



Zwischenbericht des EKN zur Nachbeobachtung der Häufigkeit der Krebsmortalität im Südwesten der Stadt Cloppenburg

Analyse der Sterbejahre 2007 - 2014

Oldenburg, Februar 2017

Registerstelle des EKN
Joachim Kieschke MPH - Ärztlicher Leiter der Registerstelle
Industriestr. 9
26121 Oldenburg
Tel. 0441 361056-12

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund	3
2	Methoden.....	3
2.1	Auswertungszeitraum und zu untersuchende Krebstodesursachen.....	3
2.2	Studienregion	4
2.3	Wahl der Vergleichsregion.....	5
2.4	Epidemiologische Maßzahlen	5
2.5	Statistisches Verfahren	6
2.6	Hypothesen und Vorgehen.....	6
3	Ergebnisse.....	8
3.1	Ergebnisse des statistischen Tests (SPRT)	8
3.2	Ergänzende deskriptive Auswertungen	9
3.3	Sensitivitätsanalyse mit der Vergleichsregion Landkreis Cloppenburg	10
4	Diskussion.....	10
5	Zusammenfassung	11
6	Literatur	12
7	Anhang - Erläuterungen zum Vorgehen bei einer statistischen Bewertung ...	13
7.1	Schließende Statistik allgemein.....	13
7.2	Sequential Probability Ratio Test (SPRT).....	15

Zwischenbericht des EKN zur Nachbeobachtung der Häufigkeit der Krebsmortalität im Südwesten der Stadt Cloppenburg

1 Hintergrund

In einer im Jahr 2008 vom Epidemiologischen Krebsregister Niedersachsen (EKN) durchgeführten orientierenden Untersuchung zur Häufigkeit von Krebssterbefällen in einem Wohngebiet nordöstlich der Siedlungsabfalldeponie Cloppenburg-Stapelfeld wurden für die Sterbejahrgänge 1987 – 2006 erhöhte Fallzahlen beobachtet [1]. Der Landkreis Cloppenburg bat das EKN mit Schreiben vom 25.06.2008 um eine Weiterbeobachtung der Krebssterblichkeit über einen 10-Jahres-Zeitraum mit laufender Berichterstattung bzw. einem Sofortbericht bei Auffälligkeiten. Das EKN hat daraufhin eine Nachbeobachtung der Sterblichkeit für Krebs insgesamt (Männer und Frauen zusammengefasst), Bauchspeicheldrüsenkrebs (Frauen), das Multiple Myelom (Männer und Frauen zusammengefasst), Darmkrebs (Männer) und Brustkrebs (Frauen) vorgenommen.

Die Nachbeobachtung begann mit dem Sterbejahr 2007; ein Zwischenbericht zu den Auswertungen der Sterbejahre 2007 – 2011 erschien im Jahr 2013 [2]. Seinerzeit konnte weder eine 'Entwarnung' noch eine 'Warnung' für die betrachteten Krebsdiagnosen gegeben werden. Im Folgenden wird die Nachbeobachtung unter Einbeziehung der zwischenzeitlich aufbereiteten Sterbejahre 2012 – 2014 für den gesamten Zeitraum 2007 – 2014 vorgelegt.

2 Methoden

Die verwendeten Methoden entsprechen im Wesentlichen denen der vorhergehenden Auswertung von 2013; in einzelnen Punkten gibt es Abweichungen, dies betrifft insbesondere die Wahl der Vergleichsregion (siehe Kapitel 2.3).

2.1 Auswertungszeitraum und zu untersuchende Krebstodesursachen

Diese Folgeuntersuchung der Mortalität setzt die im Bericht von 2013 veröffentlichte Nachbeobachtung der Sterbejahre 2007 – 2011 fort und bezieht die Sterbejahrgänge 2012 – 2014 mit ein. Die Todesbescheinigungen von an Krebs verstorbenen Menschen liegen für die auszuwertenden Sterbejahrgänge vollzählig im EKN vor. In der aktuellen Folgeauswertung werden dieselben fünf Diagnose(gruppen) wie in der ersten Folgeauswertung von 2013 betrachtet. Dies sind:

- Krebs insgesamt ohne nicht-melanotischen Hautkrebs (ICD-10 C00-C97 ohne C44) für Männer und Frauen zusammengefasst
- Bauchspeicheldrüsenkrebs (ICD-10 C25) für Frauen
- Multiples Myelom (ICD-10 C90) für Männer und Frauen zusammengefasst.
- Darmkrebs (ICD-10 C18-C21) für Männer
- Brustkrebs (ICD-10 C50) für Frauen

2.2 Studienregion

Die Studienregion im Südwesten der Stadt Cloppenburg entspricht der des Berichtes von 2013 (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1: Studienregion im Südwesten der Stadt Cloppenburg

Zur Beschreibung der Studienpopulation wurden vom Meldeamt der Stadt Cloppenburg Angaben zur Bevölkerungsverteilung der Personen mit einer Wohnadresse in der Studienregion zum Stichtag 31.12.2010 zur Verfügung gestellt (Anzahl der Einwohner, differenziert nach Alter und Geschlecht). Die Bevölkerungsverteilung von 2010 wurde für die aktuelle Folgeauswertung entsprechend der Bevölkerungsentwicklung der Stadt Cloppenburg fortgeschrieben. Aus **Tabelle 1** ist zu ersehen, dass die Altersverteilung der Bevölkerung für 2010 für die Studienregion und für die Stadt Cloppenburg weitgehend übereinstimmt.

