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	117	122	226	241
Verkehrswirtschaft	58	56	235	254
Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer	79	52	226	253
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	131	164	195	201

Wie bereits in der Hauptanalyse wurde auch in der Sensitivitätsanalyse keine bedingte Regression durchgeführt. Zudem wurde nach Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp adjustiert. Anders als dies für die Hauptanalyse der Fall ist, sind in der Sensitivitätsanalyse die ermittelten Effektschätzer nicht für die jeweils nicht betrachteten Berufsgruppen adjustiert.

Auch für Berufswechsel/innen stellt sich heraus, dass eine Tätigkeit in der Landwirtschaft den bedeutendsten Einfluss auf das Risiko, an einem PEK/AK III/MB zu erkranken, aufweist (Tabelle 107). Einen ebenfalls signifikanten Einfluss auf das Erkrankungsrisiko in dieser Studiengruppe hat eine Tätigkeit im Baugewerbe, sofern dabei im Freien (außen) gearbeitet wird (Tabelle 108). Eine Adjustierung bezüglich der außerberuflichen UV-Exposition beeinflusst diese Zusammenhänge nur marginal. Anders als für die Ausübung des längsten Berufes im Bereich Schlosser/Installateure/ Rohrleitungsbauer in der Hauptanalyse festgestellt, gibt es hierfür bei den Berufswechsel/innen einen signifikanten Zusammenhang (Tabelle 111).

Tabelle 107: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie A: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter angehörten

Modell-Parameter	Effektschätzer Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	3,65	1,67	7,96	0,001
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Landwirtschaft (jemals)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	2,50	1,56	4,01	< 0,001
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	3,91	1,78	8,60	0,001
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Landwirtschaft (jemals), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	2,61	1,62	4,20	< 0,001

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp und die jeweils anderen fünf Berufsgruppen

** adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 108: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie A: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Baugewerbe (außen) angehörten

Modell-Parameter	Effektschätzer Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Baugewerbe (außen)	2,14	0,95	4,82	0,066
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Baugewerbe (jemals)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Baugewerbe (außen)	1,93	1,20	3,11	0,006
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Baugewerbe (außen)	2,15	0,95	4,85	0,065
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Baugewerbe (jemals), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Baugewerbe (außen)	1,94	1,21	3,12	0,006

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp und die jeweils anderen fünf Berufsgruppen

** adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 109: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie A: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Ordnungs- und Sicherheitsberufe angehörten

Modell-Parameter	Effektschätzer Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	0,70	0,32	1,51	0,359
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Ordnungs- und Sicherheitsberufe (jemals)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	1,06	0,73	1,54	0,750
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	0,69	0,32	1,51	0,362
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Ordnungs- und Sicherheitsberufe (jemals), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	1,06	0,73	1,54	0,755

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp und die jeweils anderen fünf Berufsgruppen

** adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 110: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie A: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Verkehrswirtschaft angehörten

Modell-Parameter	Effektschätzer Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Verkehrswirtschaft	1,08	0,59	1,98	0,794
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Verkehrswirtschaft (jemals)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Verkehrswirtschaft	1,10	0,71	1,70	0,663
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Verkehrswirtschaft	1,11	0,61	2,04	0,728
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Verkehrswirtschaft (jemals), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Verkehrswirtschaft	1,11	0,71	1,71	0,653

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp und die jeweils anderen fünf Berufsgruppen

** adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 111: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie A: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer angehörten

Modell-Parameter	Effektschätzer Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Schlosser/Installateure/ Rohrleitungs- bauer	1,62	0,89	2,93	0,112
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer (jemals)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Schlosser/Installateure/ Rohrleitungs- bauer	1,82	1,17	2,82	0,008
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Schlosser/Installateure/ Rohrleitungs- bauer	1,68	0,92	3,04	0,089
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer (jemals), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Schlosser/Installateure/ Rohrleitungs- bauer	1,83	1,18	2,84	0,007

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp und die jeweils anderen fünf Berufsgruppen

** adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 112: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie A: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker angehörten

Modell-Parameter	Effektschätzer Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	0,97	0,67	1,41	0,878
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Ingenieure und Techniker (jemals)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	0,87	0,61	1,23	0,431
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	0,96	0,66	1,39	0,812
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Ingenieure und Techniker (jemals), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	0,86	0,60	1,21	0,383

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp und die jeweils anderen fünf Berufsgruppen

** adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Für die anderen im Bereich hoher UV-Exposition häufig vorkommenden Berufsgruppen lassen sich auch im Falle der Berufswechsler/innen keine signifikanten Zusammenhänge zeigen (Tabelle 109: Ordnungs- und Sicherheitsberufe, Tabelle 110: Verkehrswirtschaft sowie Tabelle 112: Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker).

Tabelle 113: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie B: Häufigkeiten in den exponierten Berufsgruppen und jeweilige Referenzgruppen

Berufsgruppe	Anzahl Berufsgruppe		n _{Referenz}	
	F	K	F	K
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	83	41	368	358
Bauberufe (außen)	61	42	369	364
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	130	148	343	337
Verkehrswirtschaft	69	71	355	353
Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer	84	53	348	356
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	162	186	307	298

Tabelle 113 beschreibt die Anzahlen von Berufswechsler/innen unter den Beschäftigten der hoch exponierten Berufsgruppen und die zugehörigen Referenzgruppen (nicht beruflich UV-exponiert und niemals in der jeweils betrachteten Berufsgruppe gearbeitet) für die Fall-Kontroll-Studie B (BZK).

Während in der Hauptanalyse bei der Betrachtung des am längsten ausgeübten Berufs für den Bereich Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter keine signifikante Assoziation zum Erkrankungsrisiko für BZK gezeigt werden konnte, findet sich eine derartige Assoziation bei den Berufswechslern (Tabelle 114). Hier zeigt sich für Personen, die jemals in der Landwirtschaft oder assoziierten Bereichen gearbeitet haben, ein auf das 2fache erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Tabelle 114: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie B: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter angehörten

Modell-Parameter	Effektschätzer Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	1,46	0,78	2,73	0,239
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Landwirtschaft (jemals)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	1,98	1,31	3,01	0,001
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	1,49	0,79	2,80	0,215
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Landwirtschaft (jemals), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter	2,02	1,33	3,07	0,001

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp und die jeweils anderen fünf Berufsgruppen

** adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Bei der Betrachtung der am längsten ausgeübten Berufe (Hauptanalyse) hatte sich herausgestellt, dass langjährige Tätigkeiten im Baugewerbe (außen) oder im Bereich Schlosser/Installateure/ Rohrleitungsbauer mit dem Erkrankungsrisiko für Basalzellkarzinome im Zusammenhang stehen. Dies gilt gleichermaßen – wenngleich bei Bauberufen mit geringerer Ausprägung der Risikoerhöhung – bei der Analyse der Berufswechsler/innen (Tabelle 115 und Tabelle 118).

Tabelle 115: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie B: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Baugewerbe (außen) angehörten

Modell-Parameter	Effektschätzer Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Baugewerbe (außen)	2,81	1,27	6,21	0,011
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Baugewerbe (jemals)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Baugewerbe (außen)	1,72	1,08	2,72	0,022
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Baugewerbe (außen)	2,80	1,27	6,19	0,011
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Baugewerbe (jemals), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Baugewerbe (außen)	1,70	1,07	2,70	0,025

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp und die jeweils anderen fünf Berufsgruppen

** adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 116: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie B: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Ordnungs- und Sicherheitsberufe angehörten

Modell-Parameter	Effektschätzer Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	0,77	0,41	1,46	0,418
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Ordnungs- und Sicherheitsberufe (jemals)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	1,12	0,78	1,59	0,544
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	0,77	0,40	1,45	0,415
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Ordnungs- und Sicherheitsberufe (jemals), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ordnungs- und Sicherheitsberufe	1,10	0,77	1,57	0,597

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp und die jeweils anderen fünf Berufsgruppen

** adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Die getroffenen Aussagen gelten auch bei zusätzlicher Adjustierung für die außerberufliche UV-Exposition.

Tabelle 117: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie B: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Verkehrswirtschaft angehörten

Modell-Parameter	Effektschätzer Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Verkehrswirtschaft	1,00	0,58	1,72	0,986
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Verkehrswirtschaft (jemals)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Verkehrswirtschaft	1,05	0,72	1,55	0,798
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Verkehrswirtschaft	1,00	0,58	1,72	1,000
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Verkehrswirtschaft (jemals), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Verkehrswirtschaft	1,05	0,71	1,54	0,819

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp und die jeweils anderen fünf Berufsgruppen

** adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 118: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie B: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer angehörten

Modell-Parameter	Effektschätzer Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Schlosser/Installateure/ Rohrleitungs- bauer	1,99	1,11	3,58	0,022
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer (jemals)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Schlosser/Installateure/ Rohrleitungs- bauer	2,08	1,36	3,18	0,001
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Schlosser/Installateure/ Rohrleitungs- bauer	2,00	1,11	3,58	0,022
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer (jemals), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Schlosser/Installateure/ Rohrleitungs- bauer	2,07	1,35	3,16	0,001

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp und die jeweils anderen fünf Berufsgruppen

** adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Tabelle 119: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie B: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker angehörten

Modell-Parameter	Effektschätzer Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall		Signifikanz (p-Wert)
		untere Grenze	obere Grenze	
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	1,13	0,80	1,58	0,495
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Ingenieure und Techniker (jemals)				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	1,00	0,73	1,36	0,972
Hauptanalyse: Erkrankungsrisiko* und Berufsgruppe (längster Beruf), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	1,12	0,80	1,56	0,524
Sensitivitätsanalyse X: Erkrankungsrisiko** und Berufsgruppe Ingenieure und Techniker (jemals), zusätzliche Adjustierung für außerberufliche UV-Exposition				
Keine berufliche UV-Exposition	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker	0,99	0,73	1,36	0,957

* adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp und die jeweils anderen fünf Berufsgruppen

** adjustiert für Alter, Alter², Geschlecht und Hauttyp

Bei allen anderen ausgewählten Berufsgruppen mit hoher beruflicher UV-Exposition stellten sich keine Assoziationen zum Erkrankungsrisiko für Basalzellkarzinome heraus (Tabelle 116: Ordnungs- und Sicherheitsberufe, Tabelle 117: Verkehrswirtschaft und Tabelle 119: Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker).

10 Vorhabensrelevante Ergebnisse und Veröffentlichungen von nicht beteiligten Forschungsstellen

Zum jetzigen Zeitpunkt sind den Antragstellern keine relevanten Studien aus dem deutschsprachigen Raum bekannt, welche sich seit Beginn des Forschungsvorhabens FB 181 mit der entsprechenden Thematik beschäftigten. Die Literaturrecherche auf PubMed (Suchbegriffe „occupation* UND „skin cancer“ UND „systematic review“, Stand 10.02.2016) ergab mehrere Treffer für sowohl systematische Reviews als auch epidemiologische Studien im internationalen Bereich. Marzuka und Kollegen beschreiben in einer Übersichtsarbeit die Epidemiologie und Pathogenese sowie klinische Aspekte des Basalzellkarzinoms. Dabei wird unter anderem gezeigt, dass insbesondere intermittierende UV-Exposition wie beispielsweise Solarienbesuche signifikant zum Erkrankungsrisiko beitragen (Marzuka, Book 2015). Ein systematisches Review von australischen Wissenschaftlern untersuchte die Inzidenz von nicht-melanozytärem Hautkrebs und modellierte auf Basis der durchschnittlichen UV-Exposition pro Tag eine Dosis-Wirkungsbeziehung. Bei gleichzeitiger Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Studienjahr und der täglichen Variabilität der UV-Strahlung war die durchschnittliche UV-Exposition der Studienregion signifikant mit der Inzidenz sowohl des Basal- als auch Plattenepithelkarzinoms assoziiert (Xiang, Lucas et al. 2014). Ein US-amerikanisches Review untersuchte Studien, die sich mit berufsbedingten Risiken für nicht-melanozytären Hautkrebs im Zusammenhang mit UV-Strahlung und Arsen-Exposition beschäftigten. Demnach wurden keine Zusammenhänge bezüglich künstlicher UV-Strahlung bzw. Arsen gefunden. Für das Plattenepithelkarzinom konnte jedoch ein erhöhtes UV-bedingtes Hautkrebsrisiko am Arbeitsplatz abgeleitet werden, wohingegen die Studienlage für das Basalzellkarzinom weniger eindeutig war (Surdu 2014).

Reinau und Kollegen führten eine systematische Literaturrecherche zu Wissen, Einstellungen und Schutzverhalten gegenüber UV-Strahlung von Outdoor-Beschäftigten durch. Es zeigte sich, dass das Hautkrebsrisiko in den entsprechenden Berufsgruppen durch die erhöhte UV-Exposition zwar bekannt ist, jedoch nur ein geringer Anteil der Beschäftigten ein protektives Schutzverhalten am Arbeitsplatz anwendet (Reinau, Weiss et al. 2013). Horsham et al. (2014) stellten jedoch in einer systematischen Übersichtsarbeit dar, dass durch entsprechende Bildungs- und Präventivmaßnahmen das Schutzverhalten gegenüber UV-Strahlung am Arbeitsplatz verbessert werden kann (Horsham, Auster et al. 2014). Die Wissenschaftler/innen um Wirth et al. veröffentlichten eine Übersichtsarbeit zur Epidemiologie von berufsbedingten malignen Neubildungen bei Polizeibeamt/innen. Erhöhte Risiken für Hautkrebs im Zusammenhang mit UV-Strahlung wurden in einigen Studien gefunden, jedoch nicht in allen, eine Risikoverdopplung konnte nicht gezeigt werden (Wirth, Vena et al. 2013).

Die selektive Recherche der Antragsteller/innen ergab zudem weitere epidemiologische Studien. Die Wissenschaftler/innen um Mathieu Boniol untersuchten die berufliche UV-Exposition bei Outdoor-Beschäftigten in Frankreich (Boniol, Koechlin et al. 2015). Die Berufsgruppen mit den höchsten täglichen beruflichen UV-Dosen waren Gärtner/innen (1,19 SED/Tag) und Bauarbeiter (1,13 SED/Tag) gefolgt von Landwirten (0,95 SED/Tag). Eine polnische Studie, welche die Epidemiologie des Basalzellkarzinoms bei Landwirten untersuchte, zeigte, dass diese bei der Diagnose BZK signifikant jünger und auch häufiger von Rezidiven betroffen sind als Personen anderer Berufsgruppen (Szewczyk, Pazdrowski et al. 2015). Zudem zeigte eine Dänische Erhebung, dass Gärtner und Bauarbeiter die am häufigsten von berufsbedingten nicht-melanozytären Hautkrebs betroffenen Berufsgruppen sind (Caroe, Ebbehøj et al. 2013). Des Weiteren fanden Oldenburg et al. in ihrer Auswertung stationärer Daten aus den Jahren 1997 bis 2007 von mehr als 23.000 deutschen Seeleuten pro Jahr erhöhte Risiken (OR = 1,3 bei Seeleuten im Decksdienst) für nicht-melanozytären Hautkrebs (Oldenburg, Harth et al. 2015). Den Einfluss von ionisierender Strahlung auf das Basalzellkarzinom untersuchten Wissenschaftler um Lee et al. (Lee, Sigurdson et al. 2015). Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko konnte u. a. gezeigt werden, wenn Personen bereits vor dem 30. Lebensjahr exponiert waren. Surdu und Kollegen untersuchten den Einfluss von berufsbedingter UV-Strahlung auf das Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl eine einmalige als auch eine kumulative UV-Exposition am Arbeitsplatz mit einem verringerten Risiko für das Basalzellkarzinom einhergeht. Die Wissenschaftler begründen dieses Ergebnis mit einem vorbildlichen Schutzverhalten gegenüber UV-Strahlung am Arbeitsplatz. Da die Ergebnisse dem bisherigen Wissensstand widersprechen, kann eine Verzerrung durch Missklassifikation der Exposition sowie durch Selektions- und Recallbias jedoch nicht ausgeschlossen werden (Surdu, Fitzgerald et al. 2013).

Mit der Publikation der wissenschaftlichen Begründung am 12.08.2013 im Gemeinsamen Ministerialblatt empfahl der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ Plattenepithelkarzinome sowie multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung in die Anlage 1 zur Berufskrankheiten-Verordnung aufzunehmen (Bundesministerium des Inneren (a) 2013, Bundesministerium des Inneren (b) 2013, Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) 2013). Nach Definition der Voraussetzungen, unter denen Hautkrebs durch natürlich UV-Strahlung als Berufskrankheit anerkannt werden kann (Diepgen, Brandenburg et al. 2014) erfolgte am 1. Januar 2015 die Aufnahme der o. g. Erkrankungen in die Anlage 1 der Berufskrankheitenverordnung.

Die Ergebnisse der dargestellten Studien repräsentieren im Wesentlichen den Wissensstand zu Beginn des Forschungsvorhabens FB 181. Die untersuchten Fragestellungen sind damit nach wie vor von hoher wissenschaftlicher Relevanz und liefern wertvolle Erkenntnisse zur Epidemiologie von be-

ruflicher und außerberuflicher UV-Exposition und nicht-melanozytärem Hautkrebs.

11 Diskussion und Schlussfolgerungen

11.1 Ausgangssituation vor FB 181: Berufsbedingter Hautkrebs und UV-Strahlung

Die Exposition gegenüber *natürlicher UV-Strahlung* ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von kutanen Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen (Madan, Lear et al. 2010).

