

Aus der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und
Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Leiterin: Prof. Dr. sc. hum. Christel Weiß)

Ätiologische Risikofaktoren und Präventionsmaßnahmen des Bronchialkarzinoms –
ein internationaler Vergleich zwischen den Ländern der EU

Inauguraldissertation
zur Erlangung des zahnmedizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Katharina Kehrle

aus
Höchstädt an der Donau

2023

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referentin: Frau Prof. Dr. sc. hum. Christel Weiß

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1. EINLEITUNG	1
1.1 Lungenkrebs in Deutschland und der Europäischen Union	1
1.2 Risikofaktoren und Präventionsmaßnahmen	1
1.3 Diagnostik.....	3
1.4 Therapie und Prognose	7
1.5 Ziel und Fragestellung	8
2. MATERIAL UND METHODEN	9
2.1 Datenquellen	9
2.1.1 Gesundheits- und Risikofaktoren	9
2.1.2 Präventionsmaßnahmen	11
2.1.3 Therapie	13
2.2 Statistische Methoden und Auswertungen	15
2.2.1 Mortalitätsraten und Altersadjustierung	15
2.2.2 Korrelationsanalyse.....	16
2.2.3 Cluster- und Varianzanalyse	17
2.2.4 Multiple Regressionsanalyse.....	17
3. ERGEBNISSE.....	19
3.1 Altersadjustierte Mortalitätsraten	19
3.2 Korrelationsanalysen	23
3.3 Clusteranalyse.....	26
3.4 Vergleich der Cluster mit ANOVAs	30
3.5 Multiple Regressionsanalysen	35
3.6 Zusammenfassende Darstellung	38
3.7 Präventionsmaßnahmen	39
3.8 Therapie	40

3.8.1 Chemotherapie.....	40
3.8.2 Radiatio	43
4. DISKUSSION	44
4.1 Mortalitätsraten der EU-Länder	44
4.2 Datenrekrutierung	45
4.3 Präventionsmaßnahmen	47
4.3.1 Maßnahmen zur Tabakprävention	47
4.3.2 Sekundärprävention	48
4.4 Therapie	50
4.4.1 Chemotherapie.....	50
4.4.2 Bestrahlung	51
4.5 Analyse der Faktoren aus dem Bereich Gesundheitssystem	51
4.6 Analyse der sozialen und wirtschaftlichen Faktoren	55
4.7 Analyse der individuellen Faktoren.....	56
4.8 Analyse der Umweltfaktoren.....	57
5. ZUSAMMENFASSUNG	59
6. LITERATURVERZEICHNIS	61
7. ANHANG.....	73
7.1 Abbildungsverzeichnis.....	73
7.2 Tabellenverzeichnis.....	73
8. LEBENSLAUF	74
9. DANKSAGUNG.....	75

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BMI	Body-Mass-Index
BNE	Bruttonationaleinkommen
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomographie
DANTE	Detection and Screening of early lung cancer with novel imaging technology
DIRAC	Directory of Radiotherapy Centres
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGRF	Epidermal Growth Factor Receptor
ESCAPE	European Study of Cohorts for Air Pollution Effects
ESMO	European society for medical oncology
EU	Europäische Union
EUA	Europäische Umweltagentur
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
IAEA	International Atomic Energy Agency
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD 10-Code	International Statistical Classification of Diseases – Code
ITALUNG	Italian lung cancer screening trail
LDCT	Low dose computed tomography
LLP	Liverpool Lung Project
LUSI	Lung tumor screening and intervention trial
MILD	Multicentric Italian lung detection trial
MR	Mortalitätsrate

MW	Mittelwert
n.a.	nicht anwendbar
NELSON	Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial
NLST	National Lung Screening Trial
NSCLC	Non small cell lung cancer
OECD	Organisation for economic co-operation and development
PLCO	Prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trail
PLCO _{M2012}	Prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial risk model 2012
PPP US \$	Purchasing Power parity US \$
QALY	Quality Adjusted Life Year
SCLC	Small cell lung cancer
TCS	Tobacco Control Scale
TNM-Klassifikation	Tumor, Nodus und Metastasen- Klassifikation
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organization

I

1. Einleitung

1.1 Lungenkrebs in Deutschland und der Europäischen Union

Mit über 44.000 Todesfällen im Jahr 2019 stellt das Bronchialkarzinom unter den Krebsarten die häufigste Todesursache in Deutschland dar (Statistisches Bundesamt 2021). Die 5-Jahres-Überlebensrate der Erkrankung beträgt trotz Fortschritten in Diagnostik und Therapie in Deutschland nur ca. 15% für Männer und 20% für Frauen (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2017).

