



Monitoringkonzeption in Niedersachsen

stufenweises Monitoring mit Such- und Beobachtungsphase



J. Kieschke

Registerstelle des EKN, Oldenburg

Conception for monitoring in an epidemiological cancer registry

J. Kieschke, I. Wellmann

Registerstelle des EKN im OFFIS, Escherweg 2, 26121 Oldenburg
e-mail:<name>@krebsregister-niedersachsen.de

Contents:

Conception for a step by step monitoring procedure

The "Konstanzmethode" by Bopp & Schüler

Results from testing different possible indicators for an exploratory pre-selection

Possibilities of a confirmatory type of analysis as post-alarm monitoring

Discussion

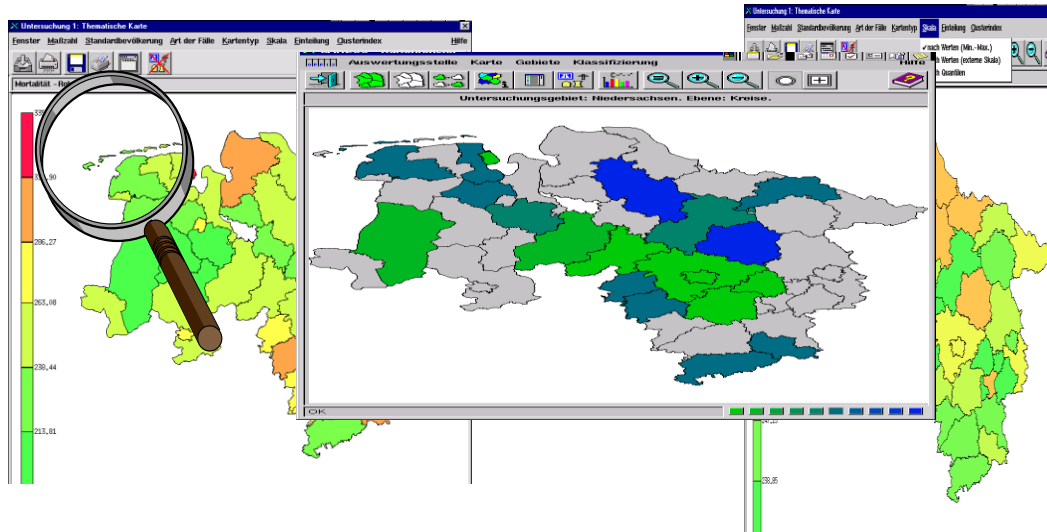
Schätzung des Anteils wiederholt indizierter Regionen bei einem routinemäßigen Monitoring in einem epidemiologischen Krebsregister

J. Kieschke, M. Rohde

Registerstelle des EKN, OFFIS CARE, Escherweg 2, 26121
Oldenburg

e-mail:<name>@krebsregister-niedersachsen.de

Problemdarstellung



Monitoring in Form einer explorativen geografischen Analyse gilt für Krebserkrankungen aufgrund des geringen Anteils umweltbedingter Erkrankungen, ihrer langen Latenzzeit und der Mobilität der Bevölkerung als ungeeignet.

Stufenweises Monitoring

Empfehlung eines stufenweisen Monitorings*:

1. Vorauswahl von Regionen mit potentiell erhöhten Raten
2. Post-alarm Analyse indizierter Regionen
3. Prüfung, ob Unterschiede durch bekannte Risikofaktoren erklärt werden können

Vorteile eines internen systematischen Monitorings:

- vorherige Definition der räumlichen Einheiten
- indizierte Regionen können ohne Beeinflussung des Meldeverhaltens (report-bias) weiter beobachtet
- schnellere Beurteilung von Cluster-Alarmen, damit erleichterte Risikokommunikation und evtl. Vermeidung nutzloser Clusteruntersuchungen
- Bestandteil der deskriptiven Epidemiologie
- Bestandteil des Daten-Qualitätsmanagements

* Kieschke, J., Wellmann I., Conception for monitoring in an epidemiological cancer registry, in Victor, N. et al., Medical informatics, biostatistics and epidemiology for efficient health care and medical research, Heidelberg 1999, Urban und Vogel, München, 1999.



Übersicht 1. Tabelle: Regionen (geordnet nach Maxzahl)

Region	Personenzahl	Bevölkerung
DIEPHOLZ_LKR	45024	35395
FAHRELA-PYRMONT_LKR	45307	35392
HANNOVER_LKR	147973	285115
HANNOVER_LKR ST	137093	275701
HILDESHEIM_LKR	75245	151637
HOLZMINDE_LKR	21492	4294
MEIBURG (WESER)_LKR	36570	61074
SCHUMBURG_LKR	41392	82076
CELLE_LKR	45054	91023
COMHAGEN_LKR	48723	97745
HAVERSLAR_LKR	52542	105108
LUECHOW-DANNEBERG_LKR	13167	26165
OSTERHOLZ_LKR	25667	51734
RÖTTENBURG (RUEHME)_LKR	36474	72355
SOLTAU-FALLINGBOSSEL_LKR	33239	67291
STADE_LKR	43052	87521
LÜNEBURG_LKR	37949	72386
VELDEN_LKR	25053	54411
VERDEN_LKR	32425	64665
BRAUNSCHWEIG_KRFR ST	66835	132013
SALZITZER_KRFR ST	29813	58813
WOLFSBURG_KRFR ST	32443	65019

© by IRTS, Oldenburg

Exploratives Monitoring

Schätzung falsch positiver Alarme:

R.R. Neutra (“Computer Geographic Analysis: A Commentary on its Use and Misuse in Public Health”. *In Lawson A et al. (Ed.) Disease Mapping and Risk Assessment for Public Health; Chichester 1999*)

"Since California cancer Registries recognise 80 varieties of cancer which can be studied in some 5 000 census tracts state wide, a probability value of 0.01 would generate 4 000 false positive clusters per year."

Eigene Schätzung (ME = Monitoring-Einheit):

erwartete Fälle pro ME	Anzahl an ME	exploratorive Vorauswahl ca. 5 %	Post-Alarmtest (alpha 0.05)	Post-Alarmtest (alpha 0.01)
3	12.500	625	31	6
5	7.500	375	19	4
10	3.750	188	9	2

Die Konstanzmethode*

Rechnerisches Vorgehen:

- Unterteilung des Beobachtungszeitraums in mehrere Teilperioden.
- Wahl der geografischen Auflösung.
- Rangzuordnung von Einzel-SMRs oder standardisierten Raten.
- Berechnung des Durchschnittsrangs (DR)

Es ist möglich unter der Annahme einer gleichen Bevölkerungsstruktur in allen Regionen die Wahrscheinlichkeit für Durchschnittsränge zu berechnen. Im folgenden Beispiel mit 35 Regionen und 5 Teilperioden liegt die Wahrscheinlichkeit allein durch Zufall einen Durchschnittsrang von 10,4 zu haben unter 5 %.