Tabelle 1: Bevölkerungszahlen für die Studienregion für das Jahr 2010 sowie für die zur Bevölkerungsfortschreibung der Studienregion herangezogene Stadt Cloppenburg 2010

Alter	Bevölkerung (n / %)											
	Studienregion 2010						Stadt Cloppenburg 2010					
	Männer		Frauen		Gesamt		Männer		Frauen		Gesamt	
0-49 Jahre	757	68%	616	61%	1.373	65%	10.938	68%	10.528	64%	21.466	66%
50-69 Jahre	248	22%	248	25%	496	23%	3.497	22%	3.702	22%	7.198	22%
70+ Jahre	109	10%	142	14%	251	12%	1.553	10%	2.298	14%	3.851	12%
Alter gesamt	1.114	100%	1.006	100%	2.120	100%	15.988	100%	16.527	100%	32.515	100%

2.3 Wahl der Vergleichsregion

Die Auswertungsstrategie für diese Folgeauswertung sollte im Wesentlichen der der vorangegangenen Auswertung von 2013 entsprechen. Abweichend von dieser wird hier jedoch nicht der Landkreis (LK) Cloppenburg als Vergleichsregion herangezogen sondern der Bezirk Weser-Ems. In der ersten Untersuchung von 2008 bezog sich die primäre Fragestellung auf Krebs insgesamt und einen Untersuchungszeitraum von 20 Jahren, womit sich für die Vergleichsregion LK Cloppenburg ausreichend hohe Fallzahlen ergaben. Für die jetzige diagnosespezifische Auswertung liegt die Sterbefallzahl im LK Cloppenburg für Bauchspeicheldrüsenkrebs bei Frauen und für das Multiple Myelom bei Männern und Frauen deutlich unter 120 Fällen; bei derart geringen Fallzahlen würden auch die Fallzahlen der Vergleichsregion deutlichen Zufallsschwankungen unterliegen.

Die Auswertung wurde daher mit der nächst höheren regionalen Ebene, dem ehemaligen Regierungsbezirk Weser-Ems (im Folgenden als Bezirk Weser-Ems bezeichnet), als Vergleichsregion durchgeführt. Die durchschnittliche Bevölkerung der Vergleichsregion Bezirk Weser-Ems beläuft sich auf ca. 2,5 Millionen Männer und Frauen.

In einer Sensitivitätsanalyse wird ergänzend deskriptiv dargestellt, welche Ergebnisse bei Anwendung der im Bericht 2013 verwendeten Vergleichsregion Landkreis Cloppenburg zu beobachten wären (siehe Kapitel 3.3).

2.4 Epidemiologische Maßzahlen

Altersspezifische Raten

Die altersspezifischen Raten werden aus der Anzahl von Krebssterbefällen in einer Altersklasse dividiert durch die durchschnittliche Bevölkerung der jeweiligen Altersklasse gebildet, wobei die Ergebnisse pro 100.000 der Bezugsbevölkerung angegeben werden.

Erwartete Fallzahl

Die erwartete Fallzahl gibt an, wie viele Krebssterbefälle in einer Region zu erwarten sind, wenn für die einzelnen Altersgruppen der Wohnbevölkerung dieser Region die altersspezifischen Krebssterberaten der Vergleichsregion herangezogen werden. Die erwartete Fallzahl für die Studienregion wird in diesem Bericht anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Raten der Vergleichsregion Bezirk Weser-Ems berechnet. Für mehrjährige Beobachtungszeiträume werden die jährlichen erwarteten Fälle aufaddiert.

SMR und Konfidenzintervall

Das Standardisierte Mortalitäts-Verhältnis (SMR für ‚standardized mortality ratio‘) gibt den Quotienten zwischen der Anzahl beobachteter und erwarteter Krebssterbefälle an. Das SMR ist daher genau dann 1, wenn beobachtete und erwartete Sterbefälle übereinstimmen; ein erhöhtes SMR besagt, dass in der Studienregion eine höhere Krebssterblichkeit vorliegt als erwartet. So weist z.B. ein SMR von 1,10 auf eine um 10% erhöhte

Krebssterblichkeit hin. Ein SMR unter 1 weist auf eine vergleichsweise niedrigere Krebssterblichkeit für die jeweilige Diagnose hin als erwartet.

Der Zeitpunkt des Auftretens einer Erkrankung unterliegt einem Zufallsprozess. Die Aussage allein, dass das SMR ober- oder unterhalb des Wertes 1 liegt, hat keine Aussagekraft, da die beobachteten SMR im Normalfall um die 1 schwanken. Um daher beurteilen zu können, ob es zu statistisch auffälligen Abweichungen der beobachteten Anzahl von der erwarteten Anzahl gekommen ist, muss eine Annahme zur statistischen Verteilung der Sterbefälle getroffen werden. Hierzu wird für die beobachtete Fallzahl in der Studienregion, die den Zähler des SMR bildet, eine Poissonverteilung angenommen. Mit dieser Annahme können Hypothesen- bzw. Signifikanztests für das SMR abgeleitet werden (vgl. Anhang). Dabei werden in den Hypothesen Annahmen zu dem „wahren“ SMR getroffen, das dem „beobachteten“ SMR zu Grunde liegt. Weichen „wahres“ und „beobachtetes“ SMR zu weit voneinander ab, führt dies zur Ablehnung des in den Hypothesen angenommen Wertes für das „wahre“ SMR.

Das „beobachtete“ SMR wird schließlich als Schätzung für das „wahre SMR“ betrachtet werden, das sich auf einen längeren Zeitraum oder eine größere Population bezieht.

