



Beteiligung an einer Fall-Kontroll Studie zu Aderhautmelanomen und Radiofrequenzstrahlung (RIFA-Studie)

Abschlußbericht (31.08.2005)

Vorgelegt von

Prof. Dr. med. Andreas Stang, MPH (Studienleiter), *Sektion Klinische Epidemiologie, Medizinische Fakultät*, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Magdeburger Str. 27, 06097 Halle (Saale), Tel. 0345-557-3596, Fax 0345-557-3565, e-mail:

andreas.stang@medizin.uni-halle.de

Frau Dipl. Soz. Andrea Schmidt-Pokrzywniak (Studienkoordinatorin), *Sektion Klinische Epidemiologie, Medizinische Fakultät*, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Magdeburger Str. 27, 06097 Halle (Saale), Tel. 0345-557-4469, Fax 0345-557-3565, e-mail:

andrea.schmidt-pokrzywniak@medizin.uni-halle.de

Prof. Dr. rer. nat. Karl-Heinz Jöckel, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Tel. 0201-723-4513, Fax 0201-723-5933, e-mail: k-h.joeckel@medizin.uni-essen.de

DFG-Geschäftszeichen: KFO 109/1-1, Kennwort UVEA-RF

Antragsteller & Studienleiter: Prof. Dr. med. Andreas Stang, MPH, Sektion Klinische Epidemiologie, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Magdeburger Str. 27, 06097 Halle (Saale), Tel. 0345-557-3596, Fax 0345-557-3565, e-mail: andreas.stang@medizin.uni-halle.de (ehemals: IMIBE, Universitätsklinikum Essen)

Thema des Projektes

- DFG: "Fall-Kontroll-Studie zu Mobiltelefonen und Augenmelanomen"
- BfS (Ergänzungsförderung): "Beteiligung an einer Fall-Kontroll-Studie zu Aderhautmelanomen und umweltbedingten Risikofaktoren (RIFA-Studie)"

Förderungskonstellation

Die RIFA-Fall-Kontroll-Studie wurde mit Schreiben vom 15.11.2001 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen der Einrichtung einer klinischen Forschergruppe „Ophthalmologische Onkologie und Genetik“ (Teilprojekt II.2) am Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, bewilligt. Gemäß dem Förderungsmodell „Klinische Forschergruppe“ wurde das Gesamtfördervolumen der RIFA-Studie nur zu 50% von der DFG finanziert. Die übrigen 50% wurden aus Fakultätsmitteln der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen gedeckt (Gesamt-Fördervolumen der DFG: 190 568 €).

Im Rahmen der Feldphase der RIFA-Studie wurde beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) ein Ergänzungsantrag auf Förderung der Studie mit Erfolg gestellt. Beim BfS wurden beantragt:

- 1) Erweiterung der Studie um eine weitere Kontrollgruppe (Bevölkerungskontrollgruppe: 760 Interviews)
- 2) Vergrößerung der Studie aufgrund eines höheren Fallaufkommens als erwartet (100 Fallinterviews mehr als erwartet plus korrespondierende Kontrollinterviews)
- 3) Anreize (Incentives) für kooperierenden Augenärzte und Studienteilnehmer.

Mit Schreiben vom 27.02.2004 erfolgte die Bewilligung der BfS-Ergänzungsförderung der RIFA-Studie. Insgesamt wurde die Durchführung von ca. 1 300 zusätzlichen Interviews bewilligt (94 056 €).

Berichts- und Förderungszeitraum

Der vorliegende Bericht deckt die Förderungszeiträume beider Förderer (DFG & BfS) ab.

Tabelle 1 Übersicht zu den Förderern, Lauf- und Förderzeiten

Förderer	Bewilligung	Laufzeit	Förderzeitraum
DFG	15.11.2001	36 Monate	01.02.2002-31.01.2005
BfS	27.02.2004	12 Monate	15.03.2004-14.03.2005

Liste der bisherigen Publikationen aus diesem Projekt

1. Schmidt-Pokrzywniak A, Jöckel KH, Bornfeld N, Stang A. Case-control study on uveal melanoma (RIFA): Rational and design. *BMC Ophthalmology* 2004;4:1-9.
2. Stang A, Schmidt-Pokrzywniak A, Lehnert M, Parkin DM, Ferlay J, Bornfeld N, Marr A, Jöckel KH. Population-based incidence estimates of uveal melanoma in Germany. Supplementing cancer registry data by case-control data. *Eur J Cancer Prev* 2005 (in press).
3. Schmidt-Pokrzywniak A, Jöckel KH, Stang A. Assessment of phenotypical characteristics for melanoma research. Preliminary results of the RIFA study. *Biometrical J* 2004;46(suppl):106.
4. Stang A, Schmidt-Pokrzywniak A, Bornfeld N, Stegmaier C, Jöckel KH. Incidence of uveal melanoma in Northrhine-Westphalia, Germany: application of a hybride case-control design (RIFA study). Abstract-Band GMDS 2004:393-395.
5. Schmidt-Pokrzywniak A, Jöckel KH, Bornfeld N, Stang A. Rekrutierungsaufwand und Einflussfaktoren auf die Responseproportionen der RIFA Fall-Kontroll-Studie. Abstract-Band GMDS 2004: 402-404.