An vielen Arbeitsplätzen sind Beschäftigte verglichen mit der übrigen Bevölkerung einer zum Teil wesentlich erhöhten (berufsbedingten) UV-Exposition ausgesetzt. Dennoch wurden durch UV-Strahlung induzierte nicht-melanozytäre epitheliale Hauttumoren über einen langen Zeitraum hinweg nicht in der Liste der Berufskrankheiten erwähnt, konnten jedoch über die sogenannte Öffnungsklausel § 9 Abs. 2 (SGB VII) quasi wie eine Berufserkrankung anerkannt werden (Blome, Diepgen 2007). Über viele Jahre hat sich der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim BMAS (Bundesministerium für Arbeit und Soziales) daher mit dieser Problematik beschäftigt und schließlich mit der Publikation der wissenschaftlichen Begründung am 12.08.2013 im Gemeinsamen Ministerialblatt empfohlen, in die Anlage 1 zur Berufskrankheiten-Verordnung folgende neue Berufskrankheit aufzunehmen:

„Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“

Damit waren die Voraussetzungen definiert, unter denen eine Hautkrebserkrankung durch natürliche UV-Strahlung „wie eine Berufskrankheit“ nach § 9 Abs. 2 SGB VII anerkannt werden kann (Diepgen, Brandenburg et al. 2014). Mit Novellierung der Berufskrankheitenverordnung zum 01.01.2015 wurde als neue Berufskrankheit mit BK-Nr. 5103 in die Liste der Berufskrankheiten (Anlage 1 der Berufskrankheitenverordnung) aufgenommen:

„Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“.

Als multiple gelten aktinische Keratosen im Sinne dieser Berufskrankheit wenn sie:

- mit einer Zahl von mehr als 5 pro Jahr einzeln oder
- konfluierend in einer Fläche von größer als 4 cm² (Feldkanzerisierung) auftreten.

Der in der wissenschaftlichen Begründung festgeschriebene Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zum damaligen Zeitpunkt hält folgendes fest: „Insgesamt belegt die epidemiologische Evidenz die Erkenntnis, dass in Deutschland Beschäftigte mit langjähriger Außertätigkeit im Vergleich zur übrigen Bevölkerung ein im Durchschnitt etwa verdoppeltes Risiko für die Entwicklung von Plattenepithelkar-

zinomen haben.“ (Bundesministerium des Inneren (b) 2013, Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BfAuS) 2013, Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) 2013).

Aus der wissenschaftlichen Datenlage und der klinischen Erfahrung wurde in der wissenschaftlichen Begründung die Grundannahme, dass eine zusätzliche arbeitsbedingte UV-Belastung von 40 % in dem Hautareal, in dem sich der Tumor entwickelt hat, für eine überwiegend arbeitsbedingte Verursachung spricht. Dieser Wert hat den Charakter einer wissenschaftlichen Konvention und kann der Kausalfeststellung im Einzelfall zugrunde gelegt werden. Die entsprechenden individuellen UV-Belastungen sind dabei im Rahmen des Feststellungsverfahrens zu ermitteln. Weiterhin wird angemerkt, dass „der Hautlichttyp grundsätzlich keine Rolle für die Anerkennung als Berufskrankheit spielt, da er das Risiko für die Krebsentstehung durch die außerberufliche und die berufliche UV-Strahlenbelastung gleichermaßen modifiziert. Der Hautlichttyp hat aber einen Einfluss auf den möglichen Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung.“ (Bundesministerium des Inneren (b) 2013, Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BfAuS) 2013, Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) 2013).

In der wissenschaftlichen Begründung wird des Weiteren zur möglichen beruflichen Verursachung von *Basalzellkarzinomen* Stellung genommen: „UV-Strahlung ist generell auch für die Entstehung von Basalzellkarzinomen ein Risikofaktor. Die Erkenntnislage aus den bisher vorliegenden epidemiologischen Studien lässt aber – anders als beim Plattenepithelkarzinom – noch keine eindeutige Aussage über die Risikoerhöhung durch eine arbeitsbedingte Exposition zu.“ Daher können derzeit Basalzellkarzinome nicht als Berufserkrankung anerkannt werden.

Dosis-Wirkungsbeziehungen für die berufliche UV-Exposition und das Erkrankungsrisiko sowohl für PEK/AK III/MB als auch für BZK waren somit noch nicht abschließend wissenschaftlich untersucht.

Auf der Basis dieses Erkenntnisstandes wurde ab 2013 das vorliegende Forschungsprojekt FB 181 von der DGUV mit dem Ziel gefördert, die folgenden Lücken im Forschungsstand zur Verursachung von PEK/AK III/MB bzw. BZK durch natürliche UV-Strahlung zu schließen:

- Analyse von Zusammenhängen zwischen hoher UV-Exposition und Erkrankungsrisiko für Plattenepithelkarzinome unter Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren
- Analyse von Zusammenhängen zwischen hoher UV-Exposition und Erkrankungsrisiko für Basalzellkarzinome unter Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren
- Einfluss speziell der beruflichen UV-Exposition auf die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen
- Beantwortung der Fragestellung, ob und wenn ja, in welcher Form, für die beiden betrachteten Tumorentitäten positive Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen UV-Exposition und Erkrankungsrisiko abgeleitet werden können

- Beantwortung der Fragestellung, inwieweit eine Verdopplungsdosis für das jeweilige Erkrankungsrisiko aus einer Dosis-Wirkungsbeziehung abgeleitet werden kann

Wissenschaftliche Analysen stellten als hauptsächliche Schwäche aller vorangegangenen Studien sowohl zum Plattenepithel- als auch zum Basalzellkarzinom der Haut eine ungenaue Erfassung der beruflichen und außerberuflichen Exposition gegenüber UV-Strahlung heraus. Die Vermutung, dass dieser i. d. R. nicht-differenzielle Fehlklassifikationsbias zu einer Unterschätzung des wahren Zusammenhangs von beruflicher Exposition gegenüber UV-Strahlung und Tumorrisiko führt (Szklo, Nieto 2005), konnte für das Plattenepithelkarzinom anhand einer Meta-Regressionsanalyse bestätigt werden (Bauer, Diepgen et al. 2011).

Für das Basalzellkarzinom zeigten verschiedene epidemiologische Studien ebenfalls eine signifikante Assoziation mit berufsbedingter UV-Exposition. Jedoch waren die Studienergebnisse insgesamt weniger einheitlich als beim Plattenepithelkarzinom der Haut und der Effekt – zumindest in den bisher vorliegenden Studien, in denen die Exposition nicht hinreichend differenziell erfasst wurde – zeigte sich weniger deutlich (Schmitt, Diepgen et al. 2010, Bauer, Diepgen et al. 2011, Schmitt, Seidler et al. 2011).

Eine Meta-Analyse zum Zusammenhang von beruflicher UV-Exposition und Basalzellkarzinom-Risiko, in die 24 Studien einbezogen werden konnten, beschreibt jedoch insgesamt einen signifikanten Zusammenhang von beruflicher UV-Exposition und Basalzellkarzinom-Risiko (gepooltes OR = 1,4, 95 %-Konfidenzintervall 1,2-1,7 (Bauer, Diepgen et al. 2011)). Wie beim Plattenepithelkarzinom konnte auch für das Basalzellkarzinom eine signifikante Unterschätzung des wahren Zusammenhangs mit beruflicher UV-Exposition infolge unzureichender Studienqualität nachgewiesen werden.

Die getroffenen Aussagen verdeutlichen, dass für die Aufdeckung evidenter und konsistenter Zusammenhänge von Exposition und Erkrankungsrisiko sowie für eine adäquate und gerechte Begutachtung im Rahmen von Berufskrankheiten-Verfahren valide, reliable und praktikabel einsetzbare Instrumente zur Erfassung und Quantifizierung der individuellen beruflichen und außerberuflichen Exposition gegenüber UV-Strahlung sowie der gesundheitlichen Beeinträchtigungen in Form von extrinsischer Lichtschädigung von essenzieller Bedeutung sind. Das Vorhandensein geeigneter Messinstrumente ist zudem unter dem Aspekt der Prävention von besonderem Interesse.

In der vorliegenden Studie FB 181 wurden die genannten Sachverhalte aufgegriffen und weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen anhand einer umfangreichen bevölkerungsbasierten, multi-zentrischen Fall-Kontroll-Studie mit zwei Fallgruppen (Patient/innen mit PEK/AK III/MB und Patient/innen mit BZK) und einer Kontrollgruppe untersucht.

11.2 Diskussion der Hauptergebnisse der vorliegenden Studie FB 181

Wie bereits in der ausführlichen Vorhabensbeschreibung dargestellt und in den formulierten Arbeitshypothesen festgeschrieben, sind für die Tumorerkrankungen PEK/AK III/MB und BZK grundsätzlich die gleichen Fragestellungen zu beantworten, die in der Zusammenschau jedoch erkrankungstypische Spezifika erkennen lassen. Die folgende Diskussion wird aus diesem Grund erkrankungsbezogen geführt. *Unter „UV-Exposition“ wird dabei, sofern nicht explizit auf eine andere Art der UV-Exposition hingewiesen wurde, die natürliche UV-Strahlung verstanden.* Das Projekt war nicht auf die Untersuchung der Wirkung künstlicher UV-Exposition ausgerichtet.

11.2.1 Ergebnisse für das Plattenepithelkarzinom

Personen mit hoher *UV-Gesamtexposition* haben gegenüber der sehr gering exponierten Referenzgruppe (Exposition < 20. Perzentil der Verteilung) ein auf das 2,6fache erhöhtes Risiko (95 %-Konfidenzintervall 1,5-4,4), an einem PEK/AK III/MB zu erkranken. Gegenüber einer Vergleichsgruppe mit mittlerer Gesamtexposition (40.-60. Perzentil) weisen die hoch Exponierten ein 1,7fach (95 %-Konfidenzintervall 1,0-2,8) signifikant erhöhtes Risiko auf.

Als gering exponierte Vergleichsgruppen zu *beruflich hoch exponierten Personen* kommen Personen mit einer UV-Exposition unterhalb des 40. Perzentils wie auch Personen ohne jegliche berufliche UV-Exposition in Betracht. Personen mit hoher UV-Exposition (ab dem 90. Perzentil) weisen gegenüber diesen beiden Gruppen ein 1,9- (95 %-Konfidenzintervall 1,2-3,2) bzw. 2fach erhöhtes Erkrankungsrisiko (95 %-Konfidenzintervall 1,2-3,2) auf. Bei der Adjustierung der Assoziation nach der außerberuflichen UV-Exposition ergaben sich keine Veränderungen des ermittelten Risikos gegenüber den nicht Exponierten. Die signifikante Assoziation blieb erhalten. Im Vergleich zu einer Referenzgruppe mit mittlerer beruflicher UV-Exposition (40. bis 60. Perzentil der Verteilung) war das Erkrankungsrisiko durch hohe berufliche UV-Exposition sogar auf das 2,4fache (95 %-Konfidenzintervall 1,5-4,0) erhöht.

Schmitt et al. hatten in einer Meta-Analyse zum Zusammenhang von beruflicher UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom-Risiko, in die insgesamt 18 Studien eingingen, ein gepooltes Odds Ratio von 1,8 (95 %-Konfidenzintervall 1,4-2,2) gefunden. Dabei war der Zusammenhang in Kohortenstudien (OR = 1,7, 95 %-CI 1,1-2,6) und Fall-Kontroll-Studien (OR = 1,8, 95 %-CI 1,4-2,3) annähernd identisch. Zudem ergaben sich deutliche Hinweise für eine Unterschätzung des wahren Zusammenhangs von beruflicher UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom-Risiko durch ungenaue Expositionserfassung (Schmitt, Seidler et al. 2011).

Das bisherige Vorgehen in BK-Verfahren bescheinigt eine hohe berufliche UV-Exposition, wenn diese 40 % und mehr der privaten Exposition beträgt. Unter Verwendung dieses Ansatzes lässt sich mit den erhobenen Daten für hoch Exponierte gegenüber Nichtexponierten ein 1,4fach (95 %- Konfidenzintervall 0,9-2,0) nicht signifikantes Risiko, an einem PEK/AK III/MB zu erkranken, zeigen.

Bei *berufsgruppenspezifischen* Betrachtungen haben sich in der vorliegenden Studie signifikante Risikoerhöhungen gegenüber der nicht exponierten Vergleichsgruppe für Personen mit längstem Beruf im Bereich der Landwirtschaft (OR = 3,7, 95 %-Konfidenzintervall 1,7-8,0) ergeben. Angehörige im Bau-Außengewerbe sowie im Bereich Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer hatten ebenfalls höhere Erkrankungsrisiken als die Referenzgruppe, diese fielen jedoch nicht signifikant aus, was an der für diese Subgruppenanalyse geringen Power liegen mag. Nach Adjustierung für die außerberufliche UV-Exposition blieben die Assoziationen bestehen und zeigten sogar einen geringfügigen Anstieg.

Bei Rosso et al. wird der Zusammenhang von kumulativen Sonnenstunden und Erkrankungsrisiko (OR) für das Plattenepithelkarzinom in Form einer Exponentialkurve dargestellt (Rosso, Zanetti et al. 1996). English und Kollegen unterstellten einen quadratischen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang (English, Armstrong et al. 1998). Die in der vorliegenden Studie gefundenen empirischen Dosis- Wirkungsbeziehungen legten ähnliche Vermutungen nahe. Aufgrund der nicht zufriedenstellenden Modellgüte bei Anpassung mittels Exponentialfunktion wurden zusätzlich fraktionale Polynome 2. Grades zur Modellbildung herangezogen. Eine Glättung erfolgte durch Hinzunahme der Logarithmusfunktion. Hierdurch und durch die Einschränkung des Dosisbereiches konnten insbesondere für die Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung bei beruflicher UV-Exposition und bei der UV- Gesamtexposition sehr gute Anpassungsgüten ($R^2 > 0,9$) erreicht werden.

Für die UV-Gesamtexposition und die berufliche UV-Exposition ließen sich zudem *Verdopplungsdosen* (Expositionswerte für OR = 2) ermitteln. Sie liegen mit 19.467 bzw. 6.348 SED im Bereich der empirisch ermittelten Verdopplungsdosen und bestätigen die Güte der Modellanpassung. Für die außerberufliche UV-Exposition zeigte sich keine positive Dosis-Wirkungsbeziehung. Es muss somit davon ausgegangen werden, dass die Dosis-Wirkungsbeziehung für die Gesamtexposition durch die vorhandene berufliche Exposition vermittelt wird. Dies korrespondiert mit der Tatsache, dass die mittlere außerberufliche UV-Exposition in der Fall- und der Kontrollgruppe gleich hoch ist und scheint insgesamt darauf hinzudeuten, dass das Erfassungsinstrument für die berufliche UV-Exposition sehr gut differenziert, das für die außerberufliche dagegen möglicherweise weniger. Die ermittelten Verdopplungsdosen sind als rohe Schätzer insbesondere nicht nach dem Hauttyp adjustiert. Es bleibt daher zu untersuchen, inwiefern in Abhängigkeit vom Hauttyp unterschiedliche Verdopplungsdosen resultieren. Dass dies bei ausreichender Fallzahl grundsätzlich möglich sein wird, zeigen die vorgelegten Ana-

lysen.

Die Hypothese zur Unabhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom *Ursprung* (beruflich/außerberuflich) der UV-Exposition konnte nicht bestätigt werden. Dies deutet darauf hin, dass die Art der Expositionseinwirkung im beruflichen und außerberuflichen Kontext möglicherweise unterschiedlich ist.

Bei der Frage nach der Wirkung *künstlicher* UV-Strahlung auf das Erkrankungsrisiko ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine der Nebenfragestellungen der Studie handelt. Die durchgeführte Fallzahlplanung hatte sich an der Hypothese 1 (Verdopplungsrisiko bei hoher UV-Exposition) orientiert. Künstliche UV-Exposition kam insbesondere im beruflichen Bereich bei einem kleinen Probandenkreis überhaupt vor und war im Rahmen der Interviews zudem wenig detailliert erfragt worden. Letzteres betrifft auch die künstliche UV-Exposition im privaten Bereich. Somit konnten alle diesbezüglichen Hypothesen nur mit geringerer statistischer Power untersucht werden. Für den Einfluss der künstlichen UV-Exposition auf das Erkrankungsrisiko bei beruflicher UV-Exposition konnten damit keine signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen werden. Aufgrund des Powerproblems bedeutet dies jedoch nicht, dass eine derartige Assoziation nicht doch bestehen könnte. Für Solarienbesuche ließ sich sowohl für die private (OR = 1,9) als auch für die UV-Gesamtexposition (OR = 1,9) eine Assoziation zum Erkrankungsrisiko belegen.

Für das Plattenepithelkarzinom lässt sich in der vorliegenden Studie grundsätzlich kein Zusammenhang zwischen außerberuflicher UV-Exposition und Erkrankungsrisiko zeigen. Auch Armstrong und Krickler hatten in ihren Untersuchungen keine Risikoerhöhung für die außerberufliche UV-Exposition festgestellt (Armstrong, Krickler 2001). Weiterführende zunächst univariate Analysen verdeutlichen jedoch, dass sowohl die Gartennutzung (OR = 1,5) als auch Solarienbesuche (OR = 1,9) als *intermittierende Faktoren* einen signifikanten Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben. Bei der gemeinsamen Analyse aller intermittierenden Faktoren blieben der Einfluss des eigenen Gartens (pro Jahr 1 % Risikozunahme) und die Solariennutzung (OR = 2,0, 95 %-Konfidenzintervall 1,1-3,5) von signifikanter Bedeutung. Auch English et al. (1998) hatten eine Risikoerhöhung auf das 1,8fache (95 %- Konfidenzintervall 1,0-3,2) für intensive Gartennutzung (höchste Kategorie) zeigen können (English, Armstrong et al. 1998). Bei der Untersuchung des Einflusses kontinuierlicher und intermittierender Faktoren auf den Zusammenhang von beruflicher UV-Exposition und Erkrankungsrisiko stellte sich heraus, dass dieser unabhängig von den betrachteten zusätzlichen Faktoren stabil blieb. Dies könnte darauf hinweisen, dass eine intermittierende UV-Exposition für die Entstehung von PEK/AK III/MB im beruflichen Bereich nicht von ausschlaggebender Bedeutung ist, sollte jedoch in Anbetracht der bestehenden Powerproblematik nicht zu hoch bewertet werden.