Ergänzend zum SMR als Punktschätzer werden Konfidenzintervalle [KI] angegeben, die einen Wertebereich schätzen, der das „wahre“ SMR mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit ($1 - \alpha$) überdeckt; ein 95%-KI überdeckt somit das „wahre“ SMR mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit. Je schmaler ein KI ausfällt, desto präziser ist die Schätzung. In diesem Bericht werden ausschließlich zweiseitige 95%-KI angegeben, die lediglich deskriptiven Zwecken dienen.

2.5 Statistisches Verfahren

Die statistische Überprüfung der in Kapitel 2.6 aufgeführten Hypothesen erfolgt mit dem ‚Sequential Probability Ratio Test‘ bei einem $r = 2$ (SPRT [3], siehe Anhang). Bei diesem Verfahren muss weder die Anzahl der einzubeziehenden Fälle noch die Dauer der Untersuchung vorher festgelegt werden. Sowohl eine deutliche Erhöhung als auch eine geringe Anzahl an beobachteten Fällen können und sollen zu einer Entscheidung und damit zum Beenden der Beobachtung führen. Solche ‚Sequenzstudien‘ zeichnen sich durch sogenannte ‚stopping rules‘ aus, welche definieren, wann eine Entscheidung getroffen werden kann, so dass keine weiteren Beobachtungen mehr notwendig sind. In dieser Folgeauswertung wurde nicht jede neue Beobachtung einzeln bewertet, sondern die Sterbefälle der verschiedenen Diagnosegruppen wurden jeweils je Sterbejahr zusammengefasst getestet („group sequential test“).

2.6 Hypothesen und Vorgehen

Als statistische Nullhypothesen¹ wurden formuliert:

¹ Statische Erläuterungen zu den Hypothesen befinden sich im Anhang

- Hypothese 1: ‚Das wahre SMR für **Krebs insgesamt** (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) ist für beide Geschlechter und alle Altersgruppen zusammengefasst in der Studienregion nicht erhöht (d.h. ≤ 1)‘
- Hypothese 2: ‚Das wahre SMR für **Bauchspeicheldrüsenkrebs bei Frauen** ist für alle Altersgruppen zusammengefasst in der Studienregion nicht erhöht (d.h. ≤ 1)‘
- Hypothese 3: ‚Das wahre SMR für das **Multiple Myelom** ist für beide Geschlechter und alle Altersgruppen zusammengefasst in der Studienregion nicht erhöht (d.h. ≤ 1)‘
- Hypothese 4: ‚Das wahre SMR für **Darmkrebs bei Männern** ist für alle Altersgruppen zusammengefasst in der Studienregion nicht erhöht (d.h. ≤ 1)‘
- Hypothese 5: ‚Das wahre SMR für **Brustkrebs bei Frauen** ist für alle Altersgruppen zusammengefasst in der Studienregion nicht erhöht (d.h. ≤ 1)‘.

Die Alternativhypothesen lauten:

- Alternativhypothese 1: ‚In der Studienregion ist das SMR für **Krebs insgesamt** (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) für beide Geschlechter und alle Altersgruppen zusammengefasst mindestens um den Faktor r erhöht (d.h. $SMR \geq r$)‘
- Alternativhypothese 2: ‚In der Studienregion ist das SMR für **Bauchspeicheldrüsenkrebs bei Frauen** für alle Altersgruppen zusammengefasst mindestens um den Faktor r erhöht (d.h. $SMR \geq r$)‘
- Alternativhypothese 3: ‚In der Studienregion ist das SMR für das **Multiple Myelom** für beide Geschlechter und alle Altersgruppen zusammengefasst mindestens um den Faktor r erhöht (d.h. $SMR \geq r$)‘
- Alternativhypothese 4: ‚In der Studienregion ist das SMR für **Darmkrebs bei Männern** für alle Altersgruppen zusammengefasst mindestens um den Faktor r erhöht (d.h. $SMR \geq r$)‘
- Alternativhypothese 5: ‚In der Studienregion ist das SMR für **Brustkrebs bei Frauen** für alle Altersgruppen zusammengefasst mindestens um den Faktor r erhöht (d.h. $SMR \geq r$)‘.

Die Fragestellungen sind einseitig formuliert.

Es wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% festgelegt ($\alpha = \beta = 0,01$).

Die Berechnungen wurden überwiegend mit der für Krebsregister spezifischen Auswertungssoftware CARESS durchgeführt. Der SPRT wurde mit der Statistiksoftware R (Version 2.11.1) umgesetzt (siehe Anhang).

EKN-Datenstand ist Oktober 2016.

3 Ergebnisse

Für die Studienregion in Cloppenburg-Stapelfeld führten die im Bericht von 2013 analysierten Sterbejahre 2007 – 2011 zu keinem abschließenden Ergebnis im Sinne einer 'Entwarnung' oder 'Warnung'. Nachfolgend werden die Ergebnisse der Nachbeobachtung der Mortalität für die Sterbejahre 2007 – 2014 dargestellt für Krebs insgesamt (Männer und Frauen) sowie die Sterbediagnosen Bauchspeicheldrüsenkrebs (Frauen), Multiples Myelom (Männer und Frauen), Darmkrebs (Männer) und Brustkrebs (Frauen).

3.1 Ergebnisse des statistischen Tests (SPRT)

Unter den in Kapitel 2 beschriebenen Auswertungsbedingungen ($r = 2$, Irrtumswahrscheinlichkeit = 1%) ist im statistischen Test (SPRT) ein Testergebnis **unter -4,60** unauffällig – hier wäre eine 'Entwarnung' auszusprechen. Ein Testergebnis **über 4,36** würde eine statistisch auffällige Erhöhung der Krebssterblichkeit anzeigen.