Fälle		1991	1992	1993	1994	1995	SMR 91-95	DR
A	Fälle	7	6	3	1	8	1,60 (1,04 - 2,37)	11,6
	SMR	2,24	1,93	0,95	0,34	2,47		
	Rang	1	4	20	32	1		
B	Fälle	3	7	6	5	8	1,47 (0,98 - 2,11)	10,1
	SMR	0,78	1,82	1,41	1,35	1,95		
	Rang	23	5,5	11	9	2		
C	Fälle	6	6	6	1	4	1,38 (0,87 - 2,07)	11,8
	SMR	1,83	1,82	1,86	0,31	1,11		
	Rang	2	5,5	2	33	16		

* M. Bopp und G. Schüler, Neue Ansätze zur geographischen Mortalitätsanalyse. Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich. Forschung und Dokumentation, Nr. 18, Zürich, 1997

Material: Nds. Todesursachenstatistik 1990-99

Bösartige Erkrankungen von	Diagnosecode	Sterbefälle / Jahr (Nds. 1990-99)	jährliche Sterbefälle pro Kreis	Kreise ohne Sterbefälle
	ICD 9 (1990-97)			
	ICD 10 (1998/99)			
Schilddrüse (m)	193 / C73	21,6	0,46	31,4
Rippenfell (w)	163 / C38.4, C38.8 + C45.0, C45.9	27,6	0,59	26,9
Schilddrüse (w)	193 / C73	51,4	1,1	17,5
Rippenfell (m)	163 / C38.4, C38.8 + C45.0, C45.9	87,1	1,85	11,8
Hoden (m)	186 / C62	96,1	2,04	11,3
Melanom (m)	172 / C43	112,3	2,39	7,4
Melanom (w)	172 / C43	115,9	2,47	8,2
Corpus uteri (w)	182 / C54	131,7	2,8	6,6
Uterus n.n.b. (w)	179 / C55	150,8	3,21	4,5
Cervix uteri (w)	180 / C53	210,6	4,48	1,5
Niere (w)	189.0 / C64	212,5	4,52	2,5
Niere (m)	189.0 / C64	280,5	5,97	1
Magen (w)	151 / C16	711,9	15,15	0,1
Magen (m)	151 / C16	775,5	16,5	0

Anzahl indizierter Kreise

Bösartige Erkrankungen von	1994	1995	1996	1997	1998	1999	Summe
	(1990-94)	(1991-95)	(1992-96)	(1993-97)	(1994-98)	(1995-99)	
Schilddrüse (m)	0	0	1	2	3	1	7
Rippenfell (w)	1	2	4	2	1	1	11
Schilddrüse (w)	3	3	3	3	3	3	18
Rippenfell (m)	5	4	5	6	6	6	32
Hoden (m)	2	1	0	1	2	3	9
Melanom (m)	2	1	1	1	0	1	6
Melanom (w)	3	4	0	2	2	2	13
Corpus uteri (w)	3	4	5	3	2	2	19
Uterus n.n.b. (w)	4	2	2	3	5	4	20
Cervix uteri (w)	3	2	1	2	3	1	12
Niere (w)	1	3	4	2	1	2	13
Niere (m)	1	0	1	1	1	3	7
Magen (w)	3	2	4	6	5	6	26
Magen (m)	1	3	3	6	5	3	21
Mittelwert	2,29	2,21	2,43	2,86	2,79	2,71	2,55
Spaltensumme	32	31	34	40	39	38	214

Mehrfachindizierungen

Krebsart	Mehrfachindizierung derselben Kreise						unter- schiedliche Kreise	Durchschnittli- che Indizie- rung pro Kreis
	1-fach	2-fach	3-fach	4-fach	5-fach	6-fach		
Schilddrüse (m)	---	2	1	---	---	---	3	2,3
Rippenfell (w)	3	1	2	---	---	---	6	1,8
Schilddrüse (w)	4	2	2	1	---	---	9	2
Rippenfell (m)	2	3	1	1	1	2	10	3,2
Hoden (m)	2	2	1	---	---	---	5	1,8
Melanom (m)	2	---	---	1	---	---	3	2
Melanom (w)	3	2	2	---	---	---	7	1,9
Corpus uteri (w)	2	2	1	1	---	1	7	2,7
Uterus n.n.b. (w)	5	3	1	---	---	1	10	2
Cervix uteri (w)	5	---	1	1	---	---	7	1,7
Niere (w)	3	2	2	---	---	---	7	1,9
Niere (m)	4	---	1	---	---	---	5	1,4
Magen (w)	4	3	1	2	1	---	11	2,4
Magen (m)	4	2	---	2	1	---	9	2,3
Summe	43	22	15	9	3	4	99	2,16

Simulationsergebnisse

47 Kreisen wurde für 10 Zeiteinheiten Zufallszahlen zugeordnet und Durchschnittsränge für 6 Zeitfenster mit je 5 Zeiteinheiten berechnet. Somit entspricht eine Simulation dem Monitoringergebnis einer der 14 Diagnosen bei der Analyse der Mortalitätsdaten.

Insgesamt wurden 2500 Simulationen durchgeführt und zum Vergleich von beobachteten zu erwarteten Indizierungen auf die 14 Diagnosen der Untersuchung umgerechnet.

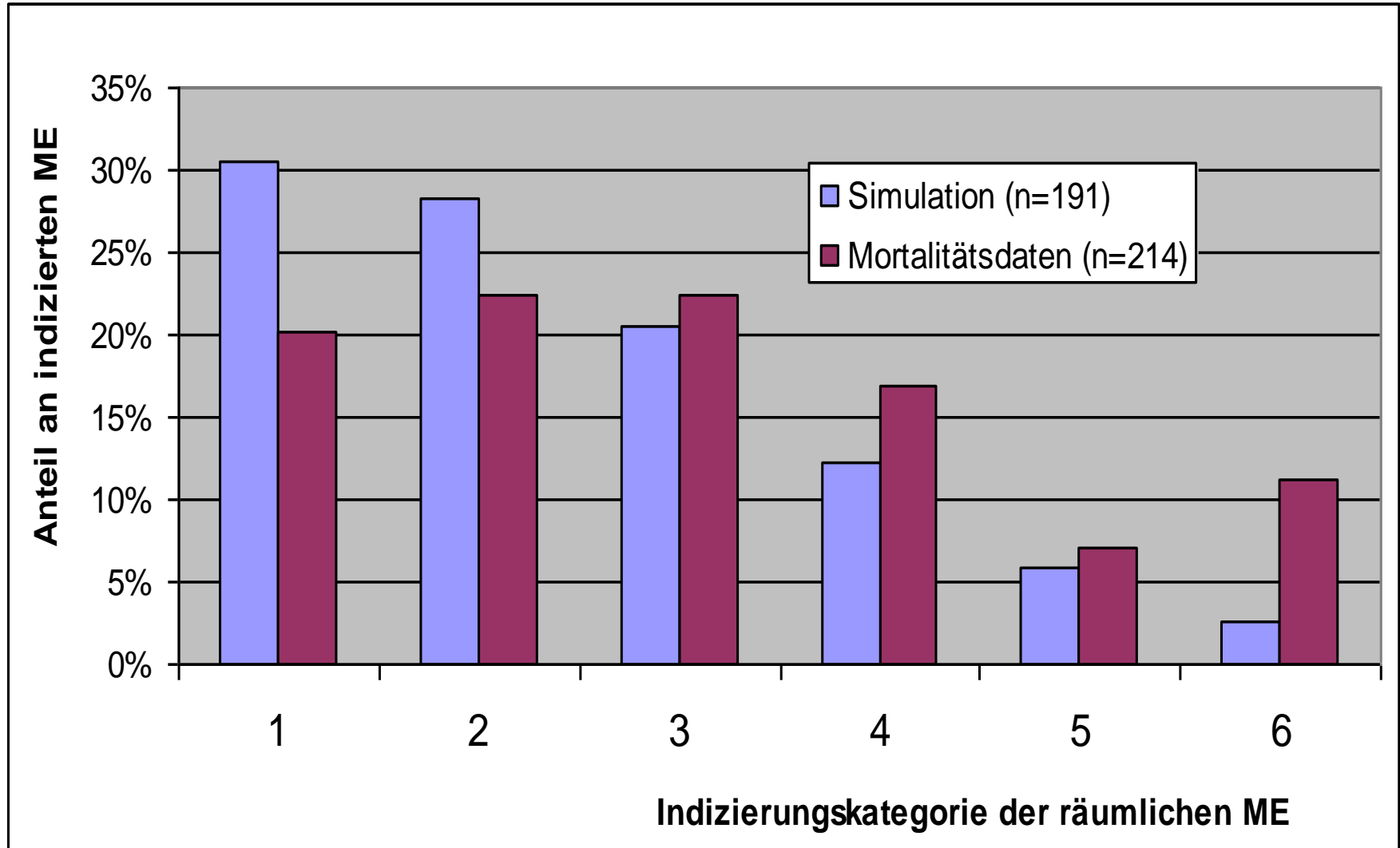
	Simulation	beobachtet
gesamt ME ($47 * 14 * 6$)	3948	3948
davon indiziert	191	214
in Prozent	4,84%	5,42%
unterschiedliche indizierte räumliche ME	107,4	99
Indizierung pro indizierte räumliche ME	1,78	2,16