Geplante Publikationen (Ausschnitt)

1. Stang et al. Mobile phone use and the risk of uveal melanoma. Results of the RIFA case-control study.
2. Stang et al. Welding and risk of uveal melanoma. Results of the RIFA case-control study.
3. Stang et al. Assessment of phenotypical characteristics according to Fitzpatrick: methodological limitations.
4. Stang et al. Methodological problems of control groups in a case-control study in Germany (RIFA study).
5. Schmidt-Pokrzywniak et al. Phenotypical characteristics and the risk of uveal melanoma. Results of the RIFA case-control study.
6. Viehmann et al. The risk of uveal melanoma among professional cooks. Results of the RIFA case-control study.

Ausgangsfragen und Zielsetzung des Projekts

Das Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universität Duisburg-Essen, führte im Zeitraum von 1995-1998 eine bevölkerungsbasierende und eine krankenhausbasierende Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren des Augenmelanoms (speziell: Uvealmelanomen) durch. Hierbei zeigten sich in beiden Studien etwa dreifach erhöhte Risiken für Augenmelanome bei Patienten mit beruflicher Belastung gegenüber Mobiltelefonen und Radiofrequenzstrahlung, wie sie beispielsweise von Funkgeräten emittiert wird (Stang et al., 2001; Monarrez-Espino et al., 2002; Stang et al. 2003; Stang et al., 2003).

Aufgrund dieser Ergebnisse und der potentiellen Public-Health Bedeutung bestand der Bedarf einer deutlich größeren Fall-Kontroll-Studie, bei der ein detailliertes Instrument zur Ermittlung von Expositionen gegenüber Mobiltelefonen und anderen Geräten, die Radiofrequenzstrahlen emittieren, eingesetzt wird. Mit Hilfe dieser Studie sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. lässt sich die Assoziation zwischen Mobiltelefonen bzw. Funkgeräten und Augenmelanomen erhärten? Falls ja,
2. besteht eine Dosis-Wirkungsbeziehung?

3. besteht eine Seitenkorrelation zwischen Mobiltelefon-Nutzung und Auftreten der Augentumoren?

Das Zentrum für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Essen bot sich für diese Studie besonders an, da es die größte Augentumorsprechstunde Deutschlands hat. Auch im europäischen Vergleich ist das Universitätsklinikum Essen das größte Zentrum für Patienten mit Retinoblastom und Uvealmelanom. In Deutschland ist die Klinik das Referenzzentrum für Retinoblastome. Ein Vergleich der Krankenhausinzidenz des Uvealmelanoms mit bevölkerungsbasierenden Krebsregisterdaten zeigt, dass etwa 60-70% aller Neuerkrankungsfälle der BRD am Universitätsklinikum Essen behandelt werden (Stang et al., 2000). Gemäß der Fallzahlkalkulation wurde von der DFG u.a. die Durchführung von 380 Fallinterviews (Patienten mit neuerkranktem Uvealmelanom) sowie der doppelten Anzahl von Kontrollinterviews (760 Interviews, 1:2 Matching Ratio) bewilligt. Aufgrund des höheren Fallaufkommens (N=480) und die damit einhergehenden Kontrollinterviews wurde vom BfS eine Ergänzungsförderung für das weitere Arbeitsaufkommen bewilligt.

Quellen

Stang A, Ahrens W, Anastassiou G, Bornfeld N, Jöckel KH. Methodological aspects and problems of a hospital-based case-control study on uveal melanoma. A case study. In: *Stud Health Technol Inform* 2000;77:S. 111-3, IOP Press, Amsterdam

Stang A, Anastassiou G, Ahrens W, Bromen K, Bornfeld N, Jöckel KH. The possible role of radio-frequency radiation in the development of uveal melanoma. *Epidemiology* 2001;12:7-12

Monárrez-Espino J, Stang A, Bromen K, Merzenich H, Anastassiou G, Jöckel KH. Occupation as risk factor for uveal melanoma in Germany. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:270-277

Stang A, Ahrens W, Baumgardt-Elms C, Stegmaier C, Bornfeld N, Schmidt-Pokrzywniak A, Jöckel KH. Cooking and uveal melanoma risk: results from two German case-control studies. *Cancer Causes Control* 2003;14:377-380

Stang A, Ahrens W, Anastassiou G, Jöckel KH. Phenotypical characteristics, lifestyle, social class and uveal melanoma. *Ophthalmic Epidemiol* 2003;10:293-302

Entwicklung der durchgeführten Arbeiten

Auf der Basis einer Machbarkeitsstudie vor Studienbeginn wurde geprüft, ob Hausaugenärzte (d.h. Augenärzte, die einen Patienten mit Aderhautmelanom an die Augenklinik des Universitätsklinikums bereits überwiesen haben) im Rahmen der Gewinnung von Kontrollen kooperieren. Die Ergebnisse dieser Machbarkeitsstudie (Kooperationsproportion der kontaktierten Augenärzte: 81%) erschienen erfolgsversprechend, so dass Hausaugenarzt-Kontrollen als Kontrollen in Frage kamen. Dies bestätigte zunächst auch die Pilotstudie, die vom 15.07.2002 bis 24.09.2002 durchgeführt wurde. Nach circa einem Jahr der Hauptphase der Studie musste jedoch die Rekrutierung von Hausaugenarzt-Kontrollen für weitere neu aufkommende Aderhautmelanom-Patienten mangels Effektivität eingestellt werden. Wesentlicher Hinderungsgrund der Fortführung dieser Kontrollgruppe war aufgrund des