Im Bereich zwischen dem unteren und dem oberen Grenzwert kann noch keine Entscheidung getroffen werden, ob die jeweilige Krebssterbediagnose erhöht ist oder nicht.

In **Abbildung 2** sind die statistischen Testergebnisse des SPRT für die untersuchten Sterbediagnosen unter Einbeziehung der Sterbejahre 2007 – 2014 dargestellt.

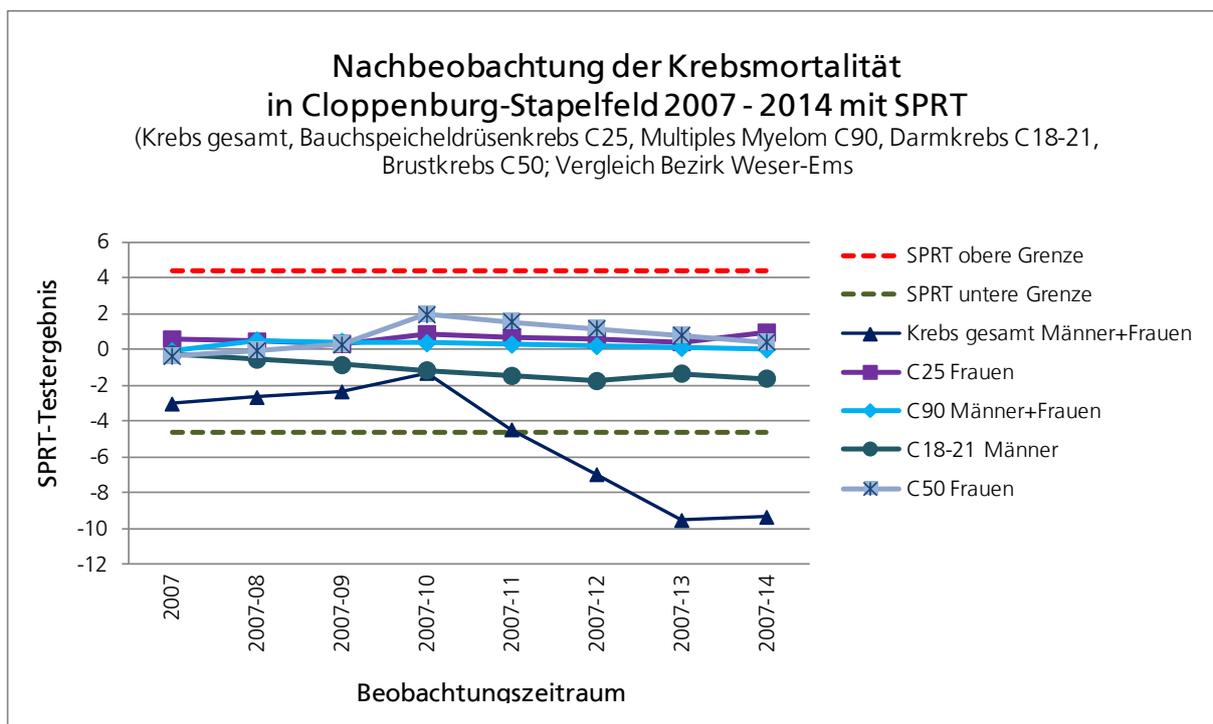


Abbildung 2: Nachbeobachtung der Krebsmortalität in Cloppenburg-Stapelfeld für die Sterbejahre 2007 – 2014 mit dem ‚Sequential Probability Ratio Test‘ (SPRT). Testergebnisse für Krebs gesamt (Männer und Frauen), Bauchspeicheldrüsenkrebs (Frauen), Multiples Myelom (Männer und Frauen), Darmkrebs (Männer) und Brustkrebs (Frauen)

Für Krebs insgesamt liegt das SPRT-Testergebnis ab dem Sterbejahr 2012 deutlich unter dem unteren Grenzwert von -4,60. Damit ist die Sterblichkeit an Krebs insgesamt (Männer und Frauen) in der Studienregion inzwischen unauffällig, so dass eine 'Entwarnung' ausgesprochen werden kann.

Für die vier Einzeldiagnosen liegen alle SPRT-Testergebnisse im Bereich zwischen den beiden Grenzwerten. Es kann zum jetzigen Zeitpunkt keine Entscheidung darüber getroffen werden, ob die Krebshäufigkeit erhöht ist oder nicht.

Eine deskriptive Darstellung zur Häufigkeit der untersuchten Sterbediagnosen befindet sich im Kapitel 3.2.

3.2 Ergänzende deskriptive Auswertungen

Ergänzend zu den Ergebnissen der im vorherigen Unterkapitel beschriebenen statistischen Bewertung werden nachfolgend die Häufigkeiten der untersuchten Sterbediagnosen beschrieben. An Krebs insgesamt verstarben in der Studienregion in den Sterbejahren 2007 – 2014 39 Menschen bei 36,4 erwarteten Fällen. Davon sind 3 Fälle auf Bauchspeicheldrüsenkrebs bei Frauen zurückzuführen (1,1 erwartete Fälle); ein Mensch verstarb an einem Multiplen Myelom (0,7 erwartete Fälle), auf Darmkrebs bei Männern ist ein Fall zurückzuführen (2,3 erwartete Fälle) und auf Brustkrebs bei Frauen fünf Sterbefälle (3,0 erwartete Fälle). Alle Abweichungen vom Erwartungswert befinden sich im Bereich von Zufallsschwankungen.