Simulationsergebnisse

Mehrfach-indizierung	Simu-lation	beo-bachtet
1-fach	58,4	43
2-fach	54,1	48
3-fach	39,1	48
4-fach	23,2	36
5-fach	11,2	15
6-fach	5,0	24
Summe	191,0	214

Simulationsergebnisse

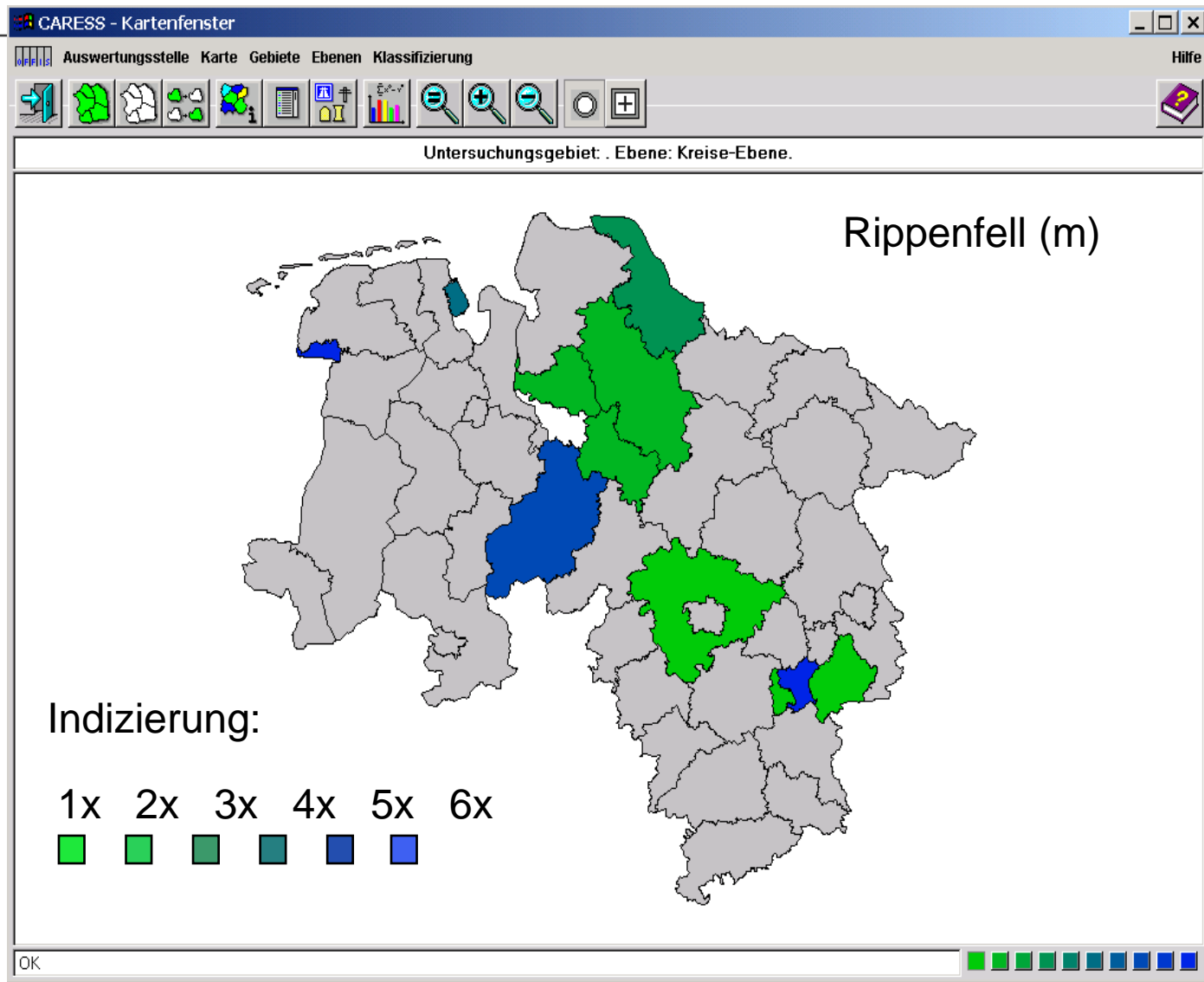
Relativer Vergleich beobachteter zu erwarteter Mehrfachindizierung