Datenschutzes die fehlende Möglichkeit, Patienten von Augenarztpraxen direkt von der Studienzentrale anzusprechen. Es zeigte sich außerdem wiederholt, dass von den Hausaugenärzten gemeldete Kontrollen nicht die Einschlusskriterien (insbesondere hinsichtlich des Alters) erfüllten. Die fehlende Bereitschaft der niedergelassenen Augenärzte ihre Patienten zwecks Teilnahme an der RIFA-Studie anzusprechen, führte zu einer zu geringen Teilnahmebereitschaft und zu einer zu starken Ressourcen-Verschwendung (wiederholte Erinnerungsanschreiben und Erinnerungsanrufe der Augenärzte, schwierige telefonische Erreichbarkeit der Augenärzte). Es wurden daher nur für das erste Jahr der Feldphase (25.09.2002-24.09.2003) geeignete Hausaugenarztkontrollen für die Studie gewonnen. Mit dieser Entscheidung wurde die Rekrutierung von Bevölkerungskontrollen sowohl hinsichtlich der Kontaktierintensität wie auch der Anzahl Interviews je Fall intensiviert. Die Rekrutierung von neuerkrankten Uvealmelanom-Patienten am Universitätsklinikum Essen wurde mit dem 24.09.2004 beendet. Bis zum 15.01.2005 wurden geeignete Kontrollen für die Studie interviewt. Die RIFA-Studie ist eine der ersten Fall-Kontroll-Studien in Deutschland, die Kontrollen aus zuweisenden Praxen gewann. Die Erfahrungen und methodischen Limitationen dieser Kontrollgruppe sollen gesondert publiziert werden.

Darstellung der erreichten Ergebnisse

Die im Anhang präsentierten Tabellen geben eine detaillierte Übersicht zu den erreichten Ergebnissen. Im Folgenden werden nicht alle Tabellen zugunsten der Kürze und Lesbarkeit des Abschlußberichts kommentiert. Es ist weiterhin zu beachten, dass die präsentierten Auswertungen auf dem Datenstand vom 31.08.2005 [SAS-Datei: RIFAWD_ABLEIT31082005] beruhen. Da zu diesem Zeitpunkt noch nicht alle Qualitätsprüfungen der Studiendaten abgeschlossen waren, können sich noch leichtgradige Änderungen der Zahlen in späteren Auswertungen ergeben.

Erreichte Studiengröße

Mit der erreichten Fallzahl von 458 interviewten Fällen konnte die bei Beantragung der Studie ermittelte notwendige Fallzahl von 380 Fallinterviews um 21% überschritten werden, was zu einer Verbesserung der statistischen Power der Studie führt. Ebenso konnte durch die finanzielle Förderung der RIFA-Studie durch das BfS die Anzahl der Kontrollinterviews erheblich gesteigert werden. Während gemäß Studienprotokoll 760 Kontrollinterviews vorgesehen waren, wurden tatsächlich 1210 Kontrollinterviews durchgeführt.

Teilnahmebereitschaft

Während die Teilnahmebereitschaft bei den erkrankten Aderhautmelanomfällen mit einer Responseproportion von 94% (Berechnung nach Slattery et al. 1995) als exzellent einzustufen ist, ist die Teilnahmebereitschaft bei allen drei Kontrollgruppen vergleichsweise niedrig (Bevölkerungskontrollen 55%, Hausaugenarztkontrollen 52%, Geschwisterkontrollen 57%). Sofern man die Probanden mitzählt, die zwar ein Interview verweigerten, jedoch bereit waren einen Kurzfragebogen, der die zentralen Expositionen von Interesse abfragt, auszufüllen, ergaben sich Responseproportionen von 75% bei den Bevölkerungskontrollen, 58% bei den Hausaugenarztkontrollen und 58% bei den Geschwisterkontrollen (Tabellen 3-5).

Charakterisierung von interviewten Fällen und Kontrollen

Gemäß den Matchingkriterien ist die Alters- und Geschlechtsverteilung von interviewten Fällen und Kontrollen sehr vergleichbar. Die regionale Verteilung der Fälle bzw. korrespondierenden Kontrollen zeigt an, dass das Einzugsgebiet von Aderhautmelanomfällen am Universitätsklinikum Essen im Wesentlichen auf westdeutsche Bundesländer beschränkt ist; nur 3% der Fälle kommen aus den neuen Bundesländern (Tabelle 7). Diese Beobachtung deckt sich mit den Erfahrungen der vorangegangenen Fall-Kontroll-Studie am Universitätsklinikum Essen. Für die Geschwisterkontrollen war ein regionales Matching nicht erforderlich und führte daher zu einer leicht abweichenden regionalen Verteilung dieser Kontrollen.

Tabelle 8 präsentiert rohe Prävalenzen der Expositionen von Interesse. Die rohe Prävalenz eines jemals regelmäßigen Mobiltelefongebrauchs (d.h. im Durchschnitt mehr als einmal pro Woche über einen Zeitraum von 6 Monaten laut Eigenangaben) betrug 30% bei den Fällen, 36% bei den Bevölkerungskontrollen, 30% bei den Hausaugenarztkontrollen und 35% bei den Geschwisterkontrollen. Die Augenfarben (Irisfarbe) verteilten sich wie folgt: 14% der Fälle und 21% aller Kontrollen hatten braune bzw. schwarze Augen. Der Anteil der Probanden, die jemals geschweißt haben, betrug bei den Fällen 16%, den Bevölkerungskontrollen 15%, den Hausaugenarztkontrollen 23% und den Geschwisterkontrollen 12%. Die Verteilung des Raucherstatus zeigt, dass 20% der Fälle, 22% der Bevölkerungskontrollen, 17% der Hausaugenarztkontrollen und 28% der Geschwisterkontrollen aktuell rauchten. Sobald die Qualitätskontrollen der erhobenen Studiendaten abgeschlossen sind, werden für die Erstellung internationaler

wissenschaftlicher Publikationen Effektschätzungen (Odds Ratios) mittels konditionaler logistischer Regression vorgenommen.