In **Tabelle 2** werden neben der Anzahl der beobachteten und der erwarteten Fälle das SMR sowie das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall (zweiseitig) ausgewiesen. Obwohl ein Konfidenzintervall an sich zur induktiven Statistik zu zählen ist, dienen die Konfidenzintervalle hier rein deskriptiven Zwecken. Aussagen etwa zu ‚signifikanten Erhöhungen‘ sind allein auf Basis des SPRT (siehe Kapitel 3.1) zu treffen.

Tabelle 2: Häufigkeit der Sterblichkeit an Krebs insgesamt (Männer und Frauen), Bauchspeicheldrüsenkrebs (Frauen), Multiplem Myelom (Männer und Frauen), Darmkrebs (Männer) und Brustkrebs (Frauen) für die Sterbejahre 2007 – 2014 (Vergleichsregion Bezirk Weser-Ems)

Diagnose (ICD-10)	Geschlecht	Sterbejahre 2007 - 2014			
		beobachtet	erwartet Vgl. Bezirk Weser-Ems	SMR	95%-KI (zweiseitig)
Krebs gesamt (C00-C97 o. C44)	M+W	39	36,40	1,07	0,76-1,46
Bauchspeicheldrüsenkrebs (C25)	W	3	1,13	2,65	0,53-7,74
Multipl. Myelom (C90)	M+W	1	0,68	1,47	0,02-8,16
Darmkrebs (C18-21)	M	1	2,31	0,43	0,01-2,40
Brustkrebs (C50)	W	5	3,05	1,64	0,53-3,83

3.3 Sensitivitätsanalyse mit der Vergleichsregion Landkreis Cloppenburg

Die Wahl der Vergleichsregion kann die erwartete Fallzahl für die Studienregion und damit auch das Ergebnis der Auswertung beeinflussen. Kleinere Vergleichsregionen entsprechen in den Versorgungsstrukturen eher der zu untersuchenden Studienregion; größere Vergleichsregionen zeigen stabilere Sterberaten. In dieser Folgeauswertung wurde der Bezirk Weser-Ems als Vergleichsregion herangezogen (siehe Kapitel 2.3).

In den früheren Berichten wurde aufgrund von fehlenden Datenquellen der Landkreis Cloppenburg als Vergleichsregion herangezogen. Daher werden nachfolgend im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zusätzlich die Ergebnisse aufgezeigt, die sich mit einer Vergleichsregion Landkreis Cloppenburg ergeben würden (**siehe Tabelle 3**). Auch hier werden die beobachteten und erwarteten Fallzahlen, sowie das SMR mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (zweiseitig) für den Gesamtzeitraum 2007 – 2014 ausgewiesen. Alle Angaben sind ausschließlich als deskriptiv anzusehen.

Tabelle 3: Sensitivitätsanalyse - Häufigkeit der Sterblichkeit an Krebs insgesamt (Männer und Frauen), Bauchspeicheldrüsenkrebs (Frauen), Multiplem Myelom (Männer und Frauen), Darmkrebs (Männer) und Brustkrebs (Frauen) für die Sterbejahre 2007 – 2014 (Vergleichsregion hier: Landkreis Cloppenburg)

Diagnose (ICD-10)	Geschlecht	Sterbejahre 2007 - 2014 (Sensitivitätsanalyse)			
		beobachtet	erwartet Vgl. LK Cloppenburg	SMR	95%-KI (zweiseitig)
Krebs gesamt (C00-C97 o. C44)	M+W	39	37,14	1,05	0,75-1,44
Bauchspeicheldrüsenkrebs (C25)	W	3	1,07	2,81	0,57-8,22
Multiples Myelom (C90)	M+W	1	0,79	1,26	0,02-7,02
Darmkrebs (C18-21)	M	1	2,42	0,41	0,01-2,30
Brustkrebs (C50)	W	5	3,00	1,66	0,54-3,88

Die Sensitivitätsanalyse verdeutlicht, dass der Einfluss der Vergleichsregion so gering ist, dass sich die Aussagen dieses Berichts auch mit der Vergleichsregion LK Cloppenburg nicht verändern würden.

4 Diskussion

Der vorliegende Zwischenbericht des EKN zur Krebsmortalität im Südwesten der Stadt Cloppenburg berücksichtigt die Sterbejahre 2007 – 2014. Die Sterblichkeit an Krebs insgesamt (Männer und Frauen) in der Studienregion liegt für den betrachteten 8-Jahres-Zeitraum im Erwartungsbereich. Im Zeitraum 2007 – 2014 wurden 39 Krebssterbefälle beobachtet bei 36,4 erwarteten Fällen. Der statistische Test (SPRT) zeigt, dass hier eine 'Entwarnung' ausgesprochen werden kann.

Hinsichtlich der Sterblichkeit an den weiteren untersuchten Todesursachen kann zum jetzigen Zeitpunkt keine abschließende Beurteilung getroffen werden.

Die für diese Nachbeobachtung gewählte Methode weicht geringfügig von der des Berichts von 2013 ab. Die Änderungen haben keinen nennenswerten Effekt. Den größten Einfluss auf die Ergebnisse hat die Änderung der Vergleichsregion (Bezirk Weser-Ems anstatt Landkreis Cloppenburg). Die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass auch bei Heranziehung der Vergleichsregion Landkreis Cloppenburg die Aussagen des Berichtes bestehen bleiben.

Abschließend soll auf die grundsätzlichen Probleme bei der Nutzung von Todesbescheinigungen für Clusteranalysen hingewiesen werden. Ein großer Nachteil von Mortalitätsanalysen gegenüber Inzidenzanalysen ist, dass der herangezogene Sterbewohnort nicht in jedem Fall dem Wohnort entsprechen muss, an dem die Krebserkrankung erstmals diagnostiziert wurde. Zudem gehen in die Mortalitätsauswertungen immer nur die Krebserkrankungen ein, für die die jeweilige Krebsdiagnose als Todesursache auf der Todesbescheinigung angegeben wurde.