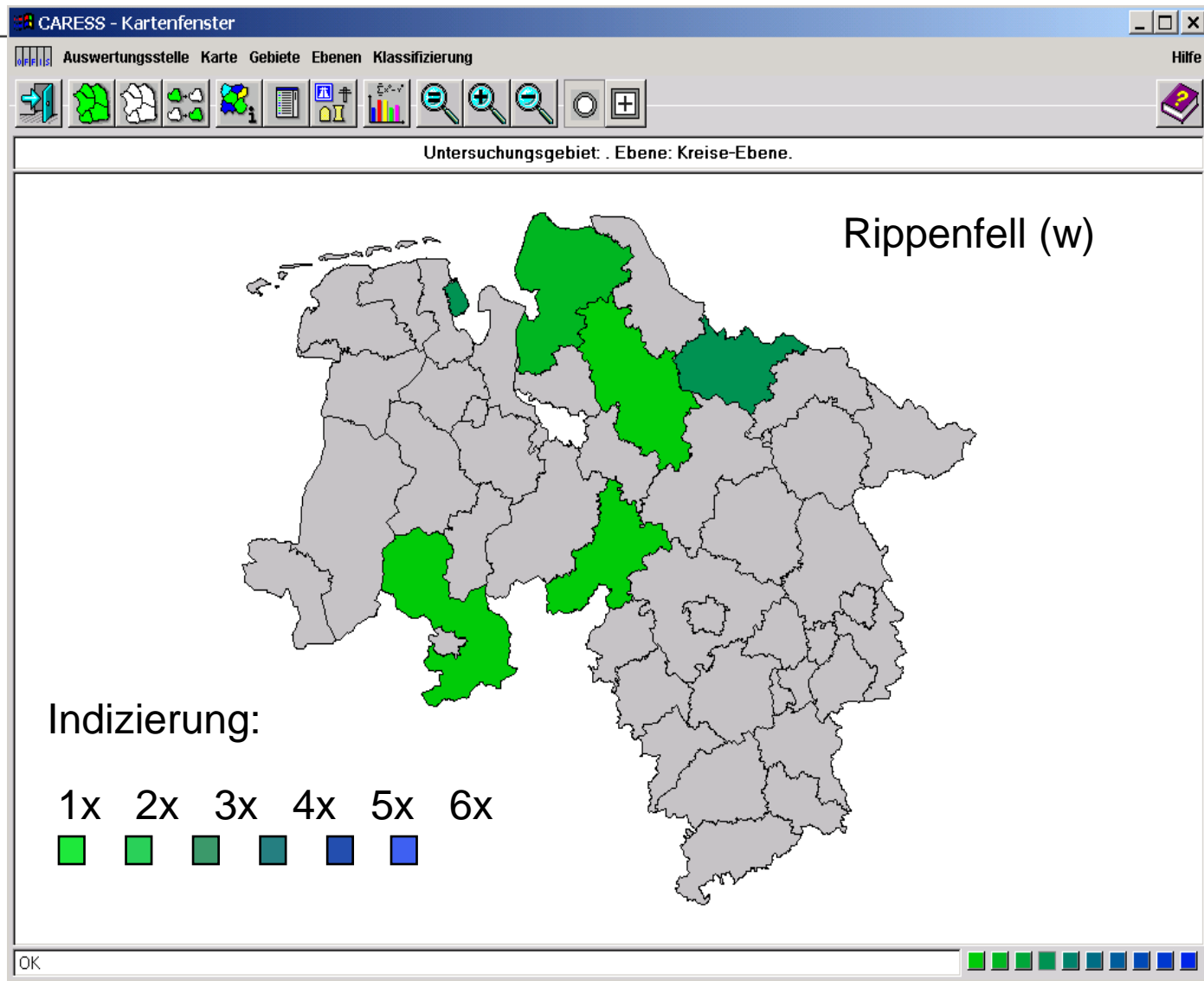
Mehrfachindizierungen

Krebsart	Mehrfachindizierung derselben Kreise						unter- schiedliche Kreise	Durchschnittli- che Indizie- rung pro Kreis
	1-fach	2-fach	3-fach	4-fach	5-fach	6-fach		
Schilddrüse (m)	---	2	1	---	---	---	3	2,3
Rippenfell (w)	3	1	2	---	---	---	6	1,8
Schilddrüse (w)	4	2	2	1	---	---	9	2
Rippenfell (m)	2	3	1	1	1	2	10	3,2
Hoden (m)	2	2	1	---	---	---	5	1,8
Melanom (m)	2	---	---	1	---	---	3	2
Melanom (w)	3	2	2	---	---	---	7	1,9
Corpus uteri (w)	2	2	1	1	---	1	7	2,7
Uterus n.n.b. (w)	5	3	1	---	---	1	10	2
Cervix uteri (w)	5	---	1	1	---	---	7	1,7
Niere (w)	3	2	2	---	---	---	7	1,9
Niere (m)	4	---	1	---	---	---	5	1,4
Magen (w)	4	3	1	2	1	---	11	2,4
Magen (m)	4	2	---	2	1	---	9	2,3
Summe	43	22	15	9	3	4	99	2,16