Vergleich von Teilnehmern und Nichtteilnehmern.

Probanden, die ein Telefoninterview ablehnten, wurden gebeten, einen Kurzfragebogen (Nonresponderfragebogen) hinsichtlich ausgewählter Expositionen von Interesse auszufüllen. Ein Vergleich von interviewten Teilnehmern mit Kontrollen, die zwar ein Interview ablehnten, aber bereit waren, einen Nonresponderfragebogen auszufüllen, konnten aus Gründen der Reliabilität nur in der Bevölkerungskontrollgruppe vorgenommen werden. Tabelle 9 zeigt den Vergleich von teilnehmenden und nichtteilnehmenden Bevölkerungskontrollen auf. Der Vergleich zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern, die einen Nonresponderfragebogen ausgefüllt haben, zeigt: es nehmen mehr Personen mit höherer Schulbildung teil (18% versus 8%). Der Vergleich hinsichtlich des jemals regelmäßigen Mobiltelefongebrauchs zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmer zeigt, dass Teilnehmer (36%) häufiger das Mobiltelefon nutzen als Nichtteilnehmer (25%). Der Anteil der aktuellen Raucher ist bei Teilnehmern als auch Nichtteilnehmern annähernd gleich verteilt.

Stellungnahme zur wirtschaftlichen Verwertbarkeit der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden international publiziert. Es ergeben sich weder Patent-Anmeldungen noch Kooperationen mit der Wirtschaft.

Beitragende Kooperationspartner

1. Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel, Frau Anja Marr, Frau Diana Lütke-Brintrup und MitarbeiterInnen, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen
2. Prof. Dr. Norbert Bornfeld, OA PD Dr. Harald Schilling, OA PD Dr. Gerasimos Anastassiou und MitarbeiterInnen, Zentrum für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen
3. Frau Susanne Weber, Herr Martin Lehnert, DataWarehouse Gruppe der Klinischen Forschergruppe „Ophthalmologische Onkologie und Genetik“, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen

4. Prof. Dr. Bernd Horsthemke, Prof. Dr. Dieter Lohmann, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen
5. Prof. Dr. Peter-Karl Lommatzsch, Leipzig im Verbund mit Prof. Dr. Gerhard Taubert und Dr. H. Nenning, Institut für Pathologie am Elsapark, Elsastrasse 1, 04315 Leipzig

Qualifikation des wissenschaftlichen Nachwuchses

Diplom-Arbeiten

Frau Eva Viehmann, Studentin der Sozialwissenschaften, Universität Duisburg-Essen. Thema: „Das Risiko von Aderhautmelanomen bei Berufsköchen. Auswertung einer Fall-Kontroll-Studie.“

Frau Tatjana Hallerberg, Studentin der Sozialwissenschaften, Universität Duisburg-Essen. Thema: „Response und Rekrutierungsaufwand. Das Teilnahmeverhalten der Probanden. Auswertungen einer Fall-Kontroll-Studie.“

Dissertation

Frau Dipl. Soz. Andrea Schmidt-Pokrzywniak (Dr. rer. medic.), Diplom-Sozialwissenschaftlerin. Thema: „Phänotypische Charakteristiken und Aderhautmelanomrisiko. Auswertung einer Fall-Kontroll-Studie.“

Zusammenfassung

Das Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie führte im Zeitraum von Februar 2002 bis März 2005 die RIFA Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren des Aderhautmelanoms (speziell: Uvealmelanomen) durch. Wesentliche ätiologische Fragen, die mit Hilfe der RIFA-Studie geklärt werden sollten, betrafen den Zusammenhang zwischen Radiofrequenzstrahlung, UV-Licht, beruflichen Risikofaktoren und dem Risiko von Aderhautmelanomen. Durch ein höheres Fallaufkommen wurden mehr Fälle (+20%) als ursprünglich gemäß der erwarteten Fallzahlen errechnet, mit in die Studie eingeschlossen. Mit den dazu korrespondierenden Kontrollen ist diese Studie zurzeit die weltweit größte Fall-Kontroll-Studie zur Ätiologie des Aderhautmelanoms. Durch eine Ergänzungsförderung des BfS wurde es ermöglicht, das gestiegene Arbeitsaufkommen zu bewältigen und die statistische Power der Studie anzuheben. Es wurden insgesamt 486 Fälle und 2 211 Kontrollen als geeignet in die Studie eingeschlossen. Während die Responseproportion bei den Fällen mit 95% als ausgezeichnet bezeichnet werden kann, fallen die Responseproportionen in den verschiedenen Kontrollgruppen (52%-57%) deutlich niedriger aus. Unter Hinzuziehung der Fragebögen der Nichtteilnehmer ergibt sich eine Response bei den Bevölkerungskontrollen von 75%. Insgesamt wurden 458 Fälle und 1 210 Kontrollen vollständig interviewt. Die Prävalenzunterschiede bei „jemals regelmäßigem Handygebrauch“ zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern innerhalb der Bevölkerungskontrollgruppe könnte unter der Annahme, dass die Nichtteilnehmer repräsentativ für alle Nichtteilnehmer sind (dies ist nicht bekannt), bedeuten, dass die Mobiltelefonnutzer in der interviewten Bevölkerungsgruppe überrepräsentiert sind. Weiterführende Analysen müssen zeigen, wieweit die Daten diese Vermutung unterstützen. Hierzu gehören alters- und geschlechtsspezifische Vergleiche der Nichtteilnehmer, die bereit waren einen Kurzfragebogen auszufüllen, mit Nichtteilnehmern, die keinerlei Fragen beantworteten. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen kann in einem weiteren Schritt untersucht werden, wieweit eine Selektion in der Bevölkerungskontrollgruppe zu einer Verzerrung der Effektschätzungen führen kann. Nach Abschluss der Qualitätssicherung kann in Kürze mit der Schätzung der Odds Ratios im Zusammenhang von Mobilfunk und anderen Expositionen und dem Aderhautmelanomrisiko begonnen werden.