11.2.2 Ergebnisse für das Basalzellkarzinom

Für das Basalzellkarzinom ließen sich signifikante Assoziationen zwischen der Höhe der *Gesamtexposition* und dem Erkrankungsrisiko nur für hoch (> 90. Perzentil) versus sehr gering Exponierte (< 20. Perzentil) zeigen (OR = 2,0, 95 %-Konfidenzintervall 1,2-3,5). In der Fall-Kontroll-Studie zum BZK sind prozentual betrachtet noch weniger Personen beruflich UV-exponiert, als dies in der Fall-Kontroll-Studie A der Fall war (55 vs. 61 %). Personen mit hoher *beruflicher UV-Exposition* (ab dem 90. Perzentil der Verteilung) hatten gegenüber Personen ohne jegliche berufliche UV-Exposition ein 1,8fach (95 %-Konfidenzintervall 1,2-2,8) erhöhtes Risiko, an einem Basalzellkarzinom zu erkranken. Diese Stärke der Assoziation blieb bei Adjustierung für die außerberufliche UV-Exposition bestehen. Gegenüber Personen mit lediglich mittlerer beruflicher UV-Exposition (hier: 44. bis 60. Perzentil, da erst ab dem 44. Perzentil überhaupt eine berufliche UV-Exposition vorlag) betrug die Risikoerhöhung sogar rund 2,0 (95 %-Konfidenzintervall 1,2-3,2). Beim Vergleich von Personen mit beruflicher Exposition > 40 % der privaten Exposition mit beruflich nicht Exponierten, ließ sich eine Risikoerhöhung für hoch Exponierte auf das 1,5fache (95 %-Konfidenzintervall 1,0-2,2) zeigen. Auch bei diesen Analysen wurde deutlich, dass der Einfluss beruflicher UV-Exposition auf das Erkrankungsrisiko in früheren Studien infolge einer möglicherweise undifferenzierteren Ermittlung der Expositionsdaten unterschätzt worden ist. So wurde von Bauer et al. in einer Meta-Analyse zum Zusammenhang von beruflicher UV-Exposition und Basalzellkarzinom-Risiko ein gepooltes OR von 1,4 ermittelt (Bauer, Diepgen et al. 2011). Risikoschätzer dieser Größenordnung zeigten sich in der vorliegenden Studie nur in dem Fall der Definition hoher Exposition als > 40 % der privaten Exposition.

Für *Beschäftigte* im Bau-Außengewerbe (OR = 2,8) wie auch im Bereich Schlosser/Installateure/ Rohrleitungsbauer (OR = 2,0) ließen sich signifikant erhöhte Risiken für die Erkrankung an einem Basalzellkarzinom der Haut zeigen. Interessanterweise ergab sich für den Bereich Landwirtschaft zwar eine Risikoerhöhung, diese war jedoch nicht signifikant. Die zusätzliche Adjustierung nach der außerberuflichen UV-Exposition führte zu keiner veränderten Ausprägung der ermittelten Assoziationen.

Ausgangspunkt für die Modellierung möglicher *Dosis-Wirkungsbeziehungen* waren empirische Assoziationen, die für die außerberufliche und berufliche UV-Exposition und die daraus ermittelte *UV-Gesamtexposition* untersucht wurden. In Anlehnung an den in Rosso et al. dargestellten Zusammenhang von kumulativer Sonnenexposition (Sonnenstunden) und Erkrankungsrisiko für Basalzellkarzinome, der einen eher logarithmischen Verlauf vermuten ließ, wurde bei der Modellanpassung zunächst ebenfalls von einem logarithmischen Zusammenhang ausgegangen (Rosso, Zanetti et al. 1996). Krickler et al. hatten in ihren Analysen zu Dosis-Wirkungskurven bei BZK dagegen einen quadratischen Zusammenhang unterstellt (Krickler, Armstrong et al. 1995). Deshalb wurden im nächsten

Schritt fraktionale Polynome 2. Grades und zusätzlich die Exponentialfunktion in die Modellbildung einbezogen. Mit $R^2 = 0,97$ wurde für das Modell zur *beruflichen UV-Exposition* die beste Anpassungsgüte erreicht. Nur für diese Art der Exposition wurde ein OR von 2 überhaupt erreicht und damit eine *Verdopplungsdosis* bestimmbar. Der entsprechende Wert lag bei 7.945 SED und höher als die Verdopplungsdosis infolge beruflicher UV-Exposition bei Plattenepithelkarzinomen. Es bleibt auch an dieser Stelle die Frage offen, inwiefern in Abhängigkeit vom Hauttyp unterschiedliche Verdopplungsdosen resultieren. Dass die Ermittlung einer ggf. hauttypabhängigen Verdopplungsdosis bei ausreichender Fallzahl grundsätzlich möglich sein wird, zeigen die vorgelegten Ergebnisse.

Die außerberufliche UV-Exposition zeigte keine positive Dosis-Wirkungsbeziehung, wie dies aufgrund der Tatsache, dass mittlere Expositionswerte keine Gruppenunterschiede zwischen Fällen und Kontrollen zeigten, auch zu vermuten gewesen ist. Somit konnte auch für Basalzellkarzinome die Hypothese bezüglich des *Ursprungs* (beruflich/außerberuflich) der UV-Exposition nicht bestätigt werden.

Die Datenlage bezüglich der künstlichen UV-Exposition im Beruf erlaubte es nicht, einen Einfluss auf den Zusammenhang von UV-Gesamtexposition und Erkrankungsrisiko zu belegen. Für jemals stattgefundenene Solarienbesuche ließ sich eine deutliche Risikoerhöhung für die Erkrankung an einem BZK mit den erhobenen Daten zeigen. Bei Betrachtung der ausschließlich außerberuflichen UV-Exposition ließ sich dies ebenfalls zeigen, wenngleich ein signifikanter Einfluss der außerberuflichen UV-Exposition auf das Erkrankungsrisiko – wie oben bereits diskutiert – nicht belegbar war. Bei der Betrachtung der als *intermittierend* angesehenen Faktoren Garten (jemals) und Solarium (jemals) stellte sich ein auf das 1,5- bzw. 1,9fache erhöhtes Erkrankungsrisiko (95 %-Konfidenzintervalle 1,1-2,1 für Garten, 1,3-3,0 für Solarium) bei Vorliegen eines derartigen Expositionsmusters heraus. Signifikante Einflüsse von Solarienbesuchen auf das Risiko, an einem BZK zu erkranken, wurden auch bei Ferrucci et al. beschrieben (Ferrucci, Vogel et al. 2014). So erhöhte die Nutzung eines Solariums gemäß Yale Study of Skin Health das Erkrankungsrisiko für BZK auf das 1,7fache (95 %-CI 1,2-2,5). Boniol und Mitarbeiter zitierten in ihrer Meta-Analyse zum Zusammenhang von Solariennutzung und Auftreten maligner Melanome auch Studien, die sich mit dem Risiko für PEK und BZK infolge künstlicher UV-Strahlung auf Sonnenbänken befassen. Für PEK konnte ein auf 2,2 (95 %-Konfidenzintervall 1,4-3,6) und für BZK ein auf 1,1 (95 %-Konfidenzintervall 1,0-1,2) signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Solariennutzung jemals vs. nie beschrieben werden (Boniol, Autier et al. 2012).

Damit zeigen PEK/AK III/MB und BZK insgesamt vergleichbare Wirkungen von Expositionsmustern.

11.2.3 Ergebnisse der Messkampagne der DGUV

Es hat sich gezeigt, dass die Methoden der Expositionserfassung unter Verwendung der Formel nach Wittlich und die real gemessenen Werte wie erwartet miteinander korreliert sind. Es kam jedoch zu deutlich größeren Unterschieden zwischen beiden Methoden, je größer die einzelnen Messwerte wurden.

Für einen reinen Methodenvergleich zwischen der Berechnung und der realen Messung einer Exposition musste während der Regression der Wert (0/0, Ursprung) als Fixpunkt verwendet werden, da „keine Exposition“ in beiden Fällen mit dem Wert Null einhergehen muss. Während die Steigung der Regression in den Fällen „Berechnet“ und „Berechnet FZ“ etwa gleich blieb, erhöhte sich der Korrelationskoeffizient bei der Berücksichtigung von Fahrzeugaufenthalten deutlich. Daraus kann gefolgert werden, dass die Verwendung der Angabe von Fahrzeugaufenthalten bei der Berechnung mit der Formel nach Wittlich von großer Bedeutung ist. Aus der Tatsache, dass die Differenzen der Methoden für kleine Mittelwerte im Bland-Altman-Diagramm eher positiv waren, und daher die Berechnung die Messung übertraf, kann gefolgert werden, dass bei eher kleinen Expositionen die Expositionszeit von Proband/innen überschätzt wurde. Ob dieser Effekt auch Einfluss bei längeren Expositionszeiten – und damit größeren Expositionswerten – hat, kann an dieser Stelle nicht beurteilt werden. Durch die Einbeziehung der expositionsvermindernden Wirkung von Fahrzeugkabinen wurden „falsch-hohe“ berechnete Werte korrigiert – geringe gemessene Werte wurden dann mit geringen berechneten Werten korreliert und erhöhten damit das Bestimmtheitsmaß der Regression.

Letztendlich kann aus der Analyse aber abgeleitet werden, dass der Jahresreferenzwert von 30.000 J/m^2 (entspricht 300 SED) für die korrekte Berechnung der Bestrahlung für einen Großteil der Berufsgruppen im Baugewerbe zu klein ist und die berechnete Bestrahlung daher die reale Exposition unterschätzt. Die Maximalwerte der Berechnung wurden dadurch erreicht, dass Proband/innen praktisch die gesamte Arbeitsschicht als Expositionszeit angaben. Dadurch ergab sich eine Größenordnung von etwa 250 J/m^2 (Juni) pro Tag aus Berechnungen, wenn der Beschäftigte fünf Tage/Woche und acht Stunden/Tag exponiert war. Aus Messungen läge man dann bereits in Größenordnungen von 500 J/m^2 pro Tag, wie man aus Abbildung 93 links ableiten kann. Die Steigung der Regressionsgeraden gibt zudem selbiges: Aus dem Wert von $\sim 0,5$ lässt sich schlussfolgern, dass die Berechnung die Exposition um die Hälfte unterschätzt. Aufgrund der großen Streuung der einzelnen Messwerte kann dies aber nur als eine Näherung angesehen werden. Es handelt sich zudem zunächst nur um Berufe im Baugewerbe, Zusammenhänge in anderen Branchen können durchaus andere sein. Ziel muss es letztendlich sein, eine berufsgruppenspezifische Gestaltung des Referenzwertes zu erreichen. Dazugehörige Untersuchungen werden in einem gesonderten Bericht unter Berücksichtigung anderer Be-

rufsgruppen dargestellt.

11.2.4 Validität, Reliabilität und Praktikabilität der Erfassungsinstrumente

Eine ebenso große Bedeutung für die Zuverlässigkeit der Studienergebnisse stellt die Validität der Messinstrumente dar. Eine Schwäche bisheriger Studien liegt unter anderem darin, dass sowohl die berufliche als auch die außerberufliche UV-Exposition nur unzureichend erfasst wurden, um zuverlässige Aussagen zum Wirkungszusammenhang abzuleiten.

Ein wichtiger Teil der Studie zu FB 181 bestand in der Validierung der Messinstrumente zur Quantifizierung der Lichtschädigung sowie der individuellen beruflichen und außerberuflichen UV-Exposition. Diese erfolgte zum einen durch die eingebettete Validierungsstudie zur Untersuchung der Reliabilität der entwickelten Instrumente. Zum anderen dienten Untersuchungen zu den Assoziationen von UV-Exposition und Bewertung der extrinsischen Lichtschädigung dazu, zu beurteilen, inwiefern die Lichtschaden-Instrumente valide sind.

a. Lichtschaden-Instrumente

Für alle Studienteilnehmer/innen (beide Fallgruppen und die Kontrollgruppe wurden gemeinsam betrachtet) wurde bei Personen mit hoher UV-Gesamtexposition (≥ 90 . Perzentil) eine durchschnittlich höhere Bewertung des Photographic Guides, der Hautalterung und des Lichtschadens im Gesicht im Vergleich zu Personen mit mittlerer UV-Gesamtexposition (40.-< 60. Perzentil) und auch niedriger (< 20. Perzentil der Verteilung) ermittelt. Dies dokumentiert eine hohe Validität der eingesetzten Instrumente. Weiterhin war eine höhere Bewertung der Lichtschädigung bzw. der Hautalterung mit einem höheren Risiko, an einem PEK/AK III/MB bzw. einem BZK zu erkranken, signifikant assoziiert.

Zur Überprüfung der Reliabilität der Instrumente A aus FB 170 (Photographic Guide, Lichtschadenskalen und Skala zur Hautalterung) wurden im Rahmen der eingebetteten Validierungsstudie insgesamt 364 Studienteilnehmer/innen durch einen unabhängigen zweiten Studienarzt/Studienärztin untersucht. Während die Bewertungen zur allgemeinen Anamnese gut bis sehr gut übereinstimmten (Cohens Kappa: 0,7-0,8), war die Übereinstimmung bei den Instrumenten zur Bewertung der Lichtschädigung sehr unterschiedlich (Cohens Kappa: 0,2-0,6). Für dieselben Parameter konnten jedoch starke Interrater-Korrelation nachgewiesen werden. Weitere Analysen (Bland-Altman Plots) zeigten außerdem, dass die Mehrheit der Bewertungen nur ein bis zwei Punkte voneinander abwich. Für die Erfassungsinstrumente zur beruflichen und außerberuflichen UV-Exposition konnte eine besonders

hohe Interrater-Korrelation (0,9) erzielt werden. Dies spricht für eine für den Begutachtungskontext ausreichende Reliabilität.

Generell zeigen die Ergebnisse von Teil a) der Validierungsstudie, dass die Bewertungen durch verschiedene Untersucher reproduziert werden können. Es kann somit von einer ausreichenden Reliabilität ausgegangen werden.

Die Abweichungen der Bewertungen bei den Instrumenten zur Beurteilung der Lichtschädigung machen aber auch deutlich, dass für den Einsatz der Messinstrumente im Feld eine Schulung des Studienarztes bzw. der Studienärztin unerlässlich ist. Dies gilt insbesondere für die Instrumente zur Bewertung des Lichtschadens bzw. der Hautalterung. Eine solche Maßnahme könnte eine deutliche Verbesserung der Reliabilität der Messinstrumente zur Folge haben.

b. Erfassungsinstrumente für die berufliche und außerberufliche UV-Exposition

Bezüglich der Höhe durchschnittlicher UV-Expositionen im außerberuflichen Bereich wurden unter Verwendung der in früheren Studien abgeleiteten Dosiswerte (Knuschke, vgl. Tabelle 12) plausible Ergebnisse erzielt. Werden die Angaben zur außerberuflichen UV-Exposition mit der bisher angenommenen mittleren individuellen UV-Jahresexposition der deutschen Bevölkerung (130 SED) verglichen, so stellt sich heraus, dass auch in der vorliegenden Studie die Gesamtexposition an Werktagen und Wochenenden (nicht trennbar) mit durchschnittlich 75 SED/Jahr um 10 SED/Jahr niedriger als die Gesamtexposition im Urlaub mit durchschnittlich 85 SED/Jahr ausfällt. Sie liegt damit jedoch in jedem der Anteile um 15 SED/Jahr (insgesamt somit 30 SED/Jahr) höher, als dies bisher angenommen wurde. Die in der Studie ermittelten Dosiswerte für die außerberufliche UV-Exposition stützen sich in erster Linie auf die Angaben der befragten Studienteilnehmer/innen bezüglich der Aufenthalte im Freien insbesondere an Wochenenden und im Sommer (Nordhalbkugel April-September). Aus der daraus durch den Studienarzt abgeleiteten Bewertung auf der mit Verteilungsperzentilen (Knuschke, Krins 2000) unterlegten Likertskala resultierten letztendlich die für die weiteren Analysen verwendeten Dosiswerte. Knuschke und Krins (2000) beschrieben den Sachverhalt, dass Studienteilnehmer/innen zumeist höhere Zeiträume für Aufenthalte im Freien berichteten, als diese durch personendosimetrisch ermittelte Messwerte belegt werden konnten (Knuschke, Krins 2000). Hierauf Bezug nehmend erscheint es angebracht, die in der Studie FB 181 ermittelten durchschnittlichen jährlichen Dosiswerte, die ca. 30 SED höher liegen als die bisher verwendeten, für den Freizeitbereich ebenfalls durch Messungen zu verifizieren.

In der vorliegenden Studie war eine höhere UV-Exposition in jedem Fall mit einer höheren Lichtschä-

digung der Haut positiv assoziiert. Dies deutet darauf hin, dass das eingesetzte Instrument zur Erfassung der außerberuflichen UV-Exposition hinreichend valide ist.

Zur Überprüfung der Reliabilität der Expositionswerte war im Rahmen der Validierungsstudie jeweils eine berufliche und eine außerberufliche Lebensperiode erfasst worden. Berechnet wurden kumulative Expositionswerte in SED für die in beiden Studien (Haupt- und Validierungsstudie) parallel für die jeweilige Person erfragten Lebensjahre. Für die ermittelten Expositionswerte ergab sich mit 0,95 (berufliche UV-Exposition) und 0,92 (außerberufliche UV-Exposition) eine sehr hohe Interrater-Korrelation.