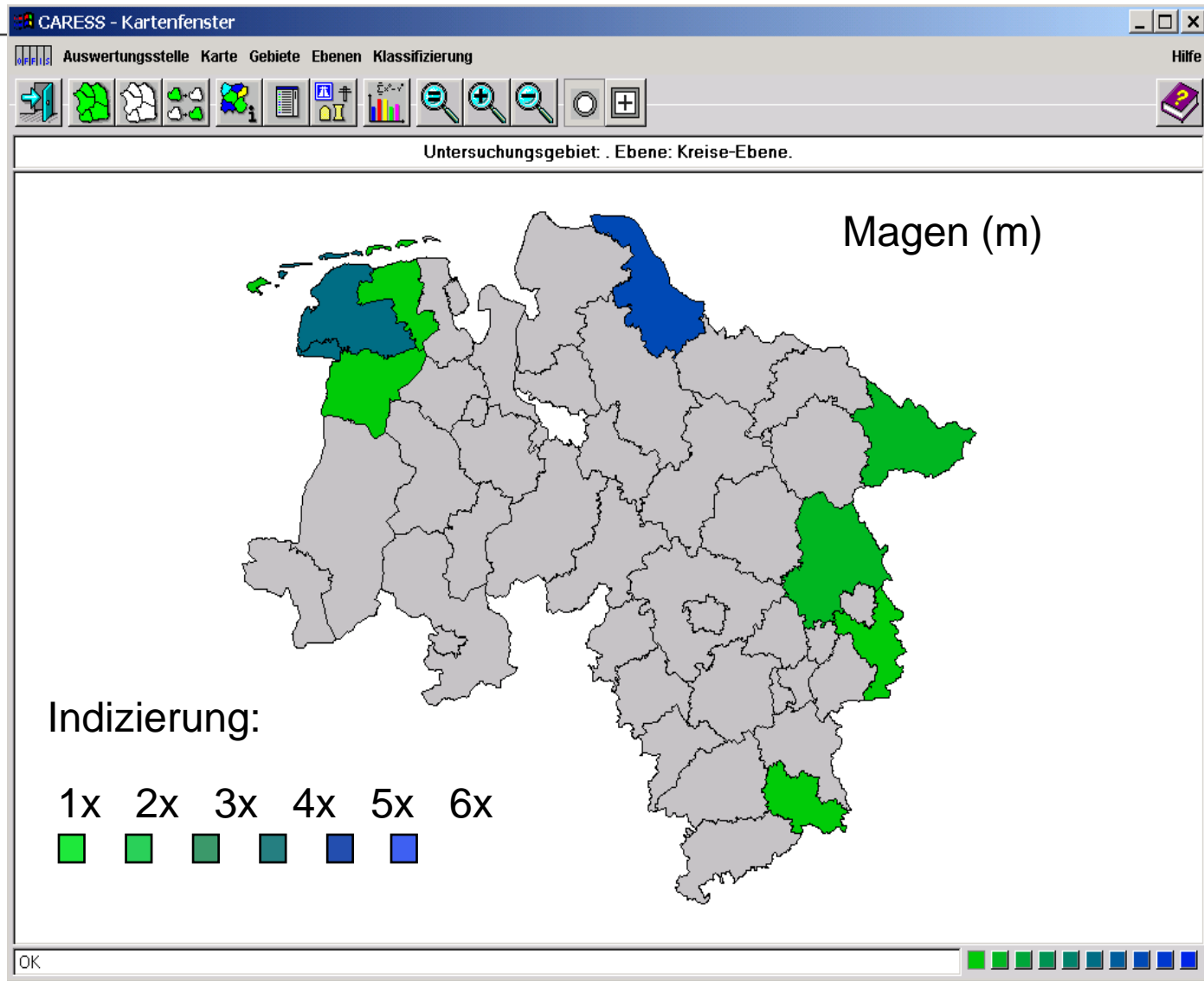
Thematische Karten



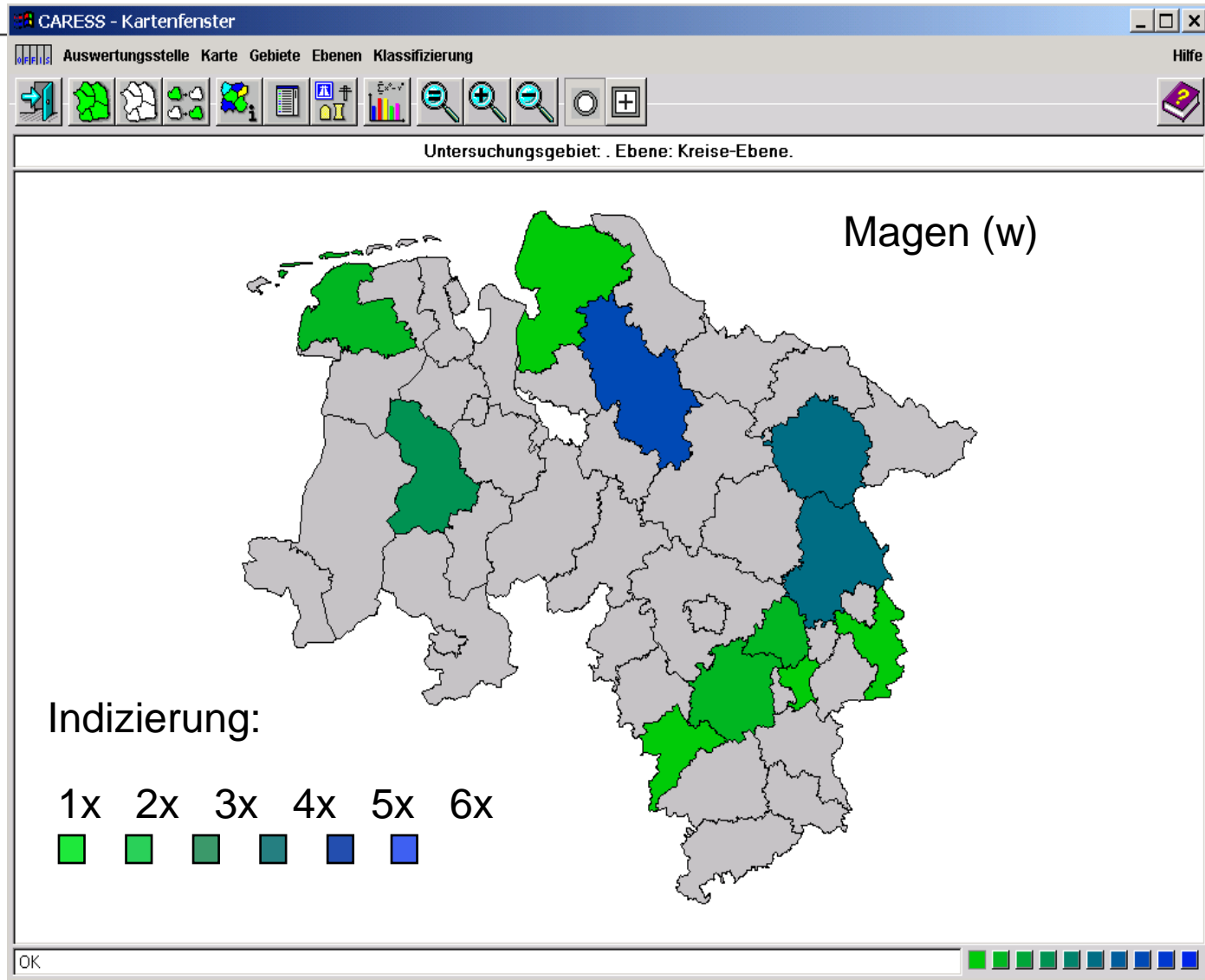
Thematische Karten



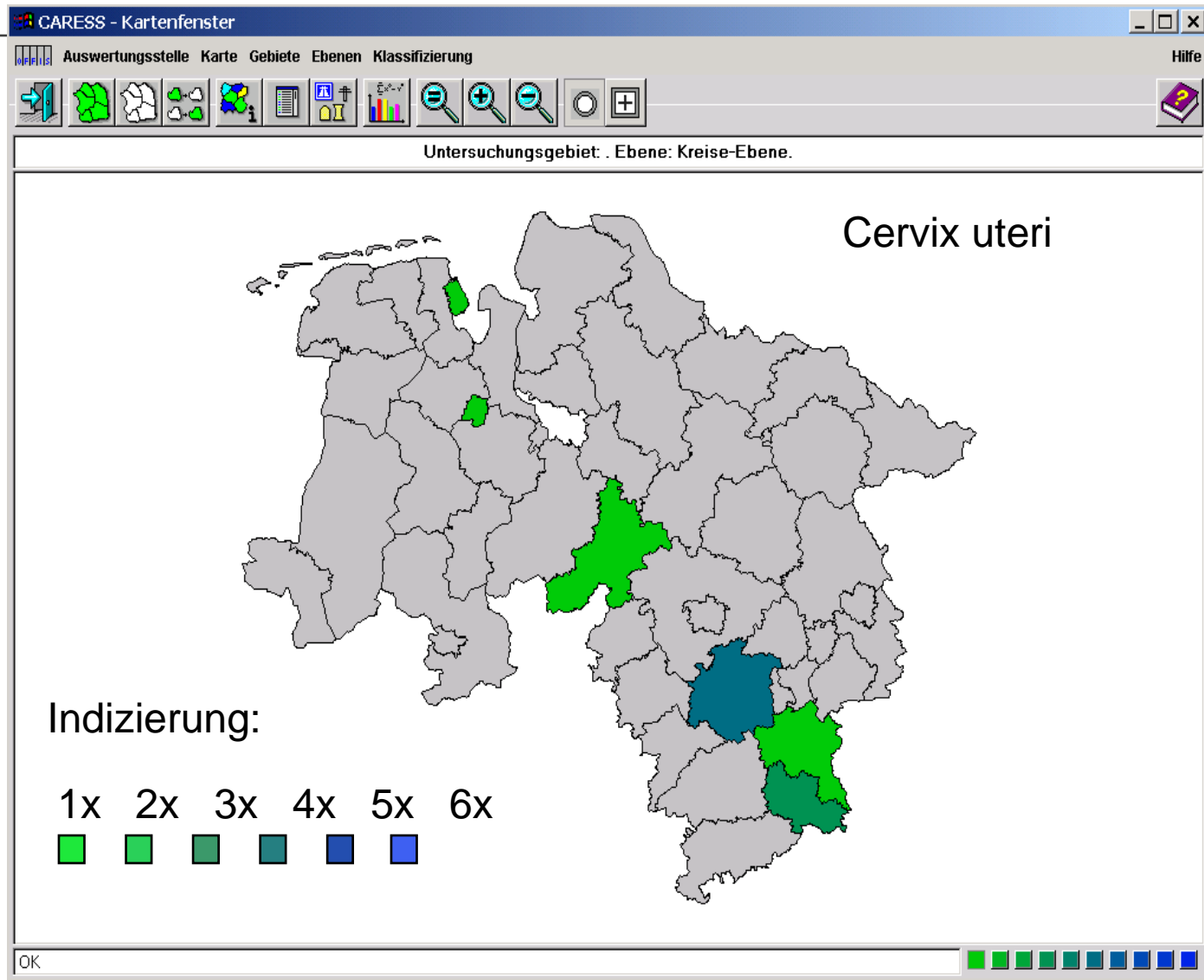
Thematische Karten



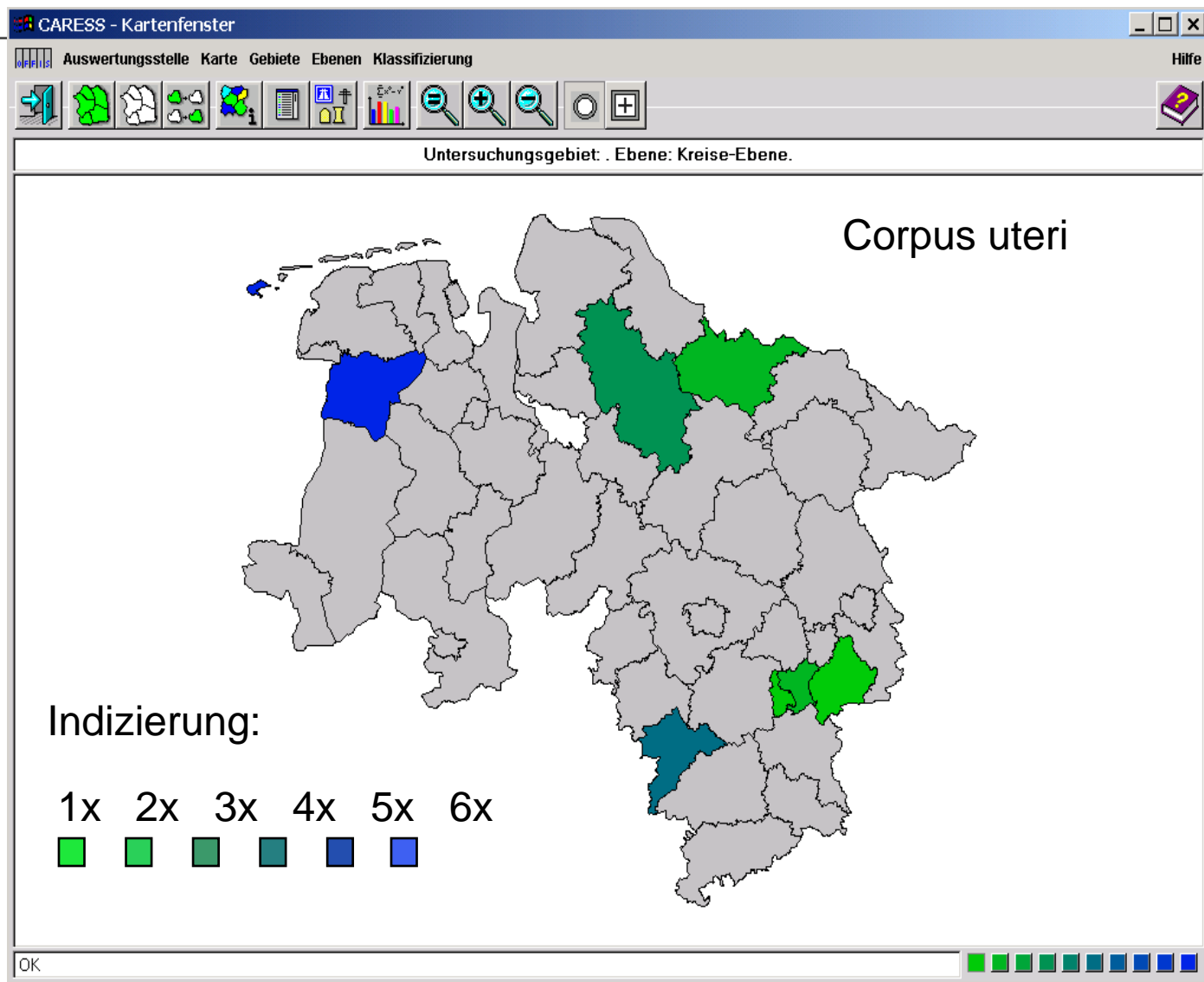
Thematische Karten



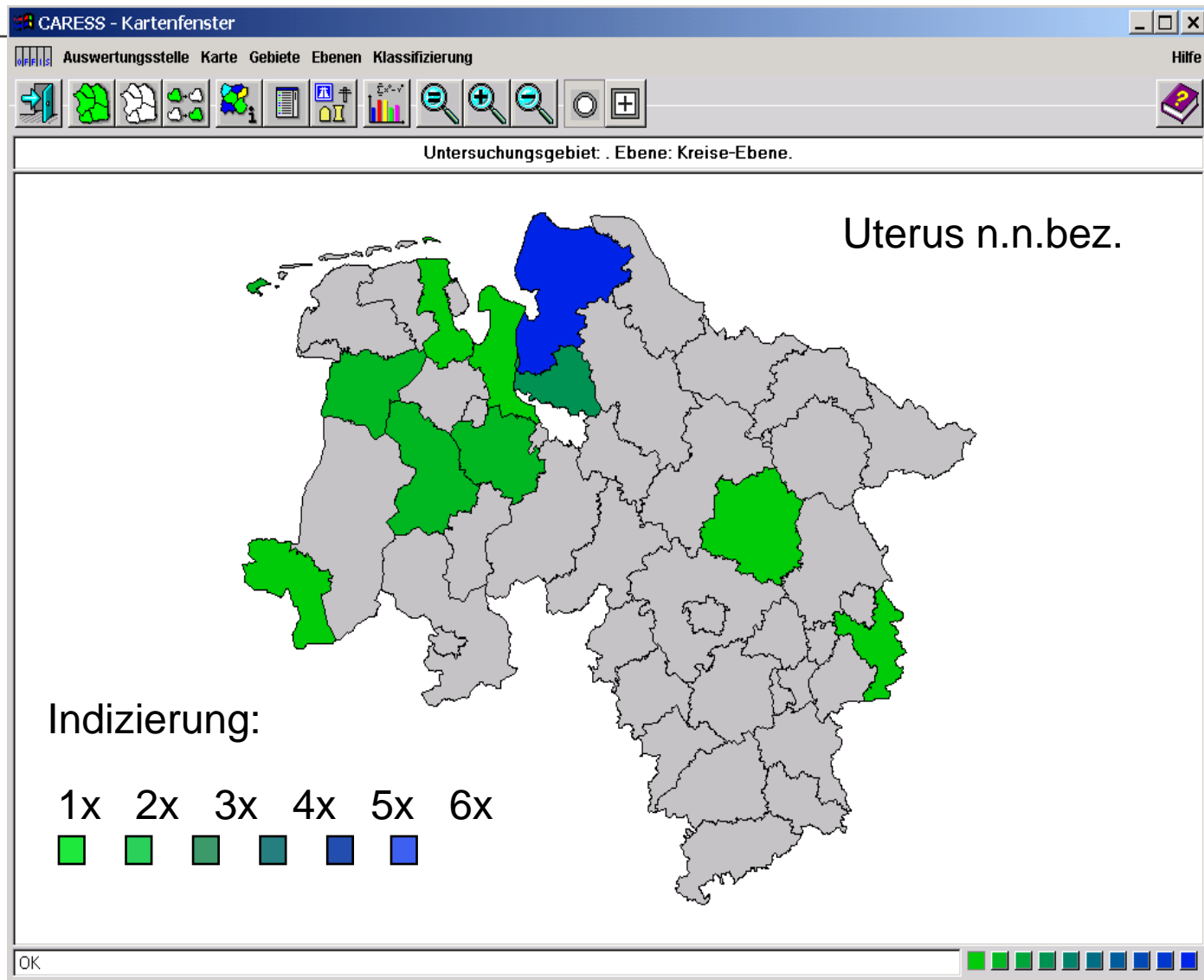
Thematische Karten



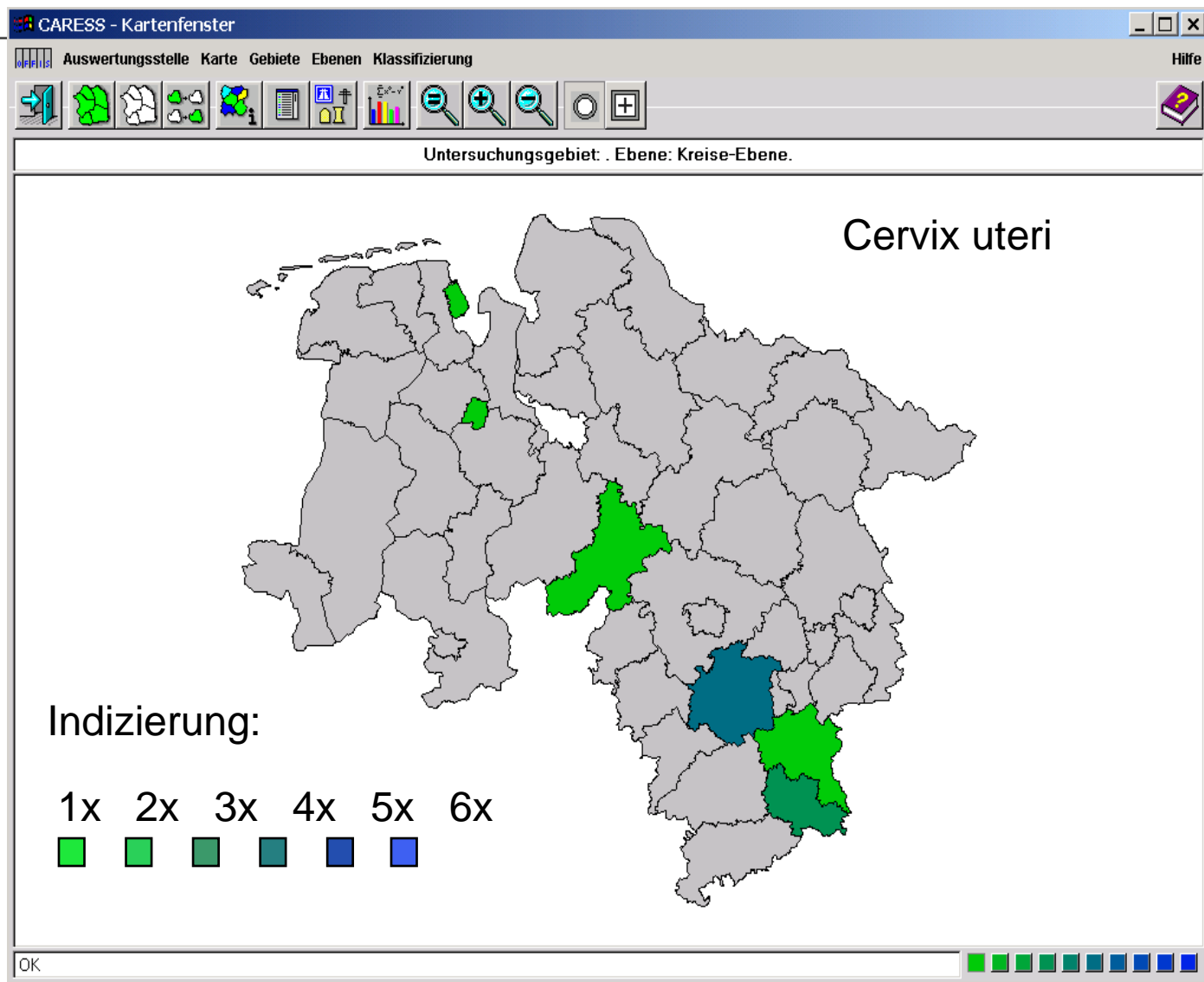
Thematische Karten



Thematische Karten



Thematische Karten



Diskussion und Zusammenfassung

Mit der Konstanzmethode können potentiell auffällige Regionen indiziert werden, um sie zu beobachten oder mittels einer Post-Alarm-Analyse weiter zu untersuchen.

Bei unserer Untersuchung von 14 Diagnosen in 47 Kreisen in 6 Monitoringjahrgängen gehörten 75 von 214 (35 %) indizierten Monitoringseinheiten zu Kreisen, die vier-, fünf- oder sechsmal indiziert wurden. Durchschnittlich wurde jede indizierte ME 2,16 mal indiziert.

Diskussion und Zusammenfassung

Die indizierten Kreise zeigten räumliche Clusterung und / oder waren plausibel zu bekannten Risikofaktoren (z.B. asbestverarbeitende Industrie und bösartige Erkrankungen des Rippenfells).

Von daher gehen wir davon aus, dass zumindest bei einem nennenswerten Anteil der indizierten Regionen reale Unterschiede in der Datenlage und nicht zufällige Schwankungen der Mortalitätsrate die Ursache der wiederholten Indizierung sind.

Monitoringkonzeption für Niedersachsen

Stand Januar 2012

- Das Monitoring sollte möglichst viele „echte“ Inzidenzerhöhungen (regional; spezifische Diagnose) aufdecken.