Seit 2011 werden jährlich von der European society for medical oncology, ESMO, geschätzte Krebsmortalitätsraten der Europäischen Union veröffentlicht. Auch im Jahr 2018 ist Lungenkrebs mit über 277.000 Toten die häufigste Krebs-Todesursache in der Europäischen Union. Während die Mortalitätsrate für Lungenkrebs seit 2012 bei den Männern um etwa 13% abnahm, ist bei den Frauen im gleichen Zeitraum ein Anstieg um etwa 5,8% zu verzeichnen. Bezogen auf die Krebssterberate der Frauen hat Lungenkrebs das Mammakarzinom fast überholt und stellt damit bei den Frauen die zweithäufigste onkologische Todesursache dar (Malvezzi et al. 2018). Da prognostisch die Mortalitätsrate von Brustkrebs in den meisten europäischen Ländern sinkt und zeitgleich die Rate von Lungenkrebs steigt, wird Lungenkrebs bis voraussichtlich 2030 auch bei den Frauen in der EU für die meisten Krebstodesfälle verantwortlich sein (Martín-Sánchez et al. 2018).

Die Überlebens- und Mortalitätsraten des Bronchialkarzinoms variieren innerhalb der europäischen Länder stark (Minicozzi et al. 2015). Diese Thematik wird anhand von Einflussfaktoren aus den Bereichen Gesundheitsmanagement, Umwelt, Wirtschaft und Individualverhalten in dieser Arbeit analysiert. Neben dem innereuropäischen Vergleich werden außerdem die Unterschiede zwischen den Geschlechtern herausgefiltert.

1.2 Risikofaktoren und Präventionsmaßnahmen

Rauchen bildet den größten Risikofaktor und steht mit über 85% aller Lungenkrebsfälle in Verbindung. Durch den Internisten Dr. Fritz Lickint erfolgte bereits 1935 der erste wissenschaftliche Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Rauchen und Lungenkrebs (Benusch et al. 1999). Gegenüber einem Nichtraucher hat ein Raucher ein 20-fach erhöhtes Risiko an Lungenkrebs zu erkranken.

Auch das Passivrauchen ist seit 2004 von der IARC, der International Agency for Research on Cancer, als krebserregend eingestuft und damit als Risikofaktor anerkannt (International Agency for Research on Cancer 2004). So verdoppelt sich zum Beispiel das Lungenkrebsrisiko für Personen, die am Arbeitsplatz über viele Jahre Passivrauch ausgesetzt sind (Stayner et al. 2007).

Als weitere wissenschaftlich nachgewiesene Risikofaktoren gelten unter anderem Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Radon und ionisierende Strahlung sowie partikuläre Luftverschmutzung und Dieselmotoremissionen. Die berufliche Exposition zu kanzerogenen Stoffen ist für ca. 9-15% aller Lungenkrebsfälle verantwortlich (Goeckenjan et al. 2010). Zahlreiche Studien bestätigen außerdem einen Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und Viren, wie den humanen Pappilomaviren (Klein et al. 2009; Zhai et al. 2015).

Betrachtet man die Präventionsmaßnahmen, muss zunächst zwischen Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention unterschieden werden.

Die Primärprävention hat zum Ziel, die Gesundheit zu erhalten und damit die Entstehung von Krankheiten wie Lungenkrebs a priori zu verhindern. Die wichtigste Maßnahme der Primärprävention im Kampf gegen Lungenkrebs stellt zweifelsfrei die Tabakkontrolle und Rauchprävention dar.