Quellen

Slattery ML, Edwards SL, Caan BJ, Kerber RA, Potter JD. Response rates among control subjects in case- control studies. *Ann Epidemiol* 1995;5:245-249.

Tabelle 1 Neutrale Ausfälle von Fällen und Kontrollen

	Fälle		Kontrollen					
	N	%	Bevölkerung		Hausaugenärzte ¹⁾		Geschwister ²⁾	
			N	%	N	%	N	%
Ungeeignet nach Studienprotokoll	487	100	206	100	181	100	31	100
Adresse falsch, existiert nicht	0	0	14	7	6	3	0	0
Verstorben vor Anschreiben	0	0	22	11	1	1	0	0
Verzogen vor Anschreiben	0	0	31	15	1	1	1	3
Chronisch krank/behindert	2	0	42	20	6	3	2	7
Wohnsitz außerhalb Deutschland	15	3	4	2	0	0	1	3
Kein Matching (Alter, Geschlecht, Region) ³⁾	43	9	42	20	158	87	19	61
Fehlende Sprachkenntnisse	19	4	48	23	6	3	7	23
Falldiagnose nicht bestätigt	169	35	0	0	0	0	0	0
Matchingstratum voll	0	0	0	0	0	0	1	3
Augentumorvorgeschichte	53	11	1	0	0	0	0	0
Diagnose außerhalb Inzidenzzeitraum ⁴⁾	186	38	2	1	3	2	0	0

Legende Tabelle 1 [ausz_12062005.sas]

1. für die Hausaugenärztkontrollgruppe wurden nur für die inzidenten Fälle der ersten 12 Monate der Rekrutierperiode Kontrollen gesucht
2. Fälle ohne geeignete Geschwister konnten per Definitionen keine Geschwister-Kontrollen beisteuern. Das Altersmatching für Geschwister-Kontrollen wurde als Caliper-Matching (+/- 10 Jahre) zu den Fällen durchgeführt
3. Bei Fällen: Alter entspricht nicht den Einschlusskriterien
4. Bei Kontrollen: korrespondierender Fall ist nicht geeignet, da Diagnose außerhalb des festgelegten Inzidenzzeitraumes liegt, wodurch auch die Kontrolle nach Studienprotokoll ungeeignet ist

Tabelle 2 Ausfälle von nach Studienprotokoll geeigneten Fällen und Kontrollen

	Fälle		Kontrollen					
	N	%	Bevölkerung		Hausaugenärzte ¹⁾		Geschwister ²⁾	
			N	%	N	%	N	%
Gesamt	486	100	1527	100	352	100	332	100
<u>Nie erreicht</u>								
Verstorben nach Anschreiben	3	1	4	0	2	1	0	0
Verzogen nach Anschreiben	0	0	1	0	0	0	0	0
Nie erreicht	3	1	132	9	134	38	5	2
Kontaktperson verweigert Ansprache	0	0	0	0	0	0	128	39
<u>Krankheitsassoziierte Ausfälle</u>								
Akut erkrankt	1	0	7	1	2	1	0	0
im Krankenhaus	0	0	1	0	0	0	0	0
zur Kur	0	0	1	0	0	0	0	0
<u>Verweigerungen</u>								
Verweigert, Kurzfragebogen ausgefüllt	10	2	284	19	23	7	5	2
Verweigert, nur Handyangaben gemacht	0	0	2	0	0	0	0	0
Verweigert, keine Angaben gemacht	8	2	231	15	9	3	5	2
<u>Teilnehmer</u>								
Interviewt	458	94	840	55	182	52	188	57
Unvollständig interviewt	1	0	4	0	0	0	1	0
Fragebogen ausgefüllt, kein Interview	2	0	20	1	0	0	0	0

Legende Tabelle 2 [ResponsePart2_ASP.SAS]

- 1) für die Hausaugenarztkontrollgruppe wurden nur für die inzidenten Fälle der ersten 12 Monate der Rekrutierperiode Kontrollen gesucht
- 2) Fälle ohne geeignete Geschwister konnten per Definitionen keine Geschwister-Kontrollen beisteuern.