Des Weiteren war zu überprüfen, inwieweit mit dem im Rahmen von FB 170 als Instrument B (Erlanger UV-Anamnesetool) entwickelten vereinfachten Erfassungssystem vergleichbare Ergebnisse bezüglich des als Goldstandard geltenden Erfassungssystems des IFA ermittelt werden können. Ein systematischer Unterschied zwischen beiden Ermittlungssystemen ist die Referenzdosis für ganztägig outdoor Beschäftigte. Diese liegt bei 300 (Erfassungssystem des IFA) bzw. 170 SED/Jahr (Erlanger UV-Anamnesetool). Bei ansonsten gleicher Berechnungsvorschrift sollten die Erfassungssysteme durch einen Faktor 300/170 ineinander überführbar sein. Die ermittelten Korrelationen können insgesamt als hoch angesehen werden. Bei Betrachtung aller vorhandenen Datensätze, ergaben sich Korrelationen zwischen 0,74 (Kontrollen) und 0,82 (Patient/innen mit PEK/AK III/MB). Für Personen, bei denen überhaupt eine berufliche UV-Exposition (≥ 0 SED) vorlag, lagen die Korrelationen zwischen 0,71 bei Personen mit BZK und 0,77 bei Personen mit PEK/AK III/MB. Die Datenanalyse hat jedoch gezeigt, dass von den Studienärzt/innen aufgrund weniger kleinteiliger Erfragung der beruflichen Sachverhalte geringe berufliche Expositionen häufig nicht mit erfasst wurden, wohingegen – aus dem gleichen Grund – hohe berufliche Expositionen von den Studienärzt/innen überschätzt wurden.

Als Berufsgruppen mit hoher beruflicher UV-Exposition waren durch Analyse der von den Studienärzt/innen erhobenen Daten Berufe im Bereich der Landwirtschaft (i. w. S.) sowie in den Bereichen Bau-Außengewerbe und Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer ermittelt worden. Der Nachweis erhöhter Erkrankungsrisiken gelang bei Betrachtung des am längsten ausgeübten Berufes für die beiden untersuchten Tumorentitäten allerdings nur zum Teil. Analysen zu Berufswechslern unterstützten die gefundenen Resultate. Es zeigte sich insgesamt, dass trotz der relativ groben und mit qualitativen Einschränkungen erfolgten Zuordnung der Berufsgruppen in der vorliegenden Studie plausible Assoziationen und mit Ergebnissen anderer Autoren vergleichbare Resultate erzielt wurden. So fanden auch Wissenschaftler/innen um Boniol in Frankreich (2015) die höchsten täglichen beruflichen UV-Dosen mit 1,19 SED bei Gärtnern und 1,13 SED/Tag bei Bauarbeitern gefolgt von Landwirten mit 0,95 SED/Tag (jeweils jährliche Tagesmittel). Erhöhte Erkrankungsrisiken für BZK bei männlichen Be-

schäftigten in landwirtschaftlichen Berufen bzw. im Gartenbau hatten auch Marehbian und Mitarbeiter/innen bereits 2007 zeigen können (OR = 2,8, 95 %-Konfidenzintervall 1,4-5,6 bzw. OR = 3,2, 95 %-Konfidenzintervall 1,5-6,8). Zusätzlich hatten in dieser Studie auch Fernfahrer (OR = 2,2, 95 %-Konfidenzintervall 1,1-4,1) ein erhöhtes Risiko, an einem BZK zu erkranken (Marehbian, Colt et al. 2007, Boniol, Koechlin et al. 2015). Als bezüglich der Erkrankung an einem PEK besonders gefährdet erwiesen sich bei Marehbian et al. wiederum männliche Beschäftigte in landwirtschaftlichen Berufen (OR = 3,0, 95 %-CI 1,3-6,8) bzw. im Gartenbau (OR = 3,3, 95 %-CI 1,4-7,8).

Erhöhte Risiken für beide Tumorentitäten waren in der vorliegenden Studie für Personen, die jemals im landwirtschaftlichen Bereich tätig gewesen waren, belegt worden, für den am längsten ausgeübten Beruf konnte eine Assoziation lediglich zum PEK gezeigt werden. Weitere Studien belegen das gehäufte Auftreten von nicht-melanozytären Hautkrebs bei Landwirten und Bauarbeitern (Caroe, Ebbehoj et al. 2013, Szewczyk, Pazdrowski et al. 2015). Oldenburg et al. fanden zudem in ihrer Auswertung stationärer Daten erhöhte Risiken bei deutschen Seeleuten im Decksdienst (OR = 1,3, 95 %-CI 1,1-1,5), an einem BZK oder PEK zu erkranken (Oldenburg, Harth et al. 2015). Für diese Berufsgruppe gab es in der vorliegenden Studie keine hinreichende Fallzahl.

Damit spricht auch die berufsgruppenorientierte Analyse für die Validität des zur Ermittlung der beruflichen UV-Exposition eingesetzten Messinstruments.

11.2.5 Zusammenfassung der Studienergebnisse anhand der aufgestellten Hypothesen

Hypothese 1

Personen mit hoher *Gesamtexposition* gegenüber UV-Strahlung (90. bis 100. Perzentil) haben im Vergleich zu Personen mit durchschnittlicher Exposition gegenüber UV-Strahlung (40. bis 60. Perzentil) ein höheres Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom der Haut zu erkranken. Im Rahmen der Studie konnte eine Risikoerhöhung auf 1,7 gezeigt werden, eine Risikoerhöhung auf zwei ließ sich nicht nachweisen.

Für Personen mit hoher *Gesamtexposition* gegenüber UV-Strahlung (90. bis 100. Perzentil) ließ sich jedoch im Vergleich zu Personen mit durchschnittlicher Exposition gegenüber UV-Strahlung (40. bis 60. Perzentil) kein signifikant erhöhtes Risiko, an einem Basalzellkarzinom der Haut zu erkranken, nachweisen.

Hypothese 2a)

Personen mit hoher *beruflicher Exposition* gegenüber UV-Strahlung (90. bis 100. Perzentil) haben im Vergleich zu Personen mit mittlerer beruflicher Exposition (40. bis 60. Perzentil) gegenüber UV-Strahlung ein auf das 2,4fache erhöhtes Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom der Haut zu erkranken.

Personen mit hoher beruflicher Exposition gegenüber UV-Strahlung (90. bis 100. Perzentil) haben im Vergleich zu Personen mit mittlerer beruflicher Exposition (hier: 44. bis 60. Perzentil) gegenüber UV-Strahlung ein doppelt so hohes Risiko (OR = 1,97), an einem Basalzellkarzinom der Haut zu erkranken.

Hypothese 2b)

Als *Berufsgruppe*, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung kutaner Plattenepithelkarzinome einhergeht, konnten unter Berücksichtigung des am längsten ausgeübten Berufs der Bereich Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter definiert werden.

Es konnten zudem *Berufsgruppen* definiert werden, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung kutaner Basalzellkarzinome einhergehen: Bauberufe (außen), Schlosser/Installateure/ Rohrleitungsbauer.

Bei der Betrachtung von jemals ausgeübten Berufen konnten für beide Tumorentitäten Berufe aus den Bereichen Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter, Bauberufe (außen) sowie Schlosser/ Installateure/Rohrleitungsbauer als Berufe identifiziert werden, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind.

Hypothese 3a)

Eine *positive Dosis-Wirkungsbeziehung* zwischen kumulativer UV-Gesamtexposition und dem Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom der Haut zu erkranken, konnte ermittelt werden. Eine Verdopplungsdosis in Höhe von 19.467 SED konnte abgeleitet werden.

Eine *positive Dosis-Wirkungsbeziehung* zwischen kumulativer UV-Gesamtexposition und dem Risiko, an einem Basalzellkarzinom der Haut zu erkranken, konnte ermittelt werden. Eine Verdopplungsdosis konnte nicht abgeleitet werden.

Hypothese 3b)

Die positive Dosis-Wirkungsbeziehung ist sowohl bei PEK/AK III/MB als auch bei BZK nicht unabhän-

gig von dem Ursprung (beruflich/außerberuflich) der UV-Exposition. Für die im Rahmen der Studie ermittelte außerberufliche UV-Exposition ließ sich keine Assoziation zum Erkrankungsrisiko zeigen. Hierbei ist zu beachten, dass bei zusätzlich beruflich Exponierten der Anteil der außerberuflichen Exposition an der Gesamtexposition möglicherweise zu gering war, um eine Dosis-Wirkungsbeziehung nachzuweisen.

Für die Art (natürlich/künstlich) der UV-Exposition ließ sich sowohl bei PEK/AK III/MB als auch beim BZK eine Assoziation derart zeigen, dass Solarienbesuche einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben.

Die Erfassung der außerberuflichen Exposition erscheint ungenauer und deutlich schwieriger als die Erfassung der beruflichen Exposition. Daher ist eine Unterschätzung des Effektes möglich. Weiterhin wurde das Schutzverhalten der Teilnehmer (Anwendung von Hautschutz) nicht berücksichtigt.

Hypothese 3c)

Das Muster der UV-Exposition (kontinuierlich/intermittierend) spielt sowohl bei PEK/AK III/MB als auch bei BZK in dem Sinne eine Rolle, dass Gartennutzung und Solarienbesuche, werden diese als intermittierende Einflussfaktoren aufgefasst, einen eigenständigen Beitrag zum jeweiligen Erkrankungsrisiko leisten.

Hypothese 4

Die Analysen zeigen, dass sich die im Forschungsprojekt FB 170 entwickelten Instrumente zur Quantifizierung der Lichtschädigung sowie der individuellen beruflichen und außerberuflichen UV-Exposition auch in der Feldstudie bei Nutzung durch nicht an der Instrumentenentwicklung beteiligte Untersucher als valide, reliabel und praktikabel erweisen.

11.3 Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

In einer Reihe von Sensitivitätsanalysen wurden die in den Hauptanalysen gefundenen Resultate in unterschiedlicher Weise bezüglich ihrer Reproduzierbarkeit unter leicht veränderten Randbedingungen analysiert.

Sensitivitätsanalyse I:

Es wurde überprüft, inwiefern die Hinzunahme weiterer Parameter in das betrachtete Modell zur Un-

tersuchung einer möglichen Risikoverdopplung infolge UV-Strahlenexposition die ermittelten Effektschätzer modifiziert. Folgende Ergebnisse wurden festgestellt:

- Fall-Kontroll-Studie A: PEK/AK III/MB: saturiertes Modell: 2,2 (1,3-3,9), hinreichendes Modell: 2,3 (1,3-3,8)
- Fall-Kontroll-Studie B: Basalzellkarzinom: saturiertes Modell: 1,9 (1,3-3,0), hinreichendes Modell: 2,1 (1,4-3,2)

Damit haben sich durch die Hinzunahme weiterer Parameter die grundlegenden Assoziationen nicht verändert. Bei jeder der dargestellten Analysemethoden kann ein doppelt so hohes Erkrankungsrisiko bei hoher beruflicher UV-Exposition gegenüber mittlerer Exposition belegt werden.

Sensitivitätsanalysen II und III:

Bei konstanter außerberuflicher UV-Exposition von 130 SED/Jahr errechnet sich die entsprechende kumulative Lebensdosis infolge privater UV-Exposition aus $130 \text{ SED} \cdot \text{Lebensalter}$. Es zeigte sich zunächst, dass die mit 130 SED/Jahr konstant angesetzte außerberufliche UV-Exposition niedriger als die durch Befragung der Studienteilnehmer/innen ermittelte ausfällt. Für die Gesamtexposition ergab sich für hoch Exponierte gegenüber weniger Exponierten bei konstanter privater UV-Exposition ein auf 2,0 erhöhtes Risiko, an einem PEK/AK III/MB zu erkranken. Für die Hauptanalyse hatte sich eine Risikoerhöhung auf 1,7 ergeben.

Die Veränderung der Ermittlung der außerberuflichen UV-Exposition wirkt sich auf den Zusammenhang von *beruflicher UV-Exposition* und Erkrankungsrisiko nur dann aus, wenn hoch Exponierte über die 40 %-Regel (aus dem bisher angewandten BK-Verfahren) definiert werden. In der Sensitivitätsanalyse hatten derart hoch Exponierte ein lediglich um 25 % erhöhtes Erkrankungsrisiko für PEK/AK III/MB gegenüber geringer Exponierten, für die Hauptanalyse hatten etwa 40 % gezeigt werden können. Beide Risikoerhöhungen waren nicht signifikant.

Für das Basalzellkarzinom war in der Hauptanalyse zur *UV-Gesamtexposition* kein erhöhtes Erkrankungsrisiko in der hoch exponierten Gruppe ermittelt worden. In der Sensitivitätsanalyse ließ sich dagegen zeigen, dass Personen mit hoher UV-Gesamtexposition ein um etwa 90 % höheres Erkrankungsrisiko aufweisen, als Personen mit lediglich mittlerer UV-Exposition. War in der Hauptanalyse unter Verwendung der ermittelten außerberuflichen UV-Exposition (40 %-Regel) ein Zusammenhang für berufliche UV-Exposition und Erkrankungsrisiko nachweisbar, so ging dieser bei als konstant angenommener außerberuflicher Exposition verloren.

Durch die Festlegung einer konstanten jährlichen außerberuflichen UV-Exposition veränderten sich die Mittelwerte der attestierten Lichtschädigung im Gesicht zwischen den Gruppen mit mittlerer und

hoher UV- Gesamtexposition nur geringfügig. Personen mit höherer UV-Gesamtexposition hatten auch höhere Mittelwerte bei der Bewertung der extrinsischen Hautschädigung im Gesicht unter Verwendung der Lichtschadenskala. Systematische Einflüsse der unterschiedlichen Berechnungsmethoden der Gesamtexposition ließen sich nicht erkennen. Auch der Zusammenhang von UV-Exposition und Hautalterung blieb trotz Veränderung der Expositionsbewertung erhalten.

Sensitivitätsanalyse IV:

Die Sensitivitätsanalyse IV untersuchte die Auswirkungen der veränderten UV-Gesamtexposition auf die ermittelten Dosis-Wirkungsbeziehungen. Aufgrund der in der Sensitivitätsanalyse als geringer angesetzten außerberuflichen UV-Exposition fiel auch die jeweilige UV-Gesamtexposition geringer als in der Hauptanalyse aus. Bei ansonsten gleichem Vorgehen konnte für beide Tumorentitäten eine ähnlich hohe Anpassungsgüte bei der Modellbildung wie in der Hauptanalyse erreicht werden. Die Verdopplungsdosis verringerte sich bei PEK von 19.467 SED in der Hauptanalyse auf 13.753 SED in der Sensitivitätsanalyse. Bei BZK fällt auf, dass für die mit konstanter außerberuflicher UV-Exposition von 130 SED/Jahr definierte Gesamtexposition im Gegensatz zur Hauptanalyse eine Verdopplungsdosis (17.915 SED) aus dem entwickelten Modell abgeleitet werden konnte.

Sensitivitätsanalysen V und VI:

101 Patient/innen mit PEK/AK III/MB waren nach dem neuen Einschlusskriterium (Ersterkrankung an einem PEK/AK III/MB nach dem 01.01.2009) in die Studie aufgenommen worden. Unter Ausschluss dieser Patient/innen verblieben für die Auswertung 525 Patient/innen mit PEK/AK III/MB, für die die Hypothesen 1 und 3a) erneut zu prüfen waren. Unter Verwendung der UV-Gesamtexposition ließ sich im Vergleich zur Hauptanalyse mit einem OR = 1,7 in der Sensitivitätsanalyse für hoch Exponierte ein 1,8fach erhöhtes Erkrankungsrisiko zeigen. Für die Verdopplungsdosis ergab sich für die UV-Gesamtexposition eine Verschiebung von 19.467 (Hauptanalyse) auf 18.560 SED (Sensitivitätsanalyse VI). Bei teilweise unterschiedlichen Modellparametern wurde für die berufliche UV-Exposition mit $R^2 = 0,95$ für Haupt- und Sensitivitätsanalyse eine gleichermaßen hohe Modellanpassung erreicht. Die aus dem Modell ableitbare Verdopplungsdosis lag bei 5.171 SED gegenüber 6.348 SED in der Hauptanalyse.

Sensitivitätsanalysen VII und VIII:

In den Sensitivitätsanalysen VII und VIII wurden die für die Hauptanalyse (Hypothese 3a) ermittelten Dosis-Wirkungsbeziehungen für die UV-Gesamtexposition sowie die berufliche und die außerberufliche UV-Exposition bezüglich ihrer Robustheit durch Lagtime-Analysen (zwei bzw. fünf Jahre zurückliegende Expositionen wurden nicht berücksichtigt) überprüft. Bei ähnlich ausfallenden Modell-

güten ergaben sich durch die Reduktion der betrachteten Dosiswerte Veränderungen bei den ermittelten Verdopplungsdosen. Insbesondere für den beruflichen Ursprung der UV-Exposition blieben aber sowohl für PEK als auch für BZK die Zusammenhänge zwischen Exposition und Erkrankungsrisiko stabil.

Sensitivitätsanalyse IX:

In der Sensitivitätsanalyse IX wurden alle Patient/innen mit „Doppeldiagnosen“ aus den Fall-Kontroll-Studien zum PEK bzw. BZK ausgeschlossen. Obwohl dies insgesamt 106 Patient/innen betraf, ergaben sich lediglich marginale Veränderungen bei den Ergebnissen der Modellbildung und der zugehörigen Anpassungsgüte. Die ableitbaren Verdopplungsdosen veränderten sich bei PEK von 19.467 auf 19.134 SED bei der UV-Gesamtdosis und von 6.348 auf 6.209 SED bei der beruflichen UV-Exposition (jeweils bei vergleichbarem R^2). Bei den Sensitivitätsanalysen BZK stellten sich vergleichbar gute Modellanpassungen wie bei der Hauptanalyse ein. Eine Verdopplungsdosis ließ sich nur für die berufliche UV-Exposition ermitteln. Sie lag trotz unterschiedlicher Datengrundlage (980 Datensätze in der Hauptanalyse versus 763 in der Sensitivitätsanalyse) wie bei der Hauptanalyse bei einem Wert von 7.945 SED.