Bei der Sekundärprävention soll durch Frühdiagnostik und Behandlung die Krankheit erkannt und ein weiteres Fortschreiten verhindert werden. Übertragen auf Lungenkrebs, soll durch das Screening von Personen mit erhöhtem Risiko die Krankheit im Frühstadium erkannt werden. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit einer kurativen Therapie mit vollständiger Resektion und damit die Chance auf Heilung. Die Tatsache, dass das Bronchialkarzinom bei über 50% der Patienten erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt wird und die Überlebensrate überwiegend mit dem Krankheitsstadium korreliert, verdeutlicht das immense lebensrettende Potential eines Screeningmodells. In den 1980er Jahren wurden durch das National Cancer Institute in den USA drei randomisierte, kontrollierte Studien zur Frühdiagnostik durch Röntgenthoraxaufnahmen und Sputumdiagnostik finanziert (Fontana et al. 1986; Melamed et al. 1984; Muhm et al. 1983; Stitik und Tockman 1978). Da diese Studien keine signifikante Verbesserung der Mortalitätsrate ergaben, wurden fast 20 Jahre lang keine weiteren Studien auf diesem Gebiet durchgeführt (Fontana et al. 1986). Erst eine 1999 veröffentlichte Publikation, die erstmals Screening unter Einsatz von Computertomographie untersuchte, gab durch positive Ergebnisse den Anstoß für zahlreiche europäische Studien (Henschke et al. 1999). Hier sind unter anderem die LUSI-Studie aus Deutschland, die NELSON-Studie aus den Niederlanden und Belgien sowie drei Studien aus Italien (MILD, ITALUNG und DANTE) zu nennen (Becker et al. 2020; Infante et al. 2015; Paci et al. 2017; Pastorino et al. 2019; Ru Zhao et al. 2011).

Die Tertiärprävention zielt auf die Verringerung und Ausweitung bereits manifest gewordener Erkrankungen ab. Sie beinhaltet die Rezidivprophylaxe und die Prävention von Folgeerkrankungen. Studien belegen, dass Tabakentwöhnung nach Diagnosestellung den Therapieerfolg positiv beeinflusst. Obwohl Patienten mit Lungenkrebs häufig motiviert sind, das Rauchen einzustellen, rauchen ca. 30% der Patienten nach Diagnosestellung weiter (Cox et al. 2003). Ein Rauchstopp mehr als ein Monat präoperativ vor einer Pneumonektomie vermindert die Wahrscheinlichkeit pulmonaler Komplikationen wie Pneumonie und dem akuten Atemnotsyndrom, auch ARDS genannt (Theadom und Cropley 2006; Vaporciyan et al. 2002). Auch die Chemotherapie wird durch Tabakkonsum negativ beeinflusst. Eine Gewebehypoxie, welche bei Rauchern häufig aufgrund gesteigerter Kohlenmonoxid-Konzentrationen auftritt, vermindert die Wirkung der Chemotherapie (Dresler 2003). Die Datenlage bezüglich des Rauchens während Radiotherapie ist in der Literatur widersprüchlich. Älteren Studien zufolge treten bei Rauchern vermehrt Infektionen wie Strahlenpneumonitis auf (Monson et al. 1998; Sarihan et al. 2005). Eine groß angelegte Studie mit 1248 Patienten aus dem Jahr 2018 konnte diesen Zusammenhang nicht bestätigen (Laucis et al. 2018). Unabhängig davon wird durch eine Tabakentwöhnung nach Diagnosestellung die Überlebensrate verbessert und sollte deshalb stark gefördert werden (Kono 2017; Roberts und Lewis).

1.3 Diagnostik

Etwa 90% der Patienten mit Lungenkarzinom zeigen initial unspezifische Symptome. Ungefähr 30% der Symptome werden dabei durch den Primärtumor verursacht. Diese umfassen vor allem Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen und Hämoptysen. Bei weiteren 30% der Patienten treten systemische Symptome wie Gewichtsverlust, Schwächegefühl und Fieber auf. Spezifische Symptome, die bedingt durch den Ort von manifesten Metastasen auftreten, bilden das letzte Drittel der Symptome.