Tabelle 3 Teilnahmepportionen (%) bei geeigneten Fällen und Kontrollen

	Fälle	Kontrollgruppen		
		Bevölkerung	Hausaugenärzte ¹⁾	Geschwister ²⁾
<u>Response Proportion nach Slattery et al. 1995</u>				
a) nur Interviewte & unvollständig Interviewte	94,4	55,3	51,7	56,9
b) Kategorie a) + Probanden mit ausgefüllten Fragebogen	94,9	56,6	51,7	56,9
c) Kategorie b) + Verweigerer mit Kurzfragebögen für Verw.	96,9	75,2	58,2	58,4
d) Kategorie c) + Verweigerer mit Handyangaben	96,9	75,3	58,2	58,4
<u>Kooperationsproportion nach Slattery et al. 1995</u>				
a) nur Interviewte & unvollständig Interviewte	95,6	60,7	84,3	95,0
b) Kategorie a) + Probanden mit ausgefüllten Fragebogen	96,0	62,2	84,3	95,0
c) Kategorie b) + Verweigerer mit Kurzfragebögen für Verw.	98,1	82,6	94,9	97,5
d) Kategorie c) + Verweigerer mit Handyangaben	98,1	82,7	94,9	97,5
<u>Rekrutiereffizienzproportion nach Stang et al., 1999</u>				
a) nur Interviewte & unvollständig Interviewte	95,2	55,8	52,3	56,9
b) Kategorie a) + Probanden mit ausgefüllten Fragebogen	95,6	57,1	52,3	56,9
c) Kategorie b) + Verweigerer mit Kurzfragebögen für Verw.	97,7	75,9	58,9	58,4
d) Kategorie c) + Verweigerer mit Handyangaben	97,7	76,0	58,9	58,4

Legende Tabelle 3 [ResponsePart2_ASP.sas]

1. für die Hausaugenarztkontrollgruppe wurden nur für die inzidenten Fälle der ersten 12 Monate der Rekrutierperiode Kontrollen gesucht
2. Fälle ohne geeignete Geschwister konnten per Definitionen keine Geschwister-Kontrollen beisteuern.

Tabelle 4 Teilnahmepportionen (%) der Männer bei geeigneten Fällen und Kontrollen

	Fälle	Kontrollgruppen		
		Bevölkerung	Hausaugenärzte	Geschwister ¹⁾
<u>Response Proportion nach Slattery et al. 1995</u>				
a) nur Interviewte & unvollständig Interviewte	96,0	57,6	52,0	85,3
b) Kategorie a) + Probanden mit ausgefüllten Fragebogen	96,0	58,6	52,0	85,3
c) Kategorie b) + Verweigerer mit Kurzfragebögen für Verw.	97,2	75,0	56,4	89,5
d) Kategorie c) + Verweigerer mit Handyangaben	97,2	75,0	56,4	89,5
<u>Kooperationsproportion nach Slattery et al. 1995</u>				
a) nur Interviewte & unvollständig Interviewte	98,0	63,7	87,5	91,0
b) Kategorie a) + Probanden mit ausgefüllten Fragebogen	98,0	64,8	87,5	91,0
c) Kategorie b) + Verweigerer mit Kurzfragebögen für Verw.	99,2	83,0	95,0	95,5
d) Kategorie c) + Verweigerer mit Handyangaben	99,2	83,0	95,0	95,5
<u>Rekrutiereffizienzproportion nach Stang et al., 1999</u>				
a) nur Interviewte & unvollständig Interviewte	97,2	58,1	52,5	85,3
b) Kategorie a) + Probanden mit ausgefüllten Fragebogen	97,2	59,1	52,5	85,3
c) Kategorie b) + Verweigerer mit Kurzfragebögen für Verw.	98,4	75,7	57,0	89,5
d) Kategorie c) + Verweigerer mit Handyangaben	98,4	75,7	57,0	89,5

Legende Tabelle 4 [ResponsePart2_ASP.sas]

1. Von 126 der Geschwisterkontrollen fehlte die Angabe des Geschlechts. Die Berechnung der Teilnahmepportionen beruht bei den Männern auf N=97.

Tabelle 5 Teilnahmepportionen (%) der Frauen bei geeigneten Fällen und Kontrollen

	Fälle	Kontrollgruppen		
		Bevölkerung	Hausaugenärzte	Geschwister ¹⁾
<u>Response Proportion nach Slattery et al. 1995</u>				
a) nur Interviewte & unvollständig Interviewte	92,7	52,8	51,3	97,3
b) Kategorie a) + Probanden mit ausgefüllten Fragebogen	93,6	54,4	51,3	97,3
c) Kategorie b) + Verweigerer mit Kurzfragebögen für Verw.	96,6	75,4	60,7	98,2
d) Kategorie c) + Verweigerer mit Handyangaben	96,6	75,6	60,7	98,2
<u>Kooperationsproportion nach Slattery et al. 1995</u>				
a) nur Interviewte & unvollständig Interviewte	93,1	57,6	80,2	98,2
b) Kategorie a) + Probanden mit ausgefüllten Fragebogen	94,0	59,3	80,2	98,2
c) Kategorie b) + Verweigerer mit Kurzfragebögen für Verw.	97,0	82,2	94,8	99,1
d) Kategorie c) + Verweigerer mit Handyangaben	97,0	82,5	94,8	99,1
<u>Rekrutiereffizienzproportion nach Stang et al., 1999</u>				
a) nur Interviewte & unvollständig Interviewte	93,1	53,3	52,0	97,3
b) Kategorie a) + Probanden mit ausgefüllten Fragebogen	94,0	54,9	52,0	97,3
c) Kategorie b) + Verweigerer mit Kurzfragebögen für Verw.	97,0	76,1	61,5	98,2
d) Kategorie c) + Verweigerer mit Handyangaben	97,0	76,4	61,5	98,2

Legende Tabelle 5 [ResponsePart2_ASP.sas]

1. Von 126 der Geschwisterkontrollen fehlte die Angabe des Geschlechts. Die Berechnung der Teilnahmepportionen beruht bei den Frauen auf N=111.