Sensitivitätsanalyse X:

Um Berufswechsler/innen in den vorhandenen Daten abzubilden, wurden – anders als in der Hauptanalyse, in denen Personen mit ihrem am längsten ausgeübten Beruf in der jeweiligen exponierten Berufsgruppe untersucht worden waren – Personen betrachtet, die jemals in einer der sechs am meisten exponierten Berufsgruppen gearbeitet hatten. Auch für Berufswechsler/innen stellte sich heraus, dass eine Tätigkeit in der Landwirtschaft den bedeutendsten Einfluss auf das Risiko, an einem *PEK/AK III/MB* zu erkranken, aufweist (OR = 2,5, 95 %-Konfidenzintervall 1,6-4,0). Anders als für die Ausübung des längsten Berufes in den Bereichen Bau-Außengewerbe sowie Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer festgestellt, gab es hierfür bei den Berufswechsler/innen einen signifikanten Zusammenhang (Baugewerbe: OR = 1,9, 95 %-Konfidenzintervall 1,2-3,1; Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer: OR = 1,8, 95 %-Konfidenzintervall 1,2-2,8). Für die anderen im Bereich hoher UV-Exposition häufig vorkommenden Berufsgruppen ließen sich auch im Falle der Berufswechsler/innen keine signifikanten Zusammenhänge zeigen.

Bei der Betrachtung der am längsten ausgeübten Berufe (Hauptanalyse) hatte sich herausgestellt, dass langjährige Tätigkeiten im Baugewerbe (außen) oder im Bereich Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer mit dem Erkrankungsrisiko für *Basalzellkarzinome* im Zusammenhang stehen. Dies galt gleichermaßen bei der Analyse der Berufswechsler/innen (OR = 1,7 bzw. 2,1). Zudem ließ sich eine

Assoziation auch für Personen, die jemals im Bereich der Landwirtschaft gearbeitet hatten belegen (OR = 2,0, 95 %-Konfidenzintervall 1,3-3,0).

11.4 Methodenkritik

Die Studie FB 181 ragt durch die hohe Fallzahl (626 bzw. 739 Patient/innen mit PEK/AK III/MB bzw. BZK und 996 Kontrollpersonen) eingeschlossener Probanden gegenüber bisherigen Studien zu UV-Exposition und Risiko für PEK/AK III/MB bzw. BZK heraus. Laut Fallzahlschätzung waren je 700 Fälle und Kontrollen in Bezug auf die Haupthypothese 1 für eine statistische Power von 0,95 erforderlich, 515 hinreichend für eine Power von 0,80. Hinzu kommt die hochwertige und differenzielle Erfassung der Exposition gegenüber natürlicher UV-Strahlung, die in der vorliegenden Form ebenfalls bisher einzigartig ist. Des Weiteren wurden die eingesetzten Messinstrumente bezüglich ihrer Reliabilität untersucht, wobei die Zweitbegutachtung gegenüber den Ergebnissen der Erstuntersuchung verblindet erfolgte. Anhand einer Reihe von Sensitivitätsanalysen konnte zudem ein hohes Maß an Robustheit der Untersuchungsergebnisse nachgewiesen werden.

Die Rekrutierung der Fälle erfolgte durch ein Netzwerk aus dermatologischen Praxen im Einzugsbereich der Studienzentren. Kontrollpersonen wurden über die Einwohnermeldeämter an den jeweiligen Studienorten rekrutiert. Damit konnte der Bevölkerungsbezug in der vorliegenden Studie hergestellt werden.

Die Sicherstellung einer hohen Datenqualität erfolgte zum einen durch ein sorgfältiges Monitoring während der Rekrutierungsphase, zum anderen durch eine Vielzahl von Plausibilitätskontrollen im Rahmen des Monitorings und nach Abschluss der Rekrutierung. Das diesbezügliche Vorgehen wie auch eine dezidierte Strategie zur Datenauswertung wurden in einem mit allen Forschungsnehmern und dem wissenschaftlichen Beirat der Studie abgestimmten statistischen Analyseplan schriftlich niedergelegt. Dieser Analyseplan bildete das Konzept für die Ermittlung der vorgelegten Auswertungsergebnisse. Er wurde im Zuge der Datenauswertung streng eingehalten.

Beim Vergleich der Ergebnisse mit Krebsregisterdaten zum nicht-melanozytären Hautkrebs bzw. dem Basalzellkarzinom stellen sich die grundsätzlichen Altersverteilungen beider Erkrankungen sehr ähnlich dar (Gemeinsames Krebsregister (GKR) 2004, Robert Koch-Institut 2004, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2015). Es zeigt sich jedoch, dass die im Rahmen des Forschungsvorhabens FB 181 rekrutierten Personen durchschnittlich jünger waren als dies in Schätzungen für die Bevölkerung der Fall ist. Personen mit einem Erkrankungsalter ab 80 Jahre sind in der Studie seltener vertreten als in den Registerdaten, was einer grundsätzlich geringeren

Bereitschaft zur Teilnahme an wissenschaftlichen Studien in diesen Altersgruppen geschuldet sein dürfte. Dagegen sind Patient/innen der Altersgruppen 65 bis 74 Jahre in FB 181 leicht überrepräsentiert.

Insgesamt wurden in beiden Studiengruppen mehr Männer als Frauen rekrutiert (PEK/AK III/MB: 70,6 %; BZK: 54,9 %). Diese Verteilung deckt sich ebenfalls mit den Schätzungen aus Krebsregisterdaten (Robert Koch-Institut 2004, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2015), wonach Männer (178/100.000) eine höhere Inzidenz an nicht-melanozytärem Hautkrebs aufweisen als Frauen (151/100.000).

Basierend auf den guten Übereinstimmungen der Studiendaten mit den Schätzungen der Krebsregister kann von einer hohen Repräsentativität der FB 181-Daten bezüglich Alter und Geschlecht von Personen mit PEK/AK III/MB bzw. BZK in der Allgemeinbevölkerung ausgegangen werden.

Bereits bei der den Einwohnermeldeämtern vorgelegten Ziehungsanweisung war darauf geachtet worden, Meldedaten alters- und geschlechtsstratifiziert nach Hautkrebsprävalenzen (PEK und BZK) gemäß den Tumorregisterdaten anzufordern. Aufgrund der Zumutbarkeit einer Studienteilnahme wurden Kontrollpersonen nur bis zu einem Alter von 80 Jahren aus den Daten der Melderegister rekrutiert. In allen Altersgruppen sowie für Männer und Frauen insgesamt betrug die Response (tatsächlich in die Studie eingeschlossene Personen) ca. 20 %, so dass die Repräsentativität der Kontrollgruppe für die zu beantwortenden Fragestellungen unterstellt werden kann.

Die Darlegungen zur Repräsentativität der Studienpopulation insgesamt zeigen, dass insbesondere Patient/innen der Altersgruppen über 80 Jahre in der Studie unterrepräsentiert sind, was zum einen darauf zurückzuführen ist, dass die Bereitschaft und die Fähigkeit (z. B. infolge von Komorbiditäten) von Personen in diesen Altersgruppen an Studien teilzunehmen, die derart lange Untersuchungen und Befragungen beinhalten, mit steigendem Alter immer mehr abnimmt oder gar nicht mehr möglich ist.

Verzerrungen der ermittelten Risikoschätzer für die untersuchten Tumorentitäten infolge der Zusammensetzung der Studienpopulation sind dennoch nicht zu erwarten. Dies begründet sich damit, dass in allen Analysen zur Haupthypothese zusätzlich zum erfolgten Propensity Score Matching auch noch für Erkrankungsalter (linear und quadratisch), Geschlecht und Hauttyp adjustiert wurde.

Für die beiden untersuchten Tumorentitäten wird – wie auch von anderen Autoren (Armstrong, Krickler 2001) beschrieben – als die am häufigsten betroffene Körperregion das Gesicht benannt. Mit 50,8 % aller Indexdiagnosen bei PEK/AK III/MB bzw. 60,1 % bei BZK kommen Hautkrebserkrankungen im Gesicht in der vorliegenden Studie jedoch deutlich häufiger vor als von Eisemann et al. aus Regis-

terdaten für die Diagnosejahre 1997-2011 berichtet (Eisemann, Jansen et al. 2015). Marzuka und Book (2015) stellten fest, dass 50-79 % aller Basalzellkarzinome vom nodulären histologischen Typ sind (Marzuka, Book 2015). Mit 60,2 % ordnen sich die vorliegenden Studiendaten in diesen Rahmen ein.

Untersuchungen zur Validität der eingesetzten Messinstrumente belegten, dass hohe UV- Expositionen mit einer hohen Bewertung der extrinsischen Lichtschädigung assoziiert waren. Hierzu ist einschränkend anzumerken, dass dem jeweiligen Studienarzt/der Studienärztin bekannt war, ob eine Erkrankung und wenn ja, welche Art der Erkrankung an welcher Körperstelle, vorlag.

Dagegen scheint ein möglicherweise aufgetretener Erinnerungsbias, der infolge der altersbedingt langen erfragten Zeiträume zur Ermittlung der außerberuflichen UV-Exposition zu vermuten ist, die erwarteten Assoziationen nicht essenziell zu beeinflussen. Darauf lassen die in der Validierungsstudie bezüglich der außerberuflichen UV-Exposition ermittelten Ergebnisse schließen.

Weiterhin zeigte sich, dass die durchschnittliche UV-Exposition im Urlaub in der Kontrollgruppe höher lag als in den beiden Fallgruppen. Dies deutet darauf hin, dass gesunde Personen mit hoher UV-Exposition an der Studienteilnahme und an der Erforschung dieses Zusammenhangs besonders interessiert waren, da eben diese Personen von den Ergebnissen profitieren könnten. Die vergleichsweise hohe UV-Exposition könnte ebenfalls eine Erklärung dafür sein, dass bei Kontrollpersonen während der Studienteilnahme noch eine bemerkenswerte Anzahl von Plattenepithel- bzw. Basalzellkarzinomen diagnostiziert wurde.

Die Tatsache, dass die UV-Exposition der Kontrollpersonen höher lag als es möglicherweise in der Allgemeinbevölkerung der Fall ist, lässt darauf schließen, dass der Zusammenhang zwischen UV-Exposition und Erkrankungsrisiko in dieser Studie nicht überschätzt wurde.

Attributable Risiken für die Erkrankung an einem PEK oder BZK infolge einer hohen beruflichen UV-Exposition wie auch infolge der Einnahme von Immunsuppressiva waren mit den vorliegenden Studiendaten berechenbar und plausibel. Für eine hohe außerberufliche UV-Exposition ließen sich dagegen keine attributablen Risiken ermitteln. Dies ist konkordant zu den gefundenen Dosis- Wirkungsbeziehungen und zudem der Tatsache geschuldet, dass es für diesen Sachverhalt keine nicht exponierte Gruppe gibt (Armstrong, Kricke 1993, Parkin, Mesher et al. 2011).

11.5 Schlussfolgerungen

Die Studienergebnisse belegen ein Verdopplungsrisiko durch berufliche UV-Strahlung für die Erkan-

kung PEK/AK III/MB. Damit unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Studie noch einmal die Empfehlung des Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“, die Erkrankungsgruppe „Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“ als BK 5103 in die Liste der Berufskrankheiten aufzunehmen.

Für das BZK brachte die durchgeführte Studie neue Erkenntnisse. Neben einer Risikoverdopplung beim Vergleich von hoch und mittelstark beruflich exponierten Personen konnte eine Dosis- Wirkungsbeziehung mit entsprechender Verdopplungsdosis nachgewiesen werden. Dies sollte Anregungen geben, über eine mögliche Aufnahme von „Basalzellkarzinomen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“ als neue Berufskrankheit in die bisherige BK-Liste in den zuständigen Gremien zu diskutieren.

Für beide Tumorentitäten konnten Dosis-Wirkungsbeziehungen sowie Schätzungen für Verdopplungsdosen insbesondere für die berufliche UV-Exposition ermittelt werden. Dies stellt gegenüber bisherigen wissenschaftlichen Untersuchungen einen wesentlichen Erkenntnisgewinn dar. Da unterstellt werden kann, dass der Unterschied des Erkrankungsrisikos infolge privater oder arbeitsbedingter UV-Exposition nicht per se vorhanden ist, sondern sich vielmehr durch das Verhalten der betroffenen Personen begründet, leitet sich daraus ein wesentliches Präventionspotenzial für den beruflichen Bereich ab. Da technische und organisatorische Maßnahmen nach dem T-O-P Prinzip selten angewendet werden können, liegt der Schwerpunkt der Präventionsmaßnahmen aus heutiger Sicht primär bei Informations- und Qualifizierungsangeboten. Zielgruppen sind sowohl Außenbeschäftigte als auch die für den Arbeitsschutz verantwortlichen Arbeitgeber, Personalvertretungen, Fachkräfte für Arbeitssicherheit usw.

Im bisherigen BK-Verfahren werden alle Berufsgruppen auf einen Jahresreferenzwert der Bestrahlung H_b/a_{ref} von 300 SED bezogen. Damit wird kein Bezug auf die speziellen Gegebenheiten einer Berufsgruppe genommen. Obwohl der zurzeit verwendete Wert von 300 SED aus der Baubranche abgeleitet worden ist, scheint er die verschiedenen Berufsgruppen nur unzureichend darzustellen. Es erscheint deshalb sinnvoll, über den Einsatz eines berufsgruppenspezifischen Katasters für den Jahresreferenzwert der Bestrahlung H_b/a_{ref} im Berufskrankheitenverfahren nachzudenken.

Das BK-Verfahren zur BK 5103 misst die Höhe der tatsächlichen beruflichen Exposition an der UV-Exposition im Freizeitbereich (Summe aus Urlaub und Freizeit i. e. S.). Zugleich wird unterstellt, dass die jährliche private UV-Exposition für jeden Beschäftigten in Deutschland mit 130 SED/Jahr als konstant angenommen werden darf. Die Studie FB 181 hatte sich zum Ziel gesetzt, ein individuelles Abbild der privaten UV-Exposition zu ermitteln. Die Ergebnisse zeigten, dass die Annahme eines festen Wertes für die private jährliche UV-Exposition grundsätzlich sinnvoll ist. Jedoch stellte sich heraus,

dass die durchschnittliche jährliche Exposition mit 130 SED/Jahr zu niedrig bewertet sein könnte. Der in der Studie ermittelte Wert von 160 SED/Jahr könnte diesen Wert besser widerspiegeln, liegt aber aufgrund der relativ hohen privaten UV-Exposition der Kontrollgruppe möglicherweise über der Exposition in der Allgemeinbevölkerung.

Für die Nutzung in BK-Verfahren wurde am IFA (Sankt Augustin) durch die Arbeitsgruppe von Dr. Wittlich ein Erfassungssystem für die berufliche UV-Exposition entwickelt. Das Erlanger Anamneseauxilium ermöglicht dem Arzt in kurzer Zeit sowohl die berufliche als auch die außerberufliche erworbene UV-Belastung zu quantifizieren und beide in Relation zueinander zu setzen. Damit kann es z. B. eine Entscheidungshilfe über die Erstattung einer ärztlichen BK-Verdachtsanzeige (F6000) sein. Zusätzlich stehen die in FB 170 entwickelten und in FB 181 auf breiter Ebene validierten Instrumente zur Bewertung der extrinsischen Lichtschädigung als Hilfsmittel für die gutachterliche Praxis zur Verfügung. Die genannten Instrumente erwiesen sich in der Praxis insgesamt als valide, reliabel und praktikabel. Sollten sie in der gutachterlichen Praxis zur Anwendung kommen, so verlangt dies aber eine entsprechende Schulung des ärztlichen Personals.

Mit dem Abschluss des Forschungsprojektes FB 181 liegen somit Ergebnisse vor, die wesentliche neue Ansatzpunkte für die Diskussion der Rolle der beruflichen UV-Exposition bei der Entstehung von nicht-melanozytärem Hautkrebs liefern.

11.6 Weiterer Forschungsbedarf

Bei beiden Tumorentitäten liegen bisher nicht adjustierte Dosis-Wirkungsbeziehungen vor. Sie zeigen den grundsätzlichen Zusammenhang von natürlicher UV-Exposition und Erkrankungsrisiko sowohl für die UV-Gesamtexposition als auch für die beiden darin zusammengeführten Anteile aus privater und beruflicher Exposition. In den logistischen Regressionsanalysen zur Beurteilung der Risikoerhöhung bei hoch Exponierten gegenüber nicht oder mittelstark UV-Exponierten ist in der Studie FB 181 nach Alter (linear und quadratisch) sowie Geschlecht und Hauttyp adjustiert worden. Dies führte zu geringfügig veränderten Effektschätzern gegenüber den rohen Effektschätzern aus den Analysen ohne eine derartige Adjustierung. Es erscheint daher sinnvoll, auch bei den Dosis-Wirkungsbeziehungen für die genannten Parameter zu adjustieren. Darüber hinaus sollte im Rahmen weiterer Analysen überprüft werden, inwiefern die vorliegenden Daten auch eine nach Hauttyp bzw. Geschlecht stratifizierte Analyse der Dosis-Wirkungs-Zusammenhänge (unter Berücksichtigung des Alters) erlauben. Durch dieses Vorgehen könnten hauttyp- und geschlechtsspezifische Verdopplungsdosen für die berufliche Exposition gegenüber natürlicher UV-Strahlung und Hautkrebsrisiko ermittelt werden.

Weiterer Forschungsbedarf zeigt sich insbesondere auf dem Gebiet der Verursachung von Basalzellkarzinomen. Hier ist die Rolle des histologischen Typs weiter zu untersuchen. Subgruppenanalysen sollten sich zudem auf ausgewählte, beruflich relevante Tumorlokalisationen beziehen. In diesem Zusammenhang ist auch der Frage nachzugehen, ob ein kumulatives Expositionsmaß die Verursachung von BZK überhaupt ausreichend abbilden kann. Dazu erscheint besonders für den beruflichen Bereich die Verknüpfung der medizinischen Daten aus Teil 1 der FB 181-Sprechstunde mit den detaillierten Daten der UVTn aus Teil 2 der FB 181-Sprechstunde (für FB 181 war die Lieferung kumulativer beruflicher Expositionsdaten ohne Berufsbezug vereinbart) interessant.