Oft kommt es zu mehrwöchigen oder sogar mehrmonatigen Verzögerungen bis zur Stellung der Diagnose. Diese Verzögerungen entstehen zum einen durch verspätete Vorstellung der Patienten beim Hausarzt und zum anderen durch verzögerte Überweisung an einen Spezialisten (Koyi et al. 2002). Bedingt durch fehlende Spezifität der Symptome und aufgrund der genannten Verzögerungen erfolgt die Diagnosestellung oft erst im fortgeschrittenen Stadium. Innerhalb von 2 Monaten nach Auftreten erster Symptome sollte eine Diagnosestellung erfolgen. Im Anschluss wird der Behandlungsbeginn innerhalb von 6 Wochen nach erfolgter Diagnose angestrebt (Spiro et al. 2007).

Folgende Untersuchungen sind in der Basisdiagnostik enthalten:

- Anamnese, klinische Untersuchung
- Laboruntersuchungen (Blutbild inkl. Leber und Nierenparameter, Gerinnungswerte und Elektrolyte)
- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen (initiales Bildgebendes Verfahren)
- Spiral-CT-Thorax (Kontrastmittel in portalvenöser Phase)
- Bronchoskopie
- Sonografie des Abdomens

Die Diagnosesicherung muss mikroskopisch-morphologisch, d.h. mittels bioptischer Methoden erfolgen. Eine Differenzierung zwischen dem kleinzelligen (SCLC) und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) ist in Bezug auf Therapiemöglichkeiten und Prognoseeinschätzung von großer Bedeutung (Goeckenjan et al. 2010). Während das SCLC in nur etwa 13-15% der Fälle auftritt, macht das NSCLC einen Anteil von ca. 85% aus (Alvarado-Luna und Morales-Espinosa 2016).

Die Stadieneinteilung des NSCLC erfolgt seit dem 01.01.2017 nach der TNM-Klassifikation der IASLC (Tabelle 3) und der Stadieneinteilung der UICC in 8. Auflage (Tabelle 1 und 2). Die Einteilung dient einerseits zur Einschätzung der Prognose und andererseits zur korrekten Planung der Therapie.

Tabelle 1: Klassifikation der Tumorstadien der UICC 8

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a/b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a/b	N2	M0
	T2 a/b	N2	M0
	T3	N1/2	M0
	T4	N0/1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	jedes T	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b

Tabelle 2: Klassifikation der Tumorstadien SCLC der UICC 8

Stadien der Veterans Administration Lung Study	Zuordnung zur TNM Klassifikation
Very Limited Disease	T1-2 N0-1
Limited Disease	T3-4 und / oder N2-3
Extensive Disease	M1

Tabelle 3: TNM Stadien nach IASLC vom 01.01.2017

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	• Carcinoma in situ
	T1	• größter Durchmesser < 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a(mi)	• Minimal invasives Adenokarzinom
	T1a	• größter Durchmesser < oder = 1cm
	T1b	• größter Durchmesser > 1 oder < oder = 2 cm
	T1c	• größter Durchmesser > 2 oder < oder = 3 cm
	T2	• größter Durchmesser > 3 aber < oder = 5 cm oder
		• Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina
		• Infiltration der viszeralen Pleura oder
		• tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	• größter Durchmesser > 3 < oder = 4 cm
	T2b	• größter Durchmesser > 4 < oder = 5 cm
	T3	• größter Durchmesser > 5 aber < oder = 7 cm
		• Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard
		• zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	• größter Durchmesser > 7cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina
		• zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)	N0	• keine Lymphknotenmetastasen
	N1	• Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	• Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	• Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	• keine Fernmetastasen
	M1	• Fernmetastasen
	M1a	• separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen
		• Pleura mit knotigem Befall
		• maligner Pleuraerguss
		• maligner Perikarderguss
	M1b	• isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
	M1c	• mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

1.4 Therapie und Prognose

Bei Betrachtung der Therapie muss zwischen dem kleinzelligen (SCLC) und dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) unterschieden werden.