Tabelle 6 Wohnsitz der nach Studienprotokoll geeigneten Fälle und Kontrollen (unabhängig vom Interviewstatus)

	Fälle		Kontrollen					
	N	%	Bevölkerung		Hausaugenärzte ¹⁾		Geschwister ²⁾	
			N	%	N	%	N	%
Schleswig-Holstein	7	1,4	14	0,9	0	0	4	1,2
Hamburg	3	0,6	15	1,0	3	0,9	7	2,1
Niedersachsen	61	12,6	180	11,8	47	13,4	22	6,6
Bremen	6	1,2	23	1,5	10	2,8	1	0,3
Nordrhein-Westfalen	205	42,2	631	41,3	142	40,3	79	23,7
Hessen	51	10,5	155	10,2	36	10,2	17	5,1
Rheinland-Pfalz	36	7,4	112	7,3	26	7,4	16	4,8
Baden-Württemberg	71	14,6	245	16,0	48	13,6	22	6,6
Saarland	8	1,7	21	1,4	23	6,5	3	0,9
Bayern	24	4,9	73	4,8	13	3,7	15	4,5
Berlin & Neue Bundesländer	14	2,9	58	3,8	4	1,1	13	4,0
Ausland	0	0	0	0	0	0	5	1,5
Unbekannt	0	0	0	0	0	0	128	38,2

Legende Tabelle 6 [ausz_12062005.sas]

1. für die Hausaugenarztkontrollgruppe wurden nur für die inzidenten Fälle der ersten 12 Monate der Rekrutierperiode Kontrollen gesucht
2. Fälle ohne geeignete Geschwister konnten per Definitionen keine Geschwister-Kontrollen beisteuern; ein regionales Matching bei den Geschwisterkontrollen war gemäß Studienprotokoll nicht erforderlich

Tabelle 7 Wohnsitz der nach Studienprotokoll geeigneten interviewten Fälle und Kontrollen

	Fälle		Kontrollen					
	N	%	Bevölkerung		Hausaugenärzte ¹⁾		Geschwister ²⁾	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Schleswig-Holstein	7	1,5	12	1,4	0	0	4	2,1
Hamburg	3	0,7	4	0,5	3	1,7	6	3,1
Niedersachsen	59	12,9	100	11,9	27	14,8	22	11,6
Bremen	6	1,3	14	1,7	8	4,4	0	0
Nordrhein-Westfalen	187	40,7	373	44,2	76	41,8	71	37,2
Hessen	49	10,7	85	10,1	16	8,8	17	8,9
Rheinland-Pfalz	36	7,8	65	7,7	10	5,5	15	7,9
Baden-Württemberg	67	14,6	118	14,0	24	13,2	20	10,5
Saarland	7	1,5	12	1,4	10	5,5	3	1,6
Bayern	24	5,2	34	4,0	6	3,3	14	7,3
Berlin & Neue Bundesländer	14	3,1	27	3,2	2	1,1	13	6,8
Ausland	0	0	0	0	0	0	4	2,1
Unbekannt	0	0	0	0	0	0	0	0

Legende Tabelle 7 [ausz_12062005.sas]

1. für die Hausaugenarztkontrollgruppe wurden nur für die inzidenten Fälle der ersten 12 Monate der Rekrutierperiode Kontrollen gesucht
2. Fälle ohne geeignete Geschwister konnten per Definitionen keine Geschwister-Kontrollen beisteuern; ein regionales Matching bei den Geschwisterkontrollen war gemäß Studienprotokoll nicht erforderlich

Tabelle 8 Expositionen bei interviewten Fällen und Kontrollen

	Fälle		Kontrollen					
	N	%	Bevölkerung		Hausaugenärzte ¹⁾		Geschwister ²⁾	
			N	%	N	%	N	%
N Gesamt	459	100	844	100	182	100	189	100
Augenfarbe								
Grau, blau	288	62,8	481	57,0	106	58,2	103	54,5
Grün, hellbraun	84	18,3	133	15,8	30	16,5	44	23,0
Braun, schwarz	62	13,5	189	22,4	33	18,1	28	14,8
Andere	16	3,5	23	2,7	7	3,9	10	5,2
Keine Angabe/verweigert	9	2,0	17	2,0	4	2,3	4	2,1
Missing	0	0	1	0,1	2	1,1	0	0
Jemals regelmäßig Handy benutzt								
Ja	138	30,1	305	36,1	55	30,2	66	34,9
Nein	321	69,9	539	63,9	127	69,8	123	65,1
Keine Angabe/ verweigert	0	0	0	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0
Jemals geschweiß								
Ja	75	16,3	125	14,8	41	22,5	23	12,2
Nein	384	83,7	718	85,1	141	77,5	165	87,3
Keine Angabe/ verweigert	0	0	1	0,1	0	0	1	0,5
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0

(Fortsetzung der Tabelle 8)