Im Schreiben des Landkreises Cloppenburg an das EKN vom 25.06.2008 wird um eine Weiterbeobachtung der Krebsmortalität über einen Zeitraum von 10 Jahren gebeten. Ende des Jahres 2018 wird der 10-Jahres-Sterbezeitraum 2007 - 2016 vollzählig auswertbar im EKN zur Verfügung stehen. Das EKN wird dann eine abschließende Auswertung durchführen und die Ergebnisse in einem Abschlussbericht darstellen.

5 Zusammenfassung

In einem 2008 veröffentlichten Bericht des EKN zur Mortalität im Südwesten der Stadt Cloppenburg wurde eine Erhöhung der Krebssterblichkeit für Krebs insgesamt (Männer und Frauen) nachgewiesen. Bei der deskriptiven Subgruppenanalyse zeigte sich, dass insbesondere die Diagnosen Bauchspeicheldrüsenkrebs (Frauen), Multiples Myelom (Männer und Frauen), Darmkrebs (Männer) und Brustkrebs (Frauen) zur Erhöhung beigetragen hatten. Der Landkreis Cloppenburg bat um die Weiterbeobachtung der Mortalität über einen 10-Jahres-Zeitraum.

Im Jahr 2013 erfolgte die erste Nachbeobachtung der Mortalität für oben genannte Diagnosen für die Sterbejahrgänge 2007 – 2011. Seinerzeit konnte keine Entscheidung für einzelne Diagnosen getroffen werden, ob eine auffällige Erhöhung vorliegt oder nicht. Der vorliegende Bericht setzt die Nachbeobachtung fort unter Einbeziehung der Sterbejahrgänge 2012 – 2014 und umfasst somit den gesamten 8-Jahres-Zeitraum von 2007 – 2014. Die Ergebnisse werden in diesem Zwischenbericht dargestellt.

Für Krebs insgesamt liegt das SPRT-Testergebnis ab dem Sterbejahr 2012 deutlich unter dem unteren Grenzwert. Damit ist die Sterblichkeit an Krebs insgesamt (Männer und Frauen zusammengefasst) in der Studienregion inzwischen unauffällig, so dass eine 'Entwarnung' ausgesprochen werden kann. Zu den weiteren untersuchten Sterbediag-

nosen kann keine Entscheidung getroffen werden, ob eine auffällige Erhöhung vorliegt oder nicht.

Die zusätzlichen deskriptiven Analysen zeigen folgende Ergebnisse im Sterbezeitraum 2007 – 2014:

- An Krebs insgesamt (ICD-10 C00 – C97 ohne C44) verstarben in der Studienregion 39 Menschen bei 36,4 erwarteten Fällen (SMR 1,07 ; 95%-KI [0,76-1,46]).
- an Bauchspeicheldrüsenkrebs verstarben drei Frauen bei 1,1 erwarteten Fällen (SMR 2,65; 95% KI [0,53-7,74])
- an einem Multiplen Myelom verstarb ein Mensch bei 0,7 erwarteten Fällen (Männer und Frauen insgesamt) (SMR 1,47; 95% KI [0,02-8,16]) .
- an Darmkrebs verstarb ein Mann bei 2,3 erwarteten Fällen (SMR 0,43; 95% KI [0,01-2,40])
- an Brustkrebs verstarben fünf Frauen bei 3,0 erwarteten Fällen (SMR 1,64; 95% KI [0,53-3,83]).

Ende des Jahres 2018 wird das EKN die vom Landkreis Cloppenburg erbetene Auswertung über den 10-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum 2007 - 2016 durchführen und die Ergebnisse in einem Abschlussbericht veröffentlichen.

6 Literatur

1. EKN Registerstelle: Kleinräumige regionale Analyse von Mortalitätsdaten in einem Wohngebiet im Südwesten der Stadt Cloppenburg. Analyse der Sterbejahre 1987 bis 2006 als Beitrag zur ‚orientierenden Evaluation‘ eines vermuteten Krebsclusters. Oldenburg, März 2008
2. EKN Registerstelle: Postmonitoring der Krebsmortalität im Südwesten der Stadt Cloppenburg. Analyse der Sterbejahre 2007 bis 2011. Oldenburg, Januar 2013
3. Spiegelhalter D, Grigg O, Kinsman R, Treasure T: Risk-adjusted sequential probability ratio tests: applications to Bristol, Shipman and adult cardiac surgery, International Journal for Quality in Health Care 2003, 15, 1:7-13

7 Anhang - Erläuterungen zum Vorgehen bei einer statistischen Bewertung Autor: M. Hoopmann (NLGA)

7.1 Schließende Statistik allgemein

Bei einem statistischen Test oder Hypothesentest wird eine im Vorfeld formulierte Hypothese anhand der vorliegenden Daten überprüft, um eine Aussage über ihre Gültigkeit treffen zu können. Da die Daten Zufallsprozessen unterliegen, wird die Aussage zur Gültigkeit einer Hypothese nie hundertprozentig sicher sein, sondern gewissen Irrtumswahrscheinlichkeiten unterliegen. Ein statistischer Test kann insofern als Entscheidungsregel unter Kontrolle von Unsicherheiten verstanden werden.