Bei der Therapie des NSCLC sollte nach Möglichkeit immer eine Resektion des Tumors erfolgen. Standardtherapie ist hier die Lobektomie, da sich eine alleinige Segmentresektion oder Keilresektion des Tumors durch erhöhte Rezidivraten als nachteilig herausgestellt hat (Postmus et al. 2017). Für ein exaktes Tumor-Staging ist bei allen operierten Patienten eine systematische Lymphknotendissektion erforderlich. Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion sollten Patienten im Stadium II bzw. IIIA1/IIIA2 in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Eine zusätzliche adjuvante Strahlentherapie liefert im Stadium I und II bei R0-Resektion keine Vorteile für den Patienten.

Ist der Tumor nicht resezierbar, ist eine Chemotherapie mit simultaner Radiatio die Therapie der Wahl. Bei der Chemotherapie kommen in den meisten Fällen Cisplatin und Cisplatin als Basismedikamente zum Einsatz. Neuere medikamentöse Therapieansätze beruhen auf Antikörpern und stimulieren die körpereigene Krebsabwehr. Nach erfolgter Diagnosestellung sollte der Patient auf eine Mutation des Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor (EGF-Rezeptors) untersucht werden. Ist die Mutation nachgewiesen, besteht die Möglichkeit der medikamentösen Therapie durch sogenannte EGFR-Tyrosinkinase-Hemmer wie Afatinib und Erlotinib. Diese zielgerichteten Medikamente verlängern, verglichen mit der Chemotherapie, die Überlebensrate und gehen außerdem mit geringeren Nebenwirkungen einher (Rosell et al. 2012; Schuler et al. 2016). Laut den Veröffentlichungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) ist die relative Überlebensrate insgesamt für beide Geschlechter ähnlich, mit 13% für Männer und 14% für Frauen. Wird der NSCLC in einem frühen Stadium erkannt und der Tumor vollständig reseziert, verbessert sich die 5-Jahres Überlebensrate maßgeblich auf 72 % im Stadium IA, 59,8 % im Stadium IB, 45% im Stadium IIIA und 38,7% im Stadium IIIB (Pfannschmidt et al. 2006).

Das kleinzellige Bronchialkarzinom zeichnet sich durch eine hohe Proliferationsrate und eine rasche Wachstumsprogredienz aus. Es ist deshalb gut für eine initiale Therapie mittels Radiatio und Chemotherapie geeignet. Diese Attribute erklären aber auch die ausgeprägte Dissemination und die hohe Rezidivrate des Tumors. Es wird eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels empfohlen, da diese das Auftreten von Hirnmetastasen reduziert und die 5-Jahres-Überlebensrate verbessert.

Nur 5% der betroffenen Patienten befinden sich bei Erstdiagnose im Stadium 1 der Erkrankung.

In diesem Stadium ist eine Resektion durch Lobektomie in Erwägung zu ziehen. Anschließend folgt eine Chemotherapie mit adjuvanter Schädelbestrahlung. Ist das kleinzellige Bronchialkarzinom inoperabel, erfolgt die Therapie mittels simultaner Strahlenchemotherapie.

Bei 60-70% der Patienten wird der SCLC im fortgeschrittenem Stadium 4 diagnostiziert. In diesem Stadium empfiehlt sich eine palliative Behandlung durch Chemotherapie. Nur 5% dieser Patienten sind 2 Jahre nach Diagnosestellung am Leben (Alvarado-Luna und Morales-Espinosa 2016).

1.5 Ziel und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, mit Hilfe statistischer Analysen Einflussfaktoren auf die Mortalitätsraten bei Lungenkrebs zu identifizieren und mögliche Zusammenhänge aufzuzeigen. Dabei findet sowohl ein Vergleich zwischen den einzelnen EU-Ländern als auch zwischen den Geschlechtern statt. Die untersuchten Einflussfaktoren stammen aus den Bereichen Gesundheitsmanagement, Umwelt, Wirtschaft und Individualverhalten.