Weiterhin sollte die in den vorgelegten Ergebnissen festgestellte durchschnittliche jährliche private UV-Exposition von 160 SED nochmals überprüft werden. Dabei erscheint es notwendig, auch eine als konstant angenommene jährliche private UV-Exposition mit Höhen- und Breitengradfaktoren zu korrigieren.

Die mit dem Abschluss von FB 181 vorliegenden Forschungsergebnisse zeigten Risikoverdopplungen im beruflichen Bereich ($OR = 1,8-2,4$ bei PEK/AK III/MB bzw. BZK) für beruflich hoch Exponierte gegenüber nicht oder mittelstark Exponierten. Derart deutliche Assoziationen ließen sich für die Definition hoher beruflicher UV-Exposition als 40 % zusätzliche Exposition gegenüber der privaten Exposition nicht belegen. Daraus kann ein weiterer Forschungsbedarf zum aktuell angewandten Konzept der BK 5103 bzw. perspektivisch ggf. zum Konzept einer möglichen Beurteilung eines überwiegend durch berufliche Exposition gegenüber natürlicher UV-Strahlung verursachten BZK abgeleitet werden.

12 Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

Die Studie FB 181 schließt Wissenslücken zum Zusammenhang von beruflicher Exposition gegenüber UV-Strahlung und dem Risiko für die Entstehung von kutanen Plattenepithel- bzw. Basalzellkarzinomen. Sie leistet damit einen wesentlichen Beitrag dazu, die derzeitige Ungewissheit für gesundheitspolitische Entscheidungsträger, Unfallversicherungsträger und medizinische Gutachter zu überwinden.

Die Erkenntnisse des Forschungsvorhabens sind dabei insbesondere für die Beurteilung der Fragestellung einer beruflichen Hautkrebserkrankung durch UV-Strahlung von Interesse und können von den Präventionsdiensten der Unfallversicherungsträger zur Ermittlung in BK-Verdachtsfällen zukünftig genutzt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützen in allen wichtigen Punkten den medizinischen Erkenntnisstand, der zur Einführung der Berufskrankheit BK 5103 geführt hat. Sie untermauern die Erkenntnis, dass in Deutschland Beschäftigte mit langjähriger Außentätigkeit im Vergleich zur nicht beruflich UV-exponierten Bevölkerung ein im Durchschnitt mindestens 1,9faches Risiko für die Entstehung von PEK/AK III/MB haben. Schmitt et al. (2011) hatten in der für die wissenschaftliche Begründung entscheidenden Metaanalyse zum Zusammenhang von beruflicher UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom unterstellt, dass sich begründet durch die ungenaue Expositionserfassung deutliche Hinweise für eine Unterschätzung des wahren Zusammenhangs von beruflicher UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom-Risiko finden lassen. Durch die in der vorliegenden Studie durchgeführte sorgfältigere Expositionserfassung konnte belegt werden, dass diese Annahme richtig ist. Zudem konnten positive empirische Dosis-Wirkungsbeziehungen sowohl für die berufliche UV-Exposition als auch für die UV-Gesamtexposition ermittelt werden, für die mathematische Modelle mit hoher Anpassungsgüte berechnet wurden. Für die UV-Gesamtexposition und die berufliche UV-Exposition ließen sich darüber hinaus Verdopplungsdosen ermitteln. Ebenso konnte die sogenannte Gruppentypik belegt werden, indem Berufsgruppen mit entsprechend höheren Erkrankungsrisiken (Landwirtschaft, Bau- Außengewerbe, Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer) identifiziert wurden.

Auch für das Basalzellkarzinom brachte die durchgeführte Studie neue wesentliche Erkenntnisse. So konnten wie für das PEK/AK III/MB auch für das Basalzellkarzinom Dosis-Wirkungsbeziehungen sowie Schätzungen für Verdopplungsdosen insbesondere für die berufliche UV-Exposition ermittelt werden. Personen mit hoher beruflicher UV-Exposition hatten gegenüber Personen ohne jegliche berufliche UV-Exposition ein 1,8fach erhöhtes Risiko an einem BZK zu erkranken, gegenüber Personen mit mittlerer beruflicher UV-Exposition sogar ein etwa 2,0faches. Diese Stärke der Assoziation blieb bei Ad-

justierung für die außerberufliche UV-Exposition bestehen. Für Beschäftigte im Bau-Außengewerbe (OR = 2,8) wie auch im Bereich Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer (OR = 2,0) ließen sich signifikant erhöhte Risiken für ein Basalzellkarzinom zeigen. Dies sollte durch ergänzende Untersuchungen z. B. zu histologischem Typ, Lokalisation und Hauttyp weiter untermauert werden. Insgesamt bleibt demnach zu prüfen, inwiefern auch das Basalzellkarzinom die erforderlichen Voraussetzungen einer Berufskrankheit erfüllt.

Es hat sich ferner gezeigt, dass die exakte Messung der beruflichen UV-Exposition für die Risikobeurteilung von entscheidender und dem gegenüber die private UV-Exposition von untergeordneter Bedeutung ist. Dadurch wird bestätigt, dass die bisherige Praxis der Unfallversicherungsträger, bei der Ermittlung der arbeitstechnischen Voraussetzungen einer BK 5103 die berufliche UV-Exposition möglichst genau zu ermitteln, bei der privaten UV-Exposition aber von den in der Allgemeinbevölkerung ermittelten Durchschnittswerten auszugehen, in dieser Form sachdienlich und richtig ist und nicht zu größeren Verzerrungen bei der Beurteilung führt. Für die detaillierte Ermittlung der beruflichen UV-Exposition wurde durch die Arbeitsgruppe von Herrn Dr. Wittlich am IFA ein Erfassungssystem für die berufliche UV-Exposition entwickelt. Im Rahmen der Studie zusätzlich durchgeführte personendosimetrische Messungen zur tatsächlichen UV-Exposition im beruflichen Bereich sprechen für die Notwendigkeit der Einführung berufsgruppenspezifischer Referenzwerte im BK-Ermittlungsverfahren. Sie werden darüber hinaus die Grundlage eines Tätigkeits-Expositions-katasters bilden.

Für beide Tumorentitäten ist aus den vorliegenden Studienergebnissen somit ein deutlicher Erkenntnisgewinn abzuleiten und damit eine genauere, wenn gleich nicht abschließende Aussage über die Risikoerhöhung durch arbeitsbedingte UV-Exposition möglich. Anhand einer Reihe von Sensitivitätsanalysen konnte bestätigt werden, dass die gefundenen Ergebnisse robust und stabil sind.

Die eingesetzten und entwickelten Bewertungsinstrumente zur Quantifizierung der Beurteilung der extrinsischen Lichtschädigung erwiesen sich in der Praxis als valide, reliabel und praktikabel. Der Einsatz in der ärztlichen Begutachtung kann empfohlen werden, wobei für die konkrete Anwendung die Schulung des ärztlichen Personals geraten scheint.

13 Literatur

- Armstrong, B. K., Kricger, A. (1993). "How much melanoma is caused by sun exposure?" Melanoma Res **3**(6): 395-401.
- Armstrong, B. K., Kricger, A. (2001). "The epidemiology of UV induced skin cancer." J Photochem Photobiol B **63**(1-3): 8-18.
- Bauer, A., Diepgen, T. L., Schmitt, J. (2011). "Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature." Br J Dermatol **165**(3): 612-625.
- Bland, J. M., Altman, D. G. (1999). "Measuring agreement in method comparison studies." Stat Methods Med Res **8**(2): 135-160.
- Blome, O., Diepgen, T. (2007). "Hautkrebs durch UV-Licht - eine neue Berufskrankheit NR. 5103 der BKV? Teil 1: Die rechtlichen Voraussetzungen für die Aufnahme einer Erkrankung in die BK-Liste und der Anerkennung nach § 9 Absatz 2 SGB VII." Dermatologie in Beruf und Umwelt **55**(4): 167 - 176.
- Boniol, M., Autier, P., Boyle, P., Gandini, S. (2012). "Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis." BMJ **345**: e4757.
- Boniol, M., Koechlin, A., Boniol, M., Valentini, F., Chignol, M. C., Dore, J. F., Bulliard, J. L., Milon, A., Vernez, D. (2015). "Occupational UV exposure in French outdoor workers." J Occup Environ Med **57**(3): 315-320.
- Bundesministerium des Inneren (a) (2013). "Berufskrankheiten-Verordnung "Hautkrebs durch UV-Licht" - Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats "Berufskrankheiten" Bek. d. BMAS v. 1.7.2013 - IVa 4-45222-Hautkrebs durch UV-Licht." Dermatologie in Beruf und Umwelt **61**(2): 50-75.
- Bundesministerium des Inneren (b) (2013). Berufskrankheiten-Verordnung: Empfehlungen des Ärztlichen Sachverständigenbeirats "Berufskrankheiten". Gemeinsames Ministerialblatt Berlin.
- Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BfAuS) (2013). "Wissenschaftliche Begründung für die Berufskrankheit "Plattenepithelkarzinome oder multiple Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung"." Gemeinsames Ministerialblatt **35**: 671-693.
- Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) (2013). Wissenschaftliche Begründung für die Berufskrankheit "Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung". Bek. des BMAS vom 1.7.2013 - IVa4-Hautkrebs durch UV-Licht-GMBI.12.8.2013, 671-693.
- Bundesministerium für Gesundheit (2008). "Bekanntmachung [1430 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Hautkrebscreening vom 15. November 2007." BAnz **6**(37): 871.
- Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) (1963). Mindesturlaubsgesetz für Arbeitnehmer (Bundesurlaubsgesetz)Stand: 20.4.2013.
- Caroe, T. K., Ebbelohj, N. E., Wulf, H. C., Agner, T. (2013). "Recognized occupational skin cancer in Denmark -- data from the last ten years." Acta Derm Venereol **93**(3): 369-371.
- Cicchetti, D. V., Sparrow, S. A. (1981). "Developing criteria for establishing interrater reliability of specific items: applications to assessment of adaptive behavior." Am J Ment Defic **86**(2): 127-137.
- Cole, P., MacMahon, B. (1971). "Attributable risk percent in case-control studies." Br J Prev Soc Med **25**(4): 242-244.
- Coughlin, S. S., Benichou, J., Weed, D. L. (1994). "Attributable risk estimation in case-control studies."

Epidemiol Rev **16**(1): 51-64.

Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie in Zusammenarbeit mit der GMDS, DGSMP und der DR-IBS (2008). "Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) mit Ergänzungen durch Ausführungsbestimmungen zur Guten Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS)."

Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung und Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (2013). "Hautkrebs durch UV-Strahlungsexposition - Eine Hilfestellung für die UV-Träger."

Diepgen, T., Brandenburg, S., Aberer, W., Bauer, A., Drexler, H., Fartasch, M., John, S. M., Krohn, S., Palfner, S., Römer, W., Schuhmacher-Stock, U., Elsner, P. (2014). "Hautkrebs durch natürliche UV-Strahlung als Berufskrankheit - Voraussetzung für eine Meldung und Anerkennung." J Dtsch Dermatol Ges **12**(12): 1102-1106.

Eisemann, N., Jansen, L., Castro, F. A., Chen, T., Eberle, A., Nennecke, A., Zeissig, S. R., Brenner, H., Katalinic, A. (2015). "Survival from non-melanoma skin cancer in Germany." Br J Dermatol.

English, D. R., Armstrong, B. K., Kricger, A., Winter, M. G., Heenan, P. J., Randell, P. L. (1998). "Case-control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of the skin." Int J Cancer **77**(3): 347-353.

FB 181 Forschungsnehmer (a) (2015). 2. Zwischenbericht zum Forschungsvorhaben FB181. Dresden.

FB 181 Forschungsnehmer (b) (2015). 2. Sitzung des Forschungsbegleitkreises des Forschungsvorhabens FB 181. Ergebnisprotokoll. 27.11.2014, Berlin.

Ferrucci, L. M., Vogel, R. I., Cartmel, B., Lazovich, D., Mayne, S. T. (2014). "Indoor tanning in businesses and homes and risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in 2 US case-control studies." J Am Acad Dermatol **71**(5): 882-887.

Gemeinsames Krebsregister (GKR) (2004). Krebsinzidenz 2000 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht. Berlin.

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). (2015). "GEKID-Atlas." Zugriff am 15.01.2016, Unter <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>.

Horsham, C., Auster, J., Sendall, M. C., Stoneham, M., Youl, P., Crane, P., Tenkate, T., Janda, M., Kimlin, M. (2014). "Interventions to decrease skin cancer risk in outdoor workers: update to a 2007 systematic review." BMC Res Notes **7**: 10.

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. (2015). "Schlüsselverzeichnis Tätigkeiten." Zugriff am 26.10.2015, Unter <http://www.ifa-arbeitsmappedigital.de/4310>.

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Wittlich, M. (2013). "Technische Information - An die Träger der Gesetzlichen Unfallversicherung."

Katalinic, A. (2010). Aktuelle Zahlen zur Häufigkeit von Hautkrebs in Deutschland. Pressekonferenz Hautkrebs-Screening, 20.04.2010, Berlin.

Kiesel, J., Wolf, V., Knuschke, P., Wittlich, M., Letzel, S., Drexler, H. (2013). "UV-Anamneseauxilium zur Expositionsabschätzung der natürlichen UV-Strahlendosis von im Freien Beschäftigten." Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin **48**: 250-253.

Knuschke, P. (03.07.2013). Abschätzung einer durchschnittlichen solaren Freizeitexposition. Forschungsnehmertreffen FB 181, Sankt Augustin.

Knuschke, P., Krins, A. (2000). UV-Personendosimetrie Teil B: Mit Verwendung des Polysulfonfilms als UV-Sensor Schlussbericht BMBF-Vorhaben 07UVB54B. Hannover, Universitätsbibliothek und Technische Informationsbibliothek (F00B1544).

- Knuschke, P., Kurpiers, M., Koch, R., Kuhlisch, W., Witte, K. (2004). Mittlere UV-Expositionen der Bevölkerung. Vorhaben 07UVB45C/32004, BMBF.
- Knuschke, P., Ott, G., Bauer, A., Janßen, M., Mersiowsky, K., A., P., Rönsch, H. (2015). Schutzkomponenten bei solarer UV-Exposition - Forschung Projekt F 2036. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Dortmund/Berlin/Dresden. ISBN: 978-3-88261-154-0. URL: <http://www.baua.de/de/Forschung/Forschungsprojekte/f2036.html>.
- Kricker, A., Armstrong, B. K., English, D. R., Heenan, P. J. (1995). "A dose-response curve for sun exposure and basal cell carcinoma." Int J Cancer **60**(4): 482-488.
- Lee, T., Sigurdson, A. J., Preston, D. L., Cahoon, E. K., Freedman, D. M., Simon, S. L., Nelson, K., Matanoski, G., Kitahara, C. M., Liu, J. J., Wang, T., Alexander, B. H., Doody, M. M., Linet, M. S., Little, M. P. (2015). "Occupational ionising radiation and risk of basal cell carcinoma in US radiologic technologists (1983-2005)." Occup Environ Med **72**(12): 862-869.
- Levin, M. L. (1953). "The occurrence of lung cancer in man." Acta Unio Int Contra Cancrum **9**(3): 531-541.
- Madan, V., Lear, J. T., Szeimies, R. M. (2010). "Non-melanoma skin cancer." Lancet **375**(9715): 673-685.
- Marehbian, J., Colt, J. S., Baris, D., Stewart, P., Stukel, T. A., Spencer, S. K., Karagas, M. R. (2007). "Occupation and keratinocyte cancer risk: a population-based case-control study." Cancer Causes Control **18**(8): 895-908.
- Marzuka, A. G., Book, S. E. (2015). "Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management." Yale J Biol Med **88**(2): 167-179.
- Oldenburg, M., Harth, V., Manuwald, U. (2015). "Hospitalization due to cancer among German seafarers." Am J Ind Med **58**(4): 456-463.
- Parkin, D. M., Mesher, D., Sasieni, P. (2011). "13. Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the UK in 2010." Br J Cancer **105** Suppl 2: S66-69.
- Pelucchi, C., Di Landro, A., Naldi, L., La Vecchia, C. (2007). "Risk factors for histological types and anatomic sites of cutaneous basal-cell carcinoma: an italian case-control study." J Invest Dermatol **127**(4): 935-944.
- Reinau, D., Weiss, M., Meier, C. R., Diepgen, T. L., Surber, C. (2013). "Outdoor workers' sun-related knowledge, attitudes and protective behaviours: a systematic review of cross-sectional and interventional studies." Br J Dermatol **168**(5): 928-940.
- Robert Koch-Institut (2004). Hautkrebs. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin.
- Rosenbaum, P. R., Rubin, D. B. (1984). "Reducing Bias in Observational Studies Using Subclassification on the Propensity Score." Journal of the American Statistical Association **79**(387): 516-524.
- Rosso, S., Zanetti, R., Martinez, C., Tormo, M. J., Schraub, S., Sancho-Garnier, H., Franceschi, S., Gafa, L., Perea, E., Navarro, C., Laurent, R., Schrameck, C., Talamini, R., Tumino, R., Wechsler, J. (1996). "The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin." Br J Cancer **73**(11): 1447-1454.
- Rubin, D. B. (1997). "Estimating causal effects from large data sets using propensity scores." Ann Intern Med **127**(8 Pt 2): 757-763.
- Schipf, S., Knüppel, S., Hardt, J., Stang, A. (2011). "Directed Acyclic Graphs (DAGs) - Die Anwendung kausaler Graphen in der Epidemiologie." Gesundheitswesen **73**: 888-892.
- Schmitt, J., Diepgen, T., Bauer, A. (2010). "Occupational exposure to non-artificial UV-light and non-

melanocytic skin cancer - a systematic review concerning a new occupational disease." J Dtsch Dermatol Ges **8**(4): 250-263, 250-264.

Schmitt, J., Seidler, A., Diepgen, T. L., Bauer, A. (2011). "Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis." Br J Dermatol **164**(2): 291-307.