Aufstellung einer statistischen Hypothese und Prinzip des indirekten Beweises

Grundsätzlich ist der klassische Hypothesentest eine Form eines „indirekten Beweises“: Eine aufgestellte Hypothese wird so lange beibehalten, wie es die beobachteten Daten zulassen. Wenn hingegen die Beobachtungen unter der Hypothese zu unwahrscheinlich sind, erscheint die Annahme gerechtfertigt, dass die aufgestellte Hypothese nicht stimmt und sie daher verworfen werden kann. Dieses indirekte Vorgehen führt dazu, dass man die (statistische) Hypothese bzw. sogenannte Nullhypothese entsprechend scheinbar umgekehrt formulieren muss:

- Möchte man statistisch nachweisen, dass ein neues Medikament besser ist als das alte, formuliert man die Nullhypothese, das neue Medikament habe höchstens so gute Erfolgsaussichten wie das alte. Die Alternativhypothese besagt, dass das neue Medikament besser sei. Zeigt sich nach der Prüfung anhand der Daten, dass das neue Medikament deutlich bessere Wirkungen erzielt hat, „muss“ die Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese verworfen werden. Dies führt dann zu dem (beabsichtigten) Nachweis, dass das neue Medikament besser ist.
- Bei Auswertungen des EKN wird hingegen geprüft, ob die beobachtete Häufigkeit an Krebserkrankungen in der Studienregion mit der Annahme vereinbar ist, dass die zu Grunde liegende Wahrscheinlichkeit einer Krebserkrankung in der Region genauso hoch ist wie anderswo. Etwaige beobachtete Erhöhungen gegenüber dem rechnerischen Erwartungswert wären somit dem Zufall geschuldet. Formal wird die zu testende Hypothese formuliert, dass die Wahrscheinlichkeit in der Studienregion höchstens genauso hoch wie in der Vergleichsregion ist.

Die nachzuweisende Aussage tritt somit in der Alternativhypothese auf.

Irrtumswahrscheinlichkeiten

Die Irrtumswahrscheinlichkeit, die Nullhypothese auf Grund der vorliegenden Daten zu verwerfen, obwohl sie an sich richtig ist, wird als „Fehler 1. Art“ oder auch „ α -Fehler“ bezeichnet. Dieser Fehler wird beim klassischen Hypothesen- bzw. Signifikanztest kontrolliert. Dazu wird vor der Datenauswertung ein sogenanntes Signifikanzniveau des Tests vorgegeben, häufig 1% oder 5%. Das Signifikanzniveau ist der maximal zulässige Wert für den Fehler 1. Art. D.h. die Wahrscheinlichkeit, die Hypothese zu verwerfen, obwohl sie richtig ist, entspricht für den Test höchstens dem Signifikanzniveau.

Daneben gibt es noch den „Fehler 2. Art“ bzw. den „ β -Fehler“. Er gibt entsprechend an, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese beibehalten wird, obwohl die Alternativhypothese korrekt ist. Die Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese abzulehnen, wenn sie falsch ist, wird demgegenüber als Güte oder „Power“ des Tests beschrieben.

Über den β -Fehler bzw. die Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese korrekterweise abzulehnen ($1 - \beta$), können Aussagen zur Güte des Tests getroffen werden:

- So kann für eine Studienregion abgeschätzt werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese, es läge keine Erhöhung vor, abgelehnt wird, wenn es in Wirklichkeit eine relevante Erhöhung gäbe. Diese Wahrscheinlichkeit fällt umso höher aus, je größer der tatsächliche prozentuale Effekt ist. Aber auch die Größe der Studienregion spielt eine Rolle: In einer größeren Gemeinde ist bei derselben Effektstärke das Verwerfen der Nullhypothese wahrscheinlicher als bei einer kleineren Gemeinde.

Teststatistik

Eine Teststatistik muss in der Lage sein, für die aufgeworfene Fragestellung möglichst gut zwischen Null- und Alternativhypothesen zu unterscheiden und dabei möglichst alle verfügbaren Informationen zu nutzen:

- Man möchte anhand von Stichproben prüfen, ob die Bewohner einer Stadt A größer sind als die der Stadt B. Hier könnte man jeweils nur die ersten Personen der beiden Stichproben anhand ihrer Körpergrößen vergleichen. Dabei würden aber die übrigen Stichprobeninformationen verschenkt, d.h. die Körpergrößen der übrigen ebenfalls in den Stichproben erhobenen Bewohner blieben bei einem derartigen Test unberücksichtigt. Sinnvoller ist es, die durchschnittliche Körpergröße beider Stichproben miteinander zu vergleichen und darüber ein statistisches Testverfahren abzuleiten.

Für ein Testproblem können somit konkurrierende Teststatistiken bestehen, die anhand verschiedener Gütekriterien verglichen werden können. So sind viele der standardmäßig

eingesetzten Testverfahren in dem Sinne optimal, dass es unter den getroffenen statistischen Annahmen keine Tests mit einer höheren Power gibt.

Die Entscheidungsregel und der Begriff der Signifikanz:

Für die Teststatistik wird ein kritischer Wert ² berechnet, so dass die Wahrscheinlichkeit dafür, dass die Teststatistik größer als dieser kritische Wert ist, maximal der Irrtumswahrscheinlichkeit entspricht. Überschreitet die Teststatistik diesen kritischen Wert, so kann die Nullhypothese verworfen werden. Das Ergebnis ist signifikant.

Werte unterhalb dieses kritischen Wertes werden auch als Annahmehereich des Tests bezeichnet, da mit ihnen die Nullhypothese nicht verworfen wird. Das Ergebnis des Tests ist nicht signifikant.

Ein signifikanter Test gibt nur an, dass der aus den konkreten Daten resultierende Wert des Tests unter der Nullhypothese unwahrscheinlich ist und zwar höchstens so wahrscheinlich wie die vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit. Eine Aussage zur Wahrscheinlichkeit von Null- oder Alternativhypothese wird damit nicht getroffen. Entweder wird anhand der Daten die Nullhypothese verworfen oder aber sie muss beibehalten werden. Die Nullhypothese wird damit aber keineswegs „bestätigt“ oder gar „bewiesen“.