- Die Wahrscheinlichkeit eines „falschen Alarms“ bzw. die erwartete Anzahl von falschen Alarmen sollte möglichst niedrig sein.

Die gesellschaftlichen Kosten eines Fehl-Alarmes sowie der Nutzen eines aufgedeckten Clusters sind gegeneinander abzuwägen.

Hierbei müssen auch die Informations- wie Kommunikationsstrukturen zwischen Landes- und kommunaler Ebene berücksichtigt werden

- Anzahl der zu untersuchenden regionalen Einheiten (Gemeinden/Regionalen Beobachtungseinheiten),
- Anzahl der zu untersuchenden Diagnosen(-gruppen),
- Durchführung von Subgruppenanalysen (z.B. geschlechts- oder altersspezifisch) und
- Häufigkeit der Durchführung des Monitorings (Periodizität).

Regionalen Einheiten

Niedersachsen hat 8 Millionen Einwohnern bei etwa 2.000 Gemeinden.

Nach dem Nds. Krebsregistergesetz (GEKN) gilt für Pflichtmeldungen ohne Einwilligung, dass in der erfassten räumlichen Aggregationsebene der Fälle mindestens 5000 Einwohner wohnen müssen.

Daher wurden kleinere Gemeinden mit Nachbargemeinden zusammengefasst und für Niedersachsen 389 „Regionale Beobachtungseinheiten“ (ReBe) mit durchschnittlich etwa 20.000 EW definiert (Median ca. 13.000 EW).

Regionalen Einheiten

Um ein zwischen den Gemeinden gut vergleichbares Monitoring durchzuführen, sollte die Anzahl der in den jeweiligen geographischen Einheiten zu erwartenden Erkrankungsfälle etwa gleich hoch sein.

Eine geographische Unterteilung der Großstädte ist mit den vorliegenden Daten noch nicht möglich.

Großstädte sind daher evtl. erst später in das Routine-Monitoring mit einzubeziehen (z.B. nach einer ausreichend langen ortsteilbezogenen Datenerfassung auf Grundlage eines entsprechend geänderten Gesetzes).