Surdu, S. (2014). "Non-melanoma skin cancer: occupational risk from UV light and arsenic exposure." Rev Environ Health **29**(3): 255-264.

Surdu, S., Fitzgerald, E. F., Bloom, M. S., Boscoe, F. P., Carpenter, D. O., Haase, R. F., Gurzau, E., Rudnai, P., Koppova, K., Fevotte, J., Leonardi, G., Vahter, M., Goessler, W., Kumar, R., Fletcher, T. (2013). "Occupational exposure to ultraviolet radiation and risk of non-melanoma skin cancer in a multinational European study." PLoS One **8**(4): e62359.

Szewczyk, M., Pazdrowski, J., Golusinski, P., Danczak-Pazdrowska, A., Luczewski, L., Marszalek, S., Majchrzak, E., Golusinski, W. (2015). "Basal cell carcinoma in farmers: an occupation group at high risk." Int Arch Occup Environ Health.

Szklo, M., Nieto, J. (2005). *Epidemiology beyond the Basics*. Sudbury, Massachusetts, Jones and Barlett.

Wirth, M., Vena, J. E., Smith, E. K., Bauer, S. E., Violanti, J., Burch, J. (2013). "The epidemiology of cancer among police officers." Am J Ind Med **56**(4): 439-453.

Xiang, F., Lucas, R., Hales, S., Neale, R. (2014). "Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978-2012: empirical relationships." JAMA Dermatol **150**(10): 1063-1071.

14 Verzeichnisse

14.1 Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
95 %-CI, 95%KI	95 %-Konfidenzintervall
AK	Aktinische Keratose
akanth. pseudogl.	akantholytisch pseudoglandulär
AKS	Abteilung (Institut) für Klinische Sozialmedizin
AP	Arbeitspaket
BK	Berufskrankheit
BMAS, BfAuS	Bundesministerium für Arbeit und Soziales
BMI	Body Mass Index
BZK	Basalzellkarzinom
Ca.	Karzinom
CRF	Case report form, Erhebungsbogen
DAG	Directed Acyclic Graph
DD	Dresden
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
F	Anzahl Fälle
Fallgruppe A	Studienteilnehmer/innen mit PEK/AK III/MB
Fallgruppe B	Studienteilnehmer/innen mit BZK
Fall-Kontroll-Studie A	Teilstudie, umfasst alle Studienteilnehmer/innen mit PEK/AK III/MB sowie die dazu gematchte Kontrollgruppe
Fall-Kontroll-Studie B	Teilstudie, umfasst alle Studienteilnehmer/innen mit BZK sowie die dazu gematchte Kontrollgruppe
FBK	Forschungsbegleitkreis
GKR	Gemeinsames Krebsregister
HD	Heidelberg
HS	Hauptstudie
i. d. R.	in der Regel
i. e. S.	im eigentlichen (engeren) Sinn
i. w. S.	Im weiteren Sinn
IFA	Institut für Arbeitsschutz der DGUV

Abkürzung	Bedeutung
IPA	Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV
IPAS	Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der TU Dresden
K	Anzahl Kontrollen
lymphoepith.	lymphoepitheliomartig
OA-Innenseite	Oberarm-Innenseite
OA-Streckseite	Oberarm-Streckseite
OR	Odds Ratio
PEK/AK III/MB	Plattenepithelkarzinom/Aktinische Keratosen Grad III/Morbus Bowen
PO-Glatzenbildung	Parieto-occipitale Glatzenbildung
QS	Qualitätssicherung
Ref.	Referenz
SED	Standarderythemdosis
SOP	Standardized Operating Procedure
TAD	Technischer Aufsichtsdienst
TP-Glatzenbildung	Triangulare und parietale Glatzenbildung
TU	Technische Universität
UA-Streckseite	Unterarm-Streckseite
üNN	Höhe über dem Meeresspiegel
UVT	Unfallversicherungsträger
VS	Validierungsstudie
WiMa	Wissenschaftliche(r) Mitarbeiter/in
ZEGV	Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung der TU Dresden

14.2 Abbildungen

Abbildung 1: Studienablauf.....	9
Abbildung 2: Zeitplan.....	11
Abbildung 3: Datenflussdiagramm	17
Abbildung 4: Flowchart zur Dokumentation des Ein- und Ausschlusses von Studienteilnehmer/innen: Alle Zentren: Kontrollpersonen	30
Abbildung 5: Flowchart zur Dokumentation des Ein- und Ausschlusses von Studienteilnehmer/innen: Alle Zentren: Fallgruppe A (Patient/innen mit PEK/AK III/MB): Responserate = 77,7 %	32
Abbildung 6: Flowchart zur Dokumentation des Ein- und Ausschlusses von Studienteilnehmer/innen: Alle Zentren: Fallgruppe B (Patient/innen mit BZK): Responserate = 76,1 %.....	33
Abbildung 7: Gruppenstärken unter Berücksichtigung von Mehrfachdiagnosen	34
Abbildung 8: Rekrutierung für die Validierungsstudie nach Studiengruppen (n = 364 Studienteilnehmer/innen)	35
Abbildung 9: Rekrutierung für die Validierungsstudie nach Studienzentren (n = 364 Studienteilnehmer/innen)	35
Abbildung 10: Verteilung der Teilnehmer/innen der Messkampagne zur Messung der UV- Strahlungsexposition während der Arbeitszeit auf die Altersgruppen	36
Abbildung 11: Propensity Score Matching Fallgruppe A: 632 Fällen wurden 632 Kontrollen zugeordnet, Scores nach Erkrankungsalter und Geschlecht	37
Abbildung 12: Propensity Score Matching Fallgruppe B: 836 Fällen wurden 836 Kontrollen zugeordnet, Scores nach Erkrankungsalter und Geschlecht	38
Abbildung 13: Datenlinkage Teil 1 und 2 der FB 181-Sprechstunde	45
Abbildung 14: Funktionsprinzip von GENESIS-UV.....	55
Abbildung 15: Directed Acyclic Graph	58
Abbildung 16: Bland-Altman-Plot: Übereinstimmung der Bewertung der UV-Expositionsdaten zum Freizeitverhalten zwischen Studienärzt/innen und interner QS der Studienzentren Dresden und Heidelberg.....	69
Abbildung 17: Bland-Altman-Plot: Übereinstimmung der Bewertung der UV-Expositionsdaten zum Urlaubsverhalten zwischen Studienärzt/innen und interner QS der Studienzentren Dresden und Heidelberg.....	69
Abbildung 18: Geschlechterverteilung in den ursprünglichen Studiengruppen	70
Abbildung 19: Durchschnittsalter (bei Untersuchung) nach Geschlecht in den ursprünglichen Studiengruppen	71
Abbildung 20: Patient/innen mit PEK/AK III/MB (ursprüngliche Studiengruppen): Alter bei Erstdiagnose nach Geschlecht	71
Abbildung 21: Patient/innen mit Basalzellkarzinom (ursprüngliche Studiengruppen): Alter bei Erstdiagnose nach Geschlecht	72
Abbildung 22: Rekrutierung von Patient/innen.....	72
Abbildung 23: Angaben zum Hauttyp nach Fitzpatrick (6 kommt nicht vor) in den ursprünglichen Studiengruppen	73

Abbildung 24: Angaben zum Alopezie-Stadium in den ursprünglichen Studiengruppen.....	73
Abbildung 25: Angaben zur Augenfarbe in den ursprünglichen Studiengruppen.....	74
Abbildung 26: Angaben zur natürlichen Haarfarbe in den ursprünglichen Studiengruppen	74
Abbildung 27: Angaben zu gesundheitlichen Prädispositionen in den ursprünglichen Studiengruppen	75
Abbildung 28: Angaben zur Schulbildung in den ursprünglichen Studiengruppen	75
Abbildung 29: Weitere Angaben zum Sozialstatus in den ursprünglichen Studiengruppen	76
Abbildung 30: Angaben zum Gesundheitsverhalten in den ursprünglichen Studiengruppen: Rauchen	76
Abbildung 31: Angaben zur Tumorlokalisation in den ursprünglichen Studiengruppen.....	77
Abbildung 32: Angaben zum histologischen Typ: PEK/AK III/MB (327 Angaben), ursprüngliche Studiengruppe	77
Abbildung 33: Angaben zum histologischen Typ: BZK (696 Angaben), ursprüngliche Studiengruppe .	78
Abbildung 34: Bewertung der Hautschädigung: Quantifizierung nach Photographic Guide in den ursprünglichen Studiengruppen	78
Abbildung 35: Bewertung der Hautschädigung: Quantifizierung nach Photographic Guide in den ursprünglichen Studiengruppen, Beispiel Gesicht (häufigste Tumorlokalisation)	79
Abbildung 36: Ergebnisse der Hautuntersuchung: Ausprägung des Lichtschadens in den ursprünglichen Studiengruppen	80
Abbildung 37: Ergebnisse der Hautuntersuchung: Bewertung der Hautalterung in den ursprünglichen Studiengruppen	80
Abbildung 38: Verdacht auf berufliche Verursachung und gestellte BK-Anzeigen bei Patient/innen mit PEK/AK III/MB bzw. BZK.....	81
Abbildung 39: UV-Exposition insgesamt: Post-hoc-Analysen (* ... $p < 0,05$)	84
Abbildung 40 : Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich): Post-hoc-Analysen (* ... $p < 0,05$), alle Studienteilnehmer/innen	84
Abbildung 41: Berufliche UV-Exposition (nach Erlangener UV-Anamnesetool): Post-hoc-Analysen (* ... $p < 0,05$), alle Studienteilnehmer/innen.....	85
Abbildung 42: Außerberufliche UV-Exposition: Post-hoc-Analysen (* ... $p < 0,05$)	85
Abbildung 43: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zum Hauttyp nach Fitzpatrick (6 kommt nicht vor)	86
Abbildung 44: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zum Alopezie-Stadium	87
Abbildung 45: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zur Augenfarbe.....	87
Abbildung 46: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zur natürlichen Haarfarbe.....	88
Abbildung 47: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zu gesundheitlichen Prädispositionen	88
Abbildung 48: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zur Schulbildung.....	89
Abbildung 49: Fall-Kontroll-Studie A: Weitere Angaben zum Sozialstatus.....	89
Abbildung 50: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zum Gesundheitsverhalten: Rauchen	90
Abbildung 51: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zur Tumorlokalisation	90

Abbildung 52: Fall-Kontroll-Studie A: Angaben zum histologischen Typ (328 Angaben)	91
Abbildung 53: Fall-Kontroll-Studie A: Bewertung der Hautschädigung: Quantifizierung nach Photographic Guide	91
Abbildung 54: Fall-Kontroll-Studie A: Bewertung der Hautschädigung: Quantifizierung nach Photographic Guide, Beispiel Gesicht (häufigste Tumorlokalisierung)	92
Abbildung 55: Fall-Kontroll-Studie A: Ergebnisse der Hautuntersuchung: Ausprägung des Lichtschadens.....	92
Abbildung 56: Fall-Kontroll-Studie A: Ergebnisse der Hautuntersuchung: Bewertung der Hautalterung	93
Abbildung 57: Fall-Kontroll-Studie A: UV-Exposition insgesamt: t-Test (***) ... $p < 0,001$)	93
Abbildung 58: Fall-Kontroll-Studie A: Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich), außerberufliche UV-Exposition gesamt, UV-Exposition Freizeit gesamt, UV-Exposition Urlaub gesamt: t-Test (***) ... $p < 0,001$, * ... $p < 0,05$)	94
Abbildung 59: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zum Hauttyp nach Fitzpatrick (6 kommt nicht vor)	96
Abbildung 60: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zum Alopezie-Stadium	96
Abbildung 61: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zur Augenfarbe.....	96
Abbildung 62: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zur natürlichen Haarfarbe	97
Abbildung 63: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zu gesundheitlichen Prädispositionen	97
Abbildung 64: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zur Schulbildung	98
Abbildung 65: Fall-Kontroll-Studie B: Weitere Angaben zum Sozialstatus.....	98
Abbildung 66: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zum Gesundheitsverhalten: Rauchen	99
Abbildung 67: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zur Tumorlokalisierung	99
Abbildung 68: Fall-Kontroll-Studie B: Angaben zum histologischen Typ (777 Angaben)	100
Abbildung 69: Fall-Kontroll-Studie B: Bewertung der Hautschädigung: Quantifizierung nach Photographic Guide	100
Abbildung 70: Fall-Kontroll-Studie B: Bewertung der Hautschädigung: Quantifizierung nach Photographic Guide, Beispiel Gesicht (häufigste Tumorlokalisierung)	101
Abbildung 71: Fall-Kontroll-Studie B: Ergebnisse der Hautuntersuchung: Ausprägung des Lichtschadens.....	101
Abbildung 72: Fall-Kontroll-Studie B: Ergebnisse der Hautuntersuchung: Bewertung der Hautalterung	102
Abbildung 73: Fall-Kontroll-Studie B: UV-Exposition insgesamt: t-Test (*... $p < 0,05$)	103
Abbildung 74: Fall-Kontroll-Studie B: Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich), außerberufliche UV-Exposition gesamt, UV-Exposition Freizeit gesamt, UV-Exposition Urlaub gesamt: t-Test (** ... $p < 0,01$)	103
Abbildung 75: Fall-Kontroll-Studie A: Empirische Dosis-Wirkungsbeziehung: UV-Gesamtexposition	121
Abbildung 76: Fall-Kontroll-Studie A: Empirische Dosis-Wirkungsbeziehung: Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich)	122
Abbildung 77: Fall-Kontroll-Studie A: Empirische Dosis-Wirkungsbeziehung: Außerberufliche UV-	

Exposition	123
Abbildung 78: Fall-Kontroll-Studie A: Dosis-Wirkungsbeziehung ($R^2 = 0,901$): UV-Gesamtexposition (Dosisbereich 6.000 bis 25.000 SED): Empirische Odds Ratios, Modellkurve mit 95 %-Konfidenzband und Verdopplungsdosis	125
Abbildung 79: Fall-Kontroll-Studie A: Dosis-Wirkungsbeziehung ($R^2 = 0,950$): Berufliche UV-Exposition nach Wittlich (Dosisbereich bis 11.000 SED): Empirische Odds Ratios, Modellkurve mit 95 %-Konfidenzband und Verdopplungsdosis	125
Abbildung 80: Fall-Kontroll-Studie A: Dosis-Wirkungsbeziehung ($R^2 = 0,725$): Außerberufliche UV-Exposition (Dosisbereich 6.000 bis 17.000 SED): Empirische Odds Ratios, Modellkurve mit 95 %-Konfidenzband.....	126
Abbildung 81: Fall-Kontroll-Studie B: Empirische Dosis-Wirkungsbeziehung: UV-Gesamtexposition	127
Abbildung 82: Fall-Kontroll-Studie B: Empirische Dosis-Wirkungsbeziehung: Berufliche UV-Exposition (nach Wittlich)	128
Abbildung 83: Fall-Kontroll-Studie B: Empirische Dosis-Wirkungsbeziehung: Außerberufliche UV-Exposition	129
Abbildung 84: Fall-Kontroll-Studie B: Dosis-Wirkungsbeziehung ($R^2 = 0,808$): UV-Gesamtexposition (Dosisbereich 6.000 bis 20.000 SED): Empirische Odds Ratios, Modellkurve mit 95 %-Konfidenzband	130
Abbildung 85: Fall-Kontroll-Studie B: Dosis-Wirkungsbeziehung ($R^2 = 0,965$): Berufliche UV-Exposition nach Wittlich (Dosisbereich bis 10.000 SED): Empirische Odds Ratios, Modellkurve mit 95 %-Konfidenzband und Verdopplungsdosis	131
Abbildung 86: Fall-Kontroll-Studie B: Dosis-Wirkungsbeziehung ($R^2 = 0,711$): Außerberufliche UV-Exposition (Dosisbereich 6.000 bis 17.000 SED): Empirische Odds Ratios, Modellkurve mit 95 %-Konfidenzband.....	131
Abbildung 87: Praktikabilität der eingesetzten Messinstrumente ($n = 2.360$ bzw. 2.357 Bewertungen): Durchschnittliche Dauer (Minuten).....	159
Abbildung 88: Praktikabilität der eingesetzten Messinstrumente und Zufriedenheit: Bewertung durch die Studienärzt/innen ($n = 14$): Mittelwerte	160
Abbildung 89: Praktikabilität der eingesetzten Messinstrumente und Zufriedenheit: Bewertung durch die Studienärzt/innen ($n = 14$): Anteil von Bewertungen.....	160
Abbildung 90: Arbeitsschritte bei der Analyse zum Vergleich der Methoden „Berechnung“ und „Messung“	163
Abbildung 91: Boxplot für die Berufsgruppe der Baumaschinenführer/Baumaschinisten (links) und die Angabe der Tagesmittelwerte der Bestrahlungen (rechts). Messwerte, die nicht zwischen dem 25. und dem 75. Perzentil liegen, sind als schwarze Punkte markiert	164
Abbildung 92: Boxplot für die Berufsgruppe der Maurer (links) und die Angabe der Tagesmittelwerte der Bestrahlungen (rechts). Messwerte, die nicht zwischen dem 25. und dem 75. Perzentil liegen, sind als schwarze Punkte markiert	165
Abbildung 93: Darstellung der Wertepaare der gemessenen und berechneten Tagesmittelwerte (links) und das dazugehörige Bland-Altman-Diagramm der Differenzen aus den Wertepaaren, aufgetragen gegen die Mittelwerte der Wertepaare (rechts). Beide Graphen enthalten eine Regressionsgerade und die oberen wie unteren 95 %-Konfidenzintervalle. Im Bland-Altman-Diagramm sind zudem die 95 %-Grenzen der	