Ein „signifikantes Ergebnis“ kann auch zustande kommen, wenn unzutreffende Annahmen über den, den Daten zu Grunde liegenden Zufallsprozess gemacht wurden. Auch können systematische Erhebungsfehler, die die Daten beeinflussen könnten, nicht kontrolliert werden. Eine Testentscheidung hängt somit ab von den Hypothesen, der gewählten Teststatistik, dem vorgegebenen Signifikanzniveau, dem beobachteten Effekt sowie dem gewählten Stichprobenumfang.

7.2 Sequential Probability Ratio Test (SPRT)

Es wird angenommen, dass die Fälle sich gemäß einer Poisson-Verteilung mit Parameter λ verhalten. Die Dichte der Poisson-Verteilung ist:

$$p(x|\lambda) = (\lambda^x / x!) * e^{-\lambda}$$

Beim SPRT werden zwei alternative Hypothesen verglichen. Die übliche Nullhypothese, dass keine Erhöhung vorliegt und somit der Parameter λ dem allgemeinen Erwartungswert für die betrachtete Diagnose entspricht, lautet:

² Dies bezieht sich auf einseitig formulierte Testprobleme, bei denen allein hohe Werte der Teststatistik gegen die Nullhypothese sprechen. Es gibt aber auch zweiseitig formulierte Testprobleme, bei denen sowohl sehr kleine wie große Werte gegen die Nullhypothese sprechen. So werden Abweichungen von Normwerten, die bspw. in der Produktion eingehalten werden müssen, meist zweiseitig überprüft. D.h. Abweichungen in beide Richtungen führen zur Ablehnung der Hypothese, 'die Normwerte werden eingehalten', und somit zur Neu-Adjustierung der Maschine.

$$H_0: \lambda = \mu$$

Demgegenüber muss die Alternativhypothese genau spezifiziert werden und zwar mit dem Faktor „r“, um den λ dem allgemeinen Erwartungswert übertrifft³, i.e.:

$$H_1: \lambda = \mu * r.$$

Mit $r = 2$ wird insbesondere als Alternative formuliert, dass λ doppelt so groß wie der allgemeine Erwartungswert ist.

Zu jedem Zeitpunkt wird überprüft, ob die Summe der beobachteten Fälle noch vereinbar mit den beiden Hypothesen ist. Falls man sich noch nicht auf Basis der Beobachtungen für eine der beiden Hypothesen entscheiden kann, wird weiter beobachtet. Dabei lautet die Teststatistik nach der t-ten Beobachtungsperiode (sofern zuvor keine Entscheidung getroffen wurde; $T_0 = 0$):

$$T_t = \ln(r) (\sum_{i=1..t} x_i) - t (r-1) * \mu$$

Diese Teststatistik wird mit zwei kritischen Werten verglichen. Allgemein gültige obere Grenzen für die kritischen Werte (unter der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit α , β) sind:

$$a = \ln [\beta / (1 - \alpha)] \text{ und } b = \ln ((1 - \beta) / \alpha)$$

Liegt die Teststatistik zwischen a und b wird weiter beobachtet (\rightarrow nächster Bewertungszeitpunkt: $t + 1$). Liegt der Wert unterhalb a kann H_1 zugunsten von H_0 verworfen werden - diese Situation wird im Bericht als „Entwarnung“ angesprochen -, liegt er oberhalb von b kann H_0 zugunsten von H_1 verworfen werden – hier wird der Begriff „Warnung“ verwendet..

Die Durchführung der Teststatistiken erfolgte im Bericht mit $r = 2$ sowie $\alpha = \beta = 0,01$. Insofern liegt mit $r = 2$ im Berichtssinne eine „deutliche“ Erhöhung vor.

Im Bericht hängt der Erwartungswert von dem betrachteten Diagnosejahr ab, insofern gilt streng genommen:

$$\mu = \mu(t),$$

wobei die Schwankungen über die Jahre bei einer ausreichend großen Referenzpopulation bei einer Krebsdiagnose, die keinem generellen zeitlichen Trend unterliegt, jedoch minimal sind.

Das Produkt $t * \mu$ entspricht den jeweiligen diagnosebezogenen Erwartungswerten für den jeweils betrachteten Zeitraum.

³ hier wird nur der Fall betrachtet, dass man eine deutliche Erhöhung der Krebsmortalität nachweisen möchte

R-Programm für SPRT

```
sprt <- function(x, r, alfa, beta)
{
  anzRegionen <- dim(x)[1]
  lnr <- log(r)
  t0 <- log(beta/(1-alfa))
  t1 <- log((1-beta)/alfa)-(1/3)*lnr
  result <- as.data.frame(matrix(nrow=anzRegionen, ncol=4))
  names(result) <- c("ID", "Teststatistik", "Beobachtungsperioden")
  result[1,1]<-x[1]
  for (i in 1:anzRegionen)
  {
    y <- x[i,-(1:2)]
    yy <- y[!is.na(y)]
    teststatistik <- lnr*sum(yy)- length(yy)*(r-1)*x[i,2]
    result[i,2]<-teststatistik
    result[i,3]<-length(yy)
  }
}
z<-read.table("Dateiname",header=TRUE,check.names=FALSE,sep=";",
blank.lines.skip=TRUE,na.strings=" ",dec = ",")

r<-2
alfa <- 0.01
beta <- 0.01
sprt(z,r,alfa, beta)
```