	Fälle		Kontrollen					
	N	%	Bevölkerung		Hausaugenärzte ¹⁾		Geschwister ²⁾	
			N	%	N	%	N	%
Rauchen								
Exraucher	192	41,8	308	36,5	75	41,2	57	30,1
Aktueller Raucher	93	20,3	188	22,3	30	16,5	52	27,5
Nieraucher	174	37,1	345	40,9	76	41,8	78	41,3
Keine Angabe/ verweigert	0	0	3	0,4	1	0,6	2	1,1
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0
Höchster Schulabschluß								
Kein Abschluss	18	3,9	34	4,0	8	4,4	4	2,1
Volks/Hauptschule	271	59,0	433	51,3	101	55,5	106	56,0
Mittl. Reife	89	19,4	180	21,3	44	24,2	38	20,1
Polytech. OS mit 10. Kl	0	0	0	0	0	0	0	0
Fachhochschulreife	14	3,1	37	4,4	6	3,3	12	6,4
Allg. Hochschulreife	65	14,2	152	18,0	22	12,1	27	14,3
Nicht einordbar	1	0,2	2	0,2	0	0	0	0
Keine Angabe/ verweigert	1	0,2	4	0,5	1	0,6	2	1,1
Missing	0	0	2	0,2	0	0	0	0

Legende Tabelle 8 [ausz_12062005.sas]

1. für die Hausaugenärztkontrollgruppe wurden nur für die inzidenten Fälle der ersten 12 Monate der Rekrutierperiode Kontrollen gesucht
2. Fälle ohne geeignete Geschwister konnten per Definitionen keine Geschwister-Kontrollen beisteuern

Tabelle 9 Vergleich der Teilnehmer und Nichtteilnehmern der Bevölkerungskontrollen hinsichtlich Expositionen von Interesse

	Teilnehmer		Nichtteilnehmer	
	N	%	N	%
N Gesamt	844	100	284	100
Männer	456	54	130	46
Frauen	388	46	154	54
Augenfarbe				
Grau, blau	481	57,0	147	51,8
Grün, hellbraun	133	15,8	36	12,7
Braun, schwarz	189	22,4	64	22,5
Andere	23	2,7	29	10,2
Keine Angabe/verweigert	17	2,0	7	2,5
Missing	1	0,1	1	0,4
Jemals regelmäßig Handy benutzt				
Ja	305	36,1	72	25,4
Nein	539	63,9	210	73,9
Keine Angabe/verweigert	0	0	1	0,4
Missing	0	0	1	0,4
Jemals geschweißt?				
Ja	125	14,8	46	16,2
Nein	718	85,1	232	81,7
Keine Angabe/verweigert	1	0,1	5	1,8
Missing	0	0	1	0,4
Rauchen				
Exraucher	308	36,5	86	30,3
Aktueller Raucher	188	22,3	62	21,8
Nieraucher	345	40,9	127	44,7
k.A./Verweigert	3	0,4	7	2,7
Missing	0	0	2	0,8
Höchster Schulabschluss				
Kein Abschluss	34	4,0	18	6,3
Volks/Hauptschule	433	51,3	170	59,9
Mittlere Reife	180	21,3	38	13,4
Polytech. OS mit 10. Kl	0	0	11	3,9
Fachhochschulreife	37	4,4	13	4,6
Allg. Hochschulreife	152	18,0	22	7,8
Nicht einzuordnen	2	0,2	1	0,4
Keine Angabe/ verweigert	4	0,5	8	2,8
Missing	2	0,2	3	1,1

Tabelle 10 Alters- und Geschlechtsverteilung des interviewten Studienkollektivs¹⁾

	Fälle		Kontrollen					
	N	%	Bevölkerung		Hausaugenärzte ²⁾		Geschwister ³⁾	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Männer								
20-24	3	1,2	5	1,1	0	0	3	3,6
25-29	4	1,7	4	0,9	0	0	1	1,2
30-34	3	1,2	11	2,4	2	1,9	0	0
35-39	8	3,3	10	2,2	7	6,7	4	4,9
40-44	12	4,9	23	5,0	1	1,0	7	8,6
45-49	14	5,8	31	6,8	1	1,0	10	12,4
50-54	20	8,2	28	6,1	9	8,6	11	13,6
55-59	35	14,4	62	13,6	17	16,2	8	9,9
60-64	53	21,8	115	25,2	19	18,1	21	25,9
65-69	56	23,1	111	24,3	30	28,6	15	18,5
70-74	35	14,4	56	12,3	19	18,1	1	1,2
Median (P25, P75)	61 (53,67)		62 (55,67)		64 (56,68)		57 (49,64)	
Gesamt	243	100	456	100	105	100	81	100
Frauen								
20-24	2	0,9	2	0,5	1	1,3	2	1,9
25-29	0	0	0	0	0	0	1	0,9
30-34	7	3,2	12	3,1	1	1,3	1	0,9
35-39	10	4,6	15	3,9	2	2,6	13	12,0
40-44	12	5,6	26	6,7	5	6,5	5	4,6
45-49	15	6,9	24	6,2	5	6,5	7	6,5
50-54	29	13,4	60	15,5	11	14,3	9	8,3
55-59	27	12,5	48	12,4	9	11,7	13	12,0
60-64	43	19,9	87	22,4	17	22,1	32	29,6
65-69	40	18,5	66	17,0	15	19,5	17	15,7
70-74	31	14,4	48	12,4	11	14,3	8	7,4
Median (P25, P75)	60 (51,66)		60 (51,65)		61 (52,66)		60 (49,64)	
Gesamt	216	100	388	100	77	100	108	100

Legende Tabelle 10 [ausz_12062005.sas]

- 1) Referenzdatum zur Alterberechnung ist das Diagnosedatum des Falles
- 2) für die Hausaugenarztkontrollgruppe wurden nur für die inzidenten Fälle der ersten 12 Monate der Rekrutierperiode Kontrollen gesucht
- 3) Fälle ohne geeignete Geschwister konnten per Definitionen keine Geschwister-Kontrollen beisteuern.