Übereinstimmung angegeben	167
Abbildung 94: Darstellung der Wertepaare der gemessenen und berechneten (Angabe von Fahrzeugaufenthalt) Tagesmittelwerte (links) und das dazugehörige Bland-Altman- Diagramm der Differenzen aus den Wertepaaren, aufgetragen gegen die Mittelwerte der Wertepaare (rechts). Beide Graphen enthalten eine Regressionsgerade und die oberen wie unteren 95 %-Konfidenzintervalle. Im Bland-Altman-Diagramm sind zudem die 95 %-Grenzen der Übereinstimmung angegeben	167

14.3 Tabellen

Tabelle 1: Arbeitspakete (AP)/Aufgaben teilnehmender Zentren.....	12
Tabelle 2: Interrater-Reliabilität (Fleiss' Kappa) für 14 Bewerter/innen und 3 Patient/innen: Instrumente A aus FB 170.....	20
Tabelle 3: Interrater-Reliabilität (Fleiss' Kappa) für 14 Bewerter/innen und 3 Patient/innen: Beurteilung der Lichtschäden, Beispiele Gesicht und Capillitium	21
Tabelle 4: Messwerte und Interrater-Reliabilität (Kendalls Tau _b): Instrument zur Erfassung der außerberuflichen UV-Exposition: Ermittlung der Lebenszeit-Exposition	21
Tabelle 5: Rekrutierung von Kontrollpersonen.....	29
Tabelle 6: Kontrollpersonen mit Studienteilnahme, Response nach Alter und Geschlecht für in der Studiengruppe Verbliebene.....	31
Tabelle 7: Verteilung der Matchingvariablen vor und nach Propensity Score Matching in Fallgruppe A (Patient/innen mit PEK/AK III/MB, n=632)	37
Tabelle 8: Verteilung der Matchingvariablen vor und nach Propensity Score Matching in Fallgruppe B (Patient/innen mit BZK, n=836)	38
Tabelle 9: SED-Bewertung Wohnort, Höhe üNN (Kiesel, Wolf et al. 2013).....	40
Tabelle 10: SED-Bewertung Wohnort, geografische Breite.....	41
Tabelle 11: SED-Bewertung Freizeitverhalten	41
Tabelle 12: SED-Bewertung Urlaub (21 Tage Sommerurlaub, April-September).....	41
Tabelle 13: SED-Bewertung Urlaub (7 Tage Winterurlaub, Oktober-März), ergänzend zu Bewertung aus Sommerurlaub zu berücksichtigen.....	42
Tabelle 14: Faktor f_{WT} aus Anzahl der Arbeitstage pro Woche.....	46
Tabelle 15: Faktor f_{MS} aus Anzahl der Arbeitsmonate pro Jahr	46
Tabelle 16: Jahreszeitfaktor f_{JZ}	47
Tabelle 17: Tageszeitfaktor f_{TZ}	47
Tabelle 18: SED-Bewertung Arbeitsplatz, geografische Breite (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Wittlich 2013)	48
Tabelle 19: Faktorenbewertung Albedo (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Wittlich 2013, Kiesel, Wolf et al. 2013)	49

Tabelle 20: Faktoren Tagesverlauf.....	50
Tabelle 21: Faktoren Jahresverlauf.....	50
Tabelle 22: SED-Bewertung Arbeitsplatz, geografische Breite (Kiesel, Wolf et al. 2013).....	50
Tabelle 23: Qualitätssicherung außerberufliche UV-Exposition (Bewertung): Cohens Kappa und Interrater-Korrelation (Spearman)	67
Tabelle 24: Qualitätssicherung außerberufliche UV-Exposition: Übereinstimmung in Prozent	67
Tabelle 25: Qualitätssicherung außerberufliche UV-Exposition: Übereinstimmung der Bewertung Freizeitverhalten (n = 11.607 Episoden).....	68
Tabelle 26: Qualitätssicherung außerberufliche UV-Exposition: Übereinstimmung der Bewertung Urlaubsverhalten (n = 9.721 Episoden)	68
Tabelle 27: Verteilungsparameter der UV-Exposition (in SED), ursprüngliche Fallgruppe A (Patient/innen mit PEK/AK III/MB, n = 626)	82
Tabelle 28: Verteilungsparameter der UV-Exposition (in SED), ursprüngliche Fallgruppe B (Patient/innen mit Basalzellkarzinom, n = 739).....	83
Tabelle 29: Verteilungsparameter der UV-Exposition (in SED), ursprüngliche Kontrollgruppe (n = 996).....	83
Tabelle 30: Fall-Kontroll-Studie A: Verteilungsparameter der Variablen zu Art und Muster der UV-Exposition.....	95
Tabelle 31: Fall-Kontroll-Studie B: Verteilungsparameter der Variablen zu Art und Muster der UV-Exposition.....	104
Tabelle 32: Fall-Kontroll-Studie A: Perzentile der Verteilung der UV-Gesamtexposition (SED).....	107
Tabelle 33: Fall-Kontroll-Studie A: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der Gesamtstrahlenexposition.....	107
Tabelle 34: Fall-Kontroll-Studie B: Perzentile der Verteilung der UV-Gesamtexposition (SED).....	108
Tabelle 35: Fall-Kontroll-Studie B: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der Gesamtstrahlenexposition.....	108
Tabelle 36: Fall-Kontroll-Studie A: Perzentile der Verteilung der beruflichen UV-Exposition (SED)	109
Tabelle 37: Fall-Kontroll-Studie A: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition.....	110
Tabelle 38: Fall-Kontroll-Studie A: Verteilung beruflich Hoch- und Niedrigexponierter	110
Tabelle 39: Fall-Kontroll-Studie A: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition, adjustiert für die außerberufliche UV-Exposition	111
Tabelle 40: Fall-Kontroll-Studie B: Perzentile der Verteilung der beruflichen UV-Exposition (SED)	112
Tabelle 41: Fall-Kontroll-Studie B: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition.....	112
Tabelle 42: Fall-Kontroll-Studie B: Verteilung beruflich Hoch- und Niedrigexponierter	113
Tabelle 43: Fall-Kontroll-Studie B: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition, adjustiert für die außerberufliche UV-Exposition	113
Tabelle 44: Fall-Kontroll-Studien A und B: Studienteilnehmer/innen mit beruflicher UV-Exposition ab dem 90. Perzentil der Verteilung: Am häufigsten vertretene Berufsgruppen in allen	

Episoden der beruflichen Tätigkeit (Codierung nach OMEGA Schlüsselverzeichnis Tätigkeiten)	115
Tabelle 45: Fall-Kontroll-Studie A: Anzahl von Personen mit längstem ausgeübtem Beruf in einer der sechs ausgewählten Berufsgruppen sowie ohne berufliche UV-Exposition in nicht ausgewählten Berufsgruppen (W ... Frauen, M ... Männer, F ... Fälle, K ... Kontrollen) .	116
Tabelle 46: Fall-Kontroll-Studie A: Erkrankungsrisiko bei Personen in Berufsgruppen mit der höchsten UV-Exposition.....	117
Tabelle 47: Fall-Kontroll-Studie B: Anzahl von Personen mit längstem ausgeübtem Beruf in einer der sechs ausgewählten Berufsgruppen sowie ohne berufliche UV-Exposition in nicht ausgewählten Berufsgruppen (W ... Frauen, M ... Männer, F ... Fälle, K ... Kontrollen) .	118
Tabelle 48: Fall-Kontroll-Studie B: Erkrankungsrisiko bei Personen in Berufsgruppen mit der höchsten UV-Exposition.....	119
Tabelle 49: Fall-Kontroll-Studie A: Einfluss der Art der UV-Strahlung (natürlich/künstlich) auf das Erkrankungsrisiko: UV-Gesamtexposition	133
Tabelle 50: Fall-Kontroll-Studie A: Einfluss der Art der UV-Strahlung (natürlich/künstlich) auf das Erkrankungsrisiko: berufliche UV-Exposition (nach Wittlich).....	134
Tabelle 51: Fall-Kontroll-Studie A: Einfluss der Art der UV-Strahlung (natürlich/künstlich) auf das Erkrankungsrisiko: außerberufliche UV-Exposition	134
Tabelle 52: Fall-Kontroll-Studie B: Einfluss der Art der UV-Strahlung (natürlich/künstlich) auf das Erkrankungsrisiko: UV-Gesamtexposition	135
Tabelle 53: Fall-Kontroll-Studie B: Einfluss der Art der UV-Strahlung (natürlich/künstlich) auf das Erkrankungsrisiko: berufliche UV-Exposition (nach Wittlich).....	136
Tabelle 54: Fall-Kontroll-Studie B: Einfluss der Art der UV-Strahlung (natürlich/künstlich) auf das Erkrankungsrisiko: außerberufliche UV-Exposition	137
Tabelle 55: Fall-Kontroll-Studie A: Außerberufliche UV-Exposition und Muster der UV-Exposition: Separate Modelle je Einflussvariable.....	138
Tabelle 56: Fall-Kontroll-Studie A: Außerberufliche UV-Exposition und Muster der UV-Exposition: Vollständiges Modell mit allen Einflussvariablen*, Backward Elimination	140
Tabelle 57: Fall-Kontroll-Studie A: Berufliche UV-Exposition und Muster der UV-Exposition: Separate Modelle je Variable.....	141
Tabelle 58: Fall-Kontroll-Studie A: Berufliche UV-Exposition und Muster der UV-Exposition: Vollständiges Modell mit allen Einflussvariablen*, Backward Elimination	142
Tabelle 59: Fall-Kontroll-Studie B: Außerberufliche UV-Exposition und Muster der UV-Exposition: Separate Modelle je Einflussvariable.....	143
Tabelle 60: Fall-Kontroll-Studie B: Außerberufliche UV-Exposition und Muster der UV-Exposition: Vollständiges Modell mit allen Einflussvariablen*, Backward Elimination	145
Tabelle 61: Fall-Kontroll-Studie B: Berufliche UV-Exposition und Muster der UV-Exposition: Separate Modelle je Variable.....	146
Tabelle 62: Fall-Kontroll-Studie B: Berufliche UV-Exposition und Muster der UV-Exposition: Vollständiges Modell mit allen Einflussvariablen*, Backward Elimination	147
Tabelle 63: Fall-Kontroll-Studie A: Bevölkerungsbezogenes attributables Risiko	148

Tabelle 64: Fall-Kontroll-Studie B: Bevölkerungsbezogenes attributables Risiko	148
Tabelle 65: Alle Probanden (Patient/innen und Kontrollen): Perzentile der Verteilung der UV-Gesamtexposition (SED)	149
Tabelle 66: Alle Probanden (Patient/innen (F) und Kontrollen (K)): Gesamte UV-Exposition und Bewertung mit Photographic Guide: Gesicht	150
Tabelle 67: Alle Probanden (Patient/innen und Kontrollen): Gesamte UV-Exposition und Lichtschaden: Gesicht	150
Tabelle 68: Alle Probanden (Patient/innen und Kontrollen): Gesamte UV-Exposition und Hautalterung.....	151
Tabelle 69: Fall-Kontroll-Studie A: Lichtschaden und Risiko für PEK/AK III/MB	152
Tabelle 70: Fall-Kontroll-Studie B: Lichtschaden und Risiko für BZK	152
Tabelle 71: Fall-Kontroll-Studie A: Hautalterung und Risiko für PEK/AK III/MB.....	152
Tabelle 72: Fall-Kontroll-Studie B: Hautalterung und Risiko für BZK.....	153
Tabelle 73: Validierungsstudie: Cohens Kappa für ausgewählte Parameter (n = 364)	154
Tabelle 74: Validierungsstudie: Interrater-Korrelation (n = 364)	155
Tabelle 75: Alle Probanden (n =2.361): Validierung der außerberuflichen UV-Exposition: Lichtschaden in Abhängigkeit von der außerberuflichen UV-Strahlungsdosis.....	156
Tabelle 76: Validierungsstudie: Korrelation der Messinstrumente für die berufliche UV-Exposition	157
Tabelle 77: Validierungsstudie: Bewertung der beruflichen UV-Exposition als vorhanden/nicht vorhanden durch Studienärzt/innen und UVTn	158
Tabelle 78: Praktikabilität der eingesetzten Messinstrumente: Untersuchungsdauern in Minuten, Verteilungsparameter.....	159
Tabelle 79: Extrapolation der aus den Messungen bestimmter Tagesmittelwerte für die Berufsgruppe der Maurer	168
Tabelle 80: Sensitivitätsanalyse I: Fall-Kontroll-Studien A und B: Assoziation von Hauttyp und Migrationshintergrund	169
Tabelle 81: Sensitivitätsanalyse I: Fall-Kontroll-Studien A und B: Assoziation von höchster Schulbildung und beruflicher UV-Exposition (SED)	170
Tabelle 82: Sensitivitätsanalyse I: Fall-Kontroll-Studie A: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition (nach Wittlich)	171
Tabelle 83: Sensitivitätsanalyse I: Fall-Kontroll-Studie B: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition (nach Wittlich), ohne Adjustierung für Schulbildung	172
Tabelle 84: Sensitivitätsanalyse IIa: Fall-Kontroll-Studie A: Ermittlung der Perzentile (SED).....	173
Tabelle 85: Sensitivitätsanalyse IIa: Fall-Kontroll-Studie A: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der Gesamtstrahlenexposition	173
Tabelle 86: Sensitivitätsanalyse IIb: Fall-Kontroll-Studie A: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition (nach Wittlich).....	174
Tabelle 87: Sensitivitätsanalyse IIc: Fall-Kontroll-Studie A: Veränderung der Anteile Hoch- bzw. Niedrigexponierter.....	174

Tabelle 88: Sensitivitätsanalyse IIa: Fall-Kontroll-Studie B: Ermittlung der Perzentile (SED)	175
Tabelle 89: Sensitivitätsanalyse IIa: Fall-Kontroll-Studie B: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der Gesamtstrahlenexposition	175
Tabelle 90: Sensitivitätsanalyse IIb: Fall-Kontroll-Studie B: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der beruflichen UV-Exposition (nach Wittlich)	176
Tabelle 91: Sensitivitätsanalyse IIc: Fall-Kontroll-Studie B: Veränderung der Anteile Hoch- bzw. Niedrigexponierter.....	176
Tabelle 92: Sensitivitätsanalyse III: Alle Probanden (Patient/innen und Kontrollen): Gesamte UV-Exposition: Ermittlung der Perzentile (SED)	177
Tabelle 93: Sensitivitätsanalyse III: Alle Probanden (Patient/innen und Kontrollen): Gesamte UV-Exposition und Bewertung mit Photographic Guide: Gesicht	177
Tabelle 94: Sensitivitätsanalyse III: Alle Probanden (Patient/innen und Kontrollen): Gesamte UV-Exposition und Lichtschaden: Gesicht	178
Tabelle 95: Sensitivitätsanalyse III: Alle Probanden (Patient/innen und Kontrollen): Gesamte UV-Exposition und Hautalterung	178
Tabelle 96: Sensitivitätsanalyse IV: Fall-Kontroll-Studie A: Zusammenfassung der Dosis-Wirkungs-Analysen.....	180
Tabelle 97: Sensitivitätsanalyse IV: Fall-Kontroll-Studie B: Zusammenfassung der Dosis-Wirkungs-Analysen.....	181
Tabelle 98: Sensitivitätsanalyse V: Fall-Kontroll-Studie A: Ermittlung der Perzentile (SED)	182
Tabelle 99: Sensitivitätsanalyse V: Fall-Kontroll-Studie A: Risikoverdopplung in Abhängigkeit von der Gesamtstrahlenexposition.....	183
Tabelle 100: Sensitivitätsanalyse VI: Fall-Kontroll-Studie A: Zusammenfassung der Dosis-Wirkungs-Analysen.....	184
Tabelle 101: Sensitivitätsanalysen VII und VIII: Fall-Kontroll-Studien A und B: Zusammenfassung der Dosis-Wirkungs-Analysen, UV-Gesamtexposition	186
Tabelle 102: Sensitivitätsanalysen VII und VIII: Fall-Kontroll-Studien A und B: Zusammenfassung der Dosis-Wirkungs-Analysen, berufliche UV-Exposition	187
Tabelle 103: Sensitivitätsanalysen VII und VIII: Fall-Kontroll-Studien A und B: Zusammenfassung der Dosis-Wirkungs-Analysen, außerberufliche UV-Exposition	188
Tabelle 104: Sensitivitätsanalyse IX: Fall-Kontroll-Studie A: Zusammenfassung der Dosis-Wirkungs-Analysen.....	190
Tabelle 105: Sensitivitätsanalyse IX: Fall-Kontroll-Studie B: Zusammenfassung der Dosis-Wirkungs-Analysen.....	192
Tabelle 106: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie A: Häufigkeiten in den exponierten Berufsgruppen und jeweilige Referenzgruppen	193
Tabelle 107: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie A: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter angehörten	194
Tabelle 108: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie A: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Baugewerbe (außen) angehörten	195
Tabelle 109: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie A: Erkrankungsrisiko bei Personen, die	

jemals der Berufsgruppe Ordnungs- und Sicherheitsberufe angehörten	195
Tabelle 110: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie A: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Verkehrswirtschaft angehörten	196
Tabelle 111: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie A: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer angehörten	196
Tabelle 112: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie A: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker angehörten	197
Tabelle 113: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie B: Häufigkeiten in den exponierten Berufsgruppen und jeweilige Referenzgruppen	197
Tabelle 114: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie B: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter angehörten	198
Tabelle 115: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie B: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Baugewerbe (außen) angehörten	199
Tabelle 116: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie B: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Ordnungs- und Sicherheitsberufe angehörten	199
Tabelle 117: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie B: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Verkehrswirtschaft angehörten	200
Tabelle 118: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie B: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Schlosser/Installateure/Rohrleitungsbauer angehörten	200
Tabelle 119: Sensitivitätsanalyse X: Fall-Kontroll-Studie B: Erkrankungsrisiko bei Personen, die jemals der Berufsgruppe Ingenieure, Techniker, Chemiker, Physiker, Mathematiker angehörten	201