

Monitoring in einem epidemiologischen Krebsregister

Simulationsstudie zu sequentiellen Tests

Tammo Reinders¹
Joachim Kieschke³

Antje Timmer²
Verena Jürgens²

¹Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

²Department für Versorgungsforschung, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

³Registerstelle des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen, Oldenburg

23.04.2015

Pilotprojekt

- 2014: Start eines prospektiven Monitoringverfahrens in Niedersachsen
- Aufgaben: Überwachung diagnosespezifischer Fallzahlen und ggf. Meldung erhöhter Inzidenzen
- Diagnosen: C45 (Mesotheliom), C64 (Nierenzellkarzinom), C92.0 (Akute myeloische Leukämie, AML)

ReBe

- ReBe = Regionale Beobachtungseinheit: Gemeinden mit geringer Bevölkerung werden mit ihren Nachbarn zu ReBe zusammengefasst.
- Eingeführt durch „Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen“ (EKN)
- Niedersachsen besteht aus 388 ReBe mit mindestens 5,000 Einwohnern. Maximum: 520,000, Mittelwert: 20,400
- Gesamtbevölkerung: 7.9 Millionen

Such- und Beobachtungsphase

- Suchphase

- ▶ Sammeln der Daten über 5 Jahre, z.B. 2008 – 2012
- ▶ Berechnung des Standardized Incidence Ratio (SIR) samt 95%-Konfidenzintervallen
- ▶ Annahme poissonverteilter Fallzahlen
- ▶ Auffällige Gemeinden werden für Beobachtungsphase ausgewählt.

- Beobachtungsphase

- ▶ Anwendung des Sequential Probability Ratio Tests (SPRT) auf ausgewählte Gemeinden.
- ▶ Start ein Jahr nach der Suchphase, z.B. 2013
- ▶ Jährliches Update der Teststatistiken
- ▶ Warnsystem:
 - rot Warnung: ReBe wird nicht weiter beobachtet und ist verdächtig unter erhöhtem Risiko zu stehen
 - gelb ReBe wird weiter beobachtet
 - grün Entwarnung: ReBe wird nicht weiter beobachtet

Überprüfung der statistischen Werkzeuge des Monitoringverfahrens mittels einer Simulationsstudie mit Fokus auf

- Anzahl falsch positiver Meldungen
- Anzahl falsch negativer Meldungen
- Beobachtungsdauer
- Heterogenität der ReBe-Größe.

- Durchschnittliche Fallzahl von 2008 – 2012 wird zufällig auf die ReBe verteilt, basierend auf der realen Bevölkerungsstruktur
- Szenarien: Unterscheidung bezüglich
 - ▶ Testparameter r
 - ▶ Signifikanzlevel
 - ▶ Simulation von Clustern
- Testparameter: Fest $r = 1.5$ (M1.5) oder $r = 2$ (M2) oder flexible Wahl von r als SIR der Suchphase, $r = SIR_{Such}$ (Msir)
- Maximale Clustergröße: 20,000 Einwohner

Spezifität

- Hohe Spezifität: ≥ 0.999
- Je mehr Fälle, desto mehr falsch positive Meldungen
- Je mehr Cluster, desto weniger falsch positive Meldungen

Sensitivität

- C45:
 - ▶ Wenn Risiko ≤ 2 , dann Sensitivität ≤ 0.3
 - ▶ M_{SIR} zeigt kleinste Werte
- C64:
 - ▶ Sensitivität von mindestens 0.5
 - ▶ Wenn Risiko ≥ 2 , dann Sensitivität ≥ 0.85
- Sensitivität nach Such- und Beobachtungsphase

Diagnosis	Search phase	$M_{1.5}$	M_2	M_{SIR}
C45	0.311	0.986	0.954	0.731
C92.0	0.501	0.992	0.956	0.843
C64	0.919	0.987	0.936	0.955

- Durchschnittliche Beobachtungsdauer der ReBe

Diagnosis	Cluster	β	$M_{1.5}$	M_2	M_{SIR}
C64	0	0.05	13.817	4.816	9.011
	10	0.05	8.722	3.850	5.903
C45	0	0.05	65.708	27.846	9.689
	10	0.05	51.821	23.557	9.408
	10	0.1	NA	19.003	7.613

- $r = 2$, C64: Clusteraufdeckung nach Rebe-Größe

Population in 1,000	5 to 10	10 to 30	30 to 100	Over 100	Overall
Total	2,596	6,002	1,184	218	10000
Red	2,519	5,607	475	2	8603
Percentage	0.97	0.93	0.40	0.01	0.86

- $r = 2$: Durchschnittliche Beobachtungsdauer nach ReBe-Größe


Population in 1,000	5 to 10	10 to 30	30 to 100	Over 100
C45	42.66	26.46	10.59	3.93
C64	7.31	4.45	2.01	1.12
C92.0	25.02	15.21	6.06	2.13

- $r = SIR_{search}$: Durchschnittliche Beobachtungsdauer nach ReBe-Größe


Population in 1,000	5 to 10	10 to 30	30 to 100	Over 100
C45	9.96	9.61	9.70	8.98
C64	9.23	8.96	8.78	8.96
C92.0	9.30	9.25	9.01	9.69

- Hohe Spezifität
- Sensitivität
 - ▶ Sehr schwach für geringe Fallzahlen
 - ▶ Erhöhung durch wiederholtes Durchführen
 - ▶ Unterschiede bezüglich der ReBe-Größe
- Beobachtungsdauer
 - ▶ Sehr lang für $M_{1.5}$ und kleine Fallzahlen
 - ▶ Unterschiede bezüglich der ReBe-Größe
 - ▶ Wahl von β beim SPRT

- Ausweitung der Suchphase
- Unterteilung großer ReBe
- Zusammenfassen kleiner ReBe
- Poissonverteilung
 - ↔ Negative-Binomial-Verteilung

 Hoopmann, Michael ; Kieschke, Joachim:
Sequentielle Verfahren im Rahmen eines zweistufigen
Krebsmonitoringkonzeptes.

Vortrag auf der 8. Jahrestagung der DGEpi. Leipzig, 2013

 Kieschke, J ; Hoopmann, M:
Aktives Monitoring kleinräumiger Krebshäufungen.

In: *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*
57 (2014), Nr. 1, S. 33–40