Durch einen Vergleich von Präventionsmaßnahmen und Therapien der einzelnen Länder sollen diesbezüglich länderspezifische Unterschiede aufgedeckt werden. Durch eine Gegenüberstellung dieser mit den Mortalitätsraten der entsprechenden Länder kann einerseits das Potential einzelner Präventionsmaßnahmen verdeutlicht und andererseits eine Bewertung der Therapiemöglichkeiten erfolgen.

Zusammenfassend lassen sich folgende Fragestellungen formulieren:

- Korrelieren die länderspezifischen Mortalitätsraten mit den ausgewählten Faktoren? Welche Faktoren haben dabei den größten Einfluss auf die Mortalitätsrate? Existieren geschlechtsspezifische Unterschiede?
- Zeigen unterschiedliche Präventionsmaßnahmen und Therapiemöglichkeiten einen Einfluss auf die Mortalitätsrate der Länder? Können daraus Empfehlungen bezüglich Prävention und Therapie abgeleitet werden?

2. Material und Methoden.

2.1 Datenquellen

2.1.1 Gesundheits- und Risikofaktoren

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten stammen überwiegend aus der WHO Datenbank „Health for all“ (http://data.euro.who.int/hfadb/shell_en.html). Die Einteilung der Krankheiten in der Datenbank erfolgt durch das weltweit anerkannte Klassifikationssystem für Diagnosen, dem ICD10-Code. In diesem ist C34 als bösartige Neubildungen der Bronchien und der Lunge definiert. Die extrahierten Daten zur statistischen Analyse beschränken sich auf die 28 Länder der Europäischen Union in den Jahren 2010-2014.

Für die statistischen Analysen wurden 39 Faktoren aus den 4 Bereichen Gesundheitssystem, soziale und wirtschaftliche Faktoren, individuelles Verhalten und Umweltfaktoren exportiert. Dadurch liegt das Augenmerk dieser Arbeit nicht allein auf den üblichen medizinischen Risikofaktoren, sondern beurteilt auch wirtschaftliche und soziale Rahmenbedingungen und Lebensverhältnisse der einzelnen Länder wie z.B. Bruttonationaleinkommen, Arbeitslosenquote oder Alkoholkonsum. Eingeschlossen wurden alle Faktoren, die die Entstehung und damit die Mortalitätsrate von Lungenkrebs beeinflussen könnten. Für 11 Faktoren (Tabelle 16) lagen in den entsprechenden Jahren keine ausreichenden Daten vor. Alle 28 verbleibenden Variablen sind quantitativ. Im Einzelnen handelt es sich um:

Faktoren bzgl. des Gesundheitssystems und krankheitsbezogene Faktoren:

- Krankenhäuser pro 100.000 Einwohner
- Ärzte pro 100.000 Einwohner
- Medizinische Grundversorgungseinheiten pro 100.000 Einwohner
- Gesundheitsausgaben in % des BIP
- Gesundheitsausgaben pro Kopf, PPP US-Dollar
- Gesundheitsausgaben im Öffentlichtsektor in % der gesamten Gesundheitsausgaben
- Arzneimittelausgaben pro Kopf, PPP US-Dollar
- Anzahl der Neuerkrankungen an Lungenkrebs
- Inzidenz von Bronchialkarzinom pro 100.000, Männer
- Inzidenz von Bronchialkarzinom pro 100.000, Frauen

Soziale und wirtschaftliche Faktoren:

- Durchschnittliche Bevölkerungsdichte pro km²
- Arbeitslosenquote in %
- Bruttonationaleinkommen pro Kopf in US-Dollar
- GINI Koeffizient

Individuelle Faktoren:

- Regelmäßige tägliche Raucher, ab dem 15. Lebensjahr in %
- Altersstandardisierte Prävalenz von Übergewicht, ab dem 18. Lebensjahr in %
- Alkoholkonsum in Liter pro Kopf, ab dem 15. Lebensjahr
- Prozentwert der täglichen Raucher in der Bevölkerung, ab dem 15. Lebensjahr, Männer
- Prozentwert der täglichen Raucher in der