Diagnosen(-gruppen)

Die Anzahl der Diagnosen(-gruppen) ist wie die Anzahl der regionalen Beobachtungseinheiten und eventuell betrachteter Subpopulationen ein multiplikativer Faktor für die Gesamtzahl der Einzelvergleiche und damit bei vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit entscheidend für die Anzahl der zu erwartenden falsch positiven Monitoringergebnisse.

Würden alle der knapp 100 in der ICD* definierten Krebsdiagnosen getrennt für etwa 400-500 regionale Gebietseinheiten analysiert werden, wären bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % mit etwa 2.000 rein zufällig auffälligen Konstellationen zu rechnen.

* International Classification of Diseases, Kapitel II: Neubildungen, Gruppe: bösartige Neubildungen C00-C97 (Dreisteller-Ebene)

Vorschlag für 3 Diagnosen(-gruppen)

- 1) Leukämien zusammen mit Lymphomen und Schilddrüsenkrebs (berücksichtigt die „Asse-Diskussion“)
- 2) relativ seltene Krebserkrankungen, zu deren Ätiologie bisher wenig bekannt ist und / oder die auch im Zusammenhang mit Umweltnoxen stehen könnten.
(wissenschaftlich interessant: könnten hypothesengenerierend für eine anschließende epidemiologische Forschung sein)
- 3) Gruppe mit „allgemeiner Suchfunktion“, soll möglichst viele Krebserkrankungen abdecken.

Vorschlag für 3 Diagnosen(-gruppen)

Gruppe 3 mit „allgemeiner Suchfunktion“:

Ein erster Ansatz wäre, alle Krebserkrankungsformen (mit Ausnahme der in den beiden ersten Gruppen genannten) hierzu zusammenzufassen.

Aber: Gefahr der Maskierung, d.h. eine mögliche durch Umwelteinflüsse bedingte Erhöhung einer Krebsdiagnose könnten auf Grund der Zufallsschwankungen von zahlenmäßig deutlich häufigeren Krebserkrankungen anderer Diagnosen gar nicht aufgezeigt werden.

Vorschlag für 3 Diagnosen(-gruppen)

Gruppe 3 mit „allgemeiner Suchfunktion“:

Um die Wahrscheinlichkeit eines Maskierungseffektes zu verringern, werden Krebsarten, deren diagnostizierte Erkrankungshäufigkeit stark von der Durchführung von Früherkennungsuntersuchungen abhängen (wie Brust-, Prostata- und Darmkrebs) ebenso ausgeschlossen wie Krebsarten, die ursächlich vor allem mit individuellen Risikofaktoren in Verbindung stehen (wie Lungenkrebs).

Vorschlag für 3 Diagnosen(-gruppen)

Gruppe 3 mit „allgemeiner Suchfunktion“:

Werden im Rahmen des Monitorings Gemeinden für eine dieser drei Diagnosengruppen als auffällig eingestuft, wird anhand nachgeschalteter Datenanalyse überprüft, durch welche Einzeldiagnosen oder engere Diagnosengruppen die Erhöhung der Gesamtgruppe bedingt ist.

Gerade auf Ebene von Einzeldiagnosen ist neben der statistischen Signifikanz das Vorliegen einer Mindestfallzahl notwendig, ohne die ein weiteres abklärendes Vorgehen nicht sinnvoll ist.

Um die Anzahl der durchzuführenden Tests zu begrenzen, werden auf geschlechts- und altersspezifischen Subgruppenanalysen beim Routinemonitoring verzichtet:

Analysen erfolgen über alle Altersklassen und für Männer und Frauen zusammen.

Spätestens bei der Durchführung der Phase der vertiefenden Evaluation werden die beobachteten Fälle den Subgruppen zugeordnet und ggf. Subgruppenanalysen durchgeführt.

Periodizität des Monitoring - Suchphase

Alle zwei Jahre werden die Erkrankungsfälle pro Gemeinde über fünf Jahre zusammengefasst betrachtet.

Es werden die als (nahezu) vollzählig eingeschätzten Diagnosejahrgänge berücksichtigt, z.B. Suchphase im Jahr 2012 die Daten der Jahrgänge 2005-2009.

Für die Beobachtungsphase stehen die erfassten Fälle der beiden folgenden Diagnosejahrgänge (hier z.B. 2010 und 2011) bereits zur Verfügung und werden verglichen mit dem Erwartungswert, der sich auf Grundlage des Landesdurchschnitts der (vollzähligen) Suchphase 2005 - 2009 ergibt.

So kann mit evtl. noch nicht ganz vollzähligen aktuellen Jahrgängen auf eine auffällige Erhöhung geschlossen werden und ein früherer Alarm erfolgen (Wdh. ggf. erforderlich).

Erwartete Fehlalarme

Annahmen für erste Annäherung:

Anzahl regionaler Einheiten	400
Diagnosengruppen	5
Überprüfte Zeiträume	1
Alters-/Geschlechtsstrata	1

→ 2000 unabhängige Vergleiche in einer Suchphase.

Je nach Irrtumswahrscheinlichkeiten in den beiden Phasen ergeben sich die im Folgenden aufgeführten Erwartungswerte für Fehlalarme. Zusätzlich ist der ungefähre 95%-Vertrauensbereich für die zu erwartende Anzahl von Fehlalarmen angegeben.

Erwartete Fehlalarme

Erwartete Fehlalarme in Abhängigkeit der Irrtumswahrscheinlichkeiten der beiden Phasen (5 Diagnosengruppen; 2000 Vergleiche)

α - Fehler Suchphase	Erwartungs- wert „zufällig auffällige Gemeinden“ nach Suchphase (2.000 Tests)	α - Fehler Beobach- tungsphase	Erwartungs- wert „Falsche Alarme“ nach Beobach- tungsphase	Ungefähres 95%- KI
0,05	100	0,05	5	[1; 9]
0,04	80	0,04	3,2	[0; 6]
0,03	60	0,03	1,8	[0; 4]
0,025	50	0,025	1,25	[0; 3]
0,02	40	0,02	0,8	[0; 2]
0,01	20	0,01	0,2	[0; 1]
0,1	200	0,01	2	[0; 4]

Anmerkungen:

Die erwartete Anzahl der Fehllarme wird überschätzt, da aufgrund der diskreten Verteilung die Fehlerwahrscheinlichkeiten nicht exakt sind, sondern lediglich der Fehler erster Art mit dem vorgegebenen Niveau α beschränkt wird.

Der tatsächliche Fehler wird gerade bei geringen Inzidenzen geringer ausfallen; die genaue Größenordnung wird über Simulationsrechnungen abgeschätzt werden können.

Andererseits ist „overdispersion“ möglich – die beobachtete Varianz liegt höher, als es nach dem theoretischem Modell zu erwarten ist.

Analysen anhand von EKN-Daten

Bedingungen:

ca. 400 regionale Einheiten (ReBe),
eine Diagnosegruppe,
ein 5-Jahres-Zeitraum (Suchtest),
ein Alters-/Geschlechtsstrata,
alpha-Fehler = 0,05 einseitig (Such- und Beobachtungsphase)
Suchphase: signifikant erhöhtes SIR
Beobachtungsphase: modifizierte Post-Alarm-Analyse
nach Chen* (Prüfung nach jedem neu eingegangenen Fall)

* Chen R, Connelly RR, Mantel N: Analysing Post-Alarm Data in a Monitoring-System in Order to Accept or Reject the Alarm, *Statistics in Medicine*, Vol. 12, 1807-1812 (1993)

Analysen anhand von EKN-Daten

Ergebnisse:

Suchphase: 38 indizierte ReBe (zufällig erwartet = 20).

Beobachtungsphase: aufgrund der neu auftretenden Fälle hätte für 13 dieser indizierten 38 ReBe zu unterschiedlichen Zeitpunkten ein Alarm geschaltet werden können

Bei einmaliger Testung mit Betrachtung des gesamten nachfolgenden 3-Jahreszeitraums hatten 5 ReBe ein signifikant erhöhtes SIR (zufällig erwartet = 1).

Notwendige (gesellschaftliche / politischen) Vorgaben:

„Welche (echten) Inzidenzerhöhungen müssen mit hinreichend hoher Wahrscheinlichkeit aufgedeckt werden können?“

oder aber

„Wie viele „Fehlalarme“ sind vor dem Hintergrund einer einhergehenden Beunruhigung der Bevölkerung, aber auch eines möglichen Glaubwürdigkeitsverlustes des EKN zu verkraften?“

davon ausgehend können weitere Entscheidungen abgeleitet werden, insbesondere:

Wie viele und welche Krebsdiagnosen können als „Leitdiagnosen“ für das Monitoring heran gezogen werden?

und

(Welche statistischen Verfahren sind für Such- und Beobachtungsphase geeignet und) welche Signifikanzniveaus sind anzuwenden.

Informations- wie Kommunikationsstrukturen klären:

Wann, wie und an wen werden welche Ergebnisse des Monitorings kommuniziert?

und vor allem:

Wie sehen die Strukturen und Maßnahmen für eine vertiefende Krebsclusteruntersuchung regional aus, nachdem das EKN darüber informiert hat, dass eine Krebsinzidenz regional erhöht sei und dem näher nachzugehen sei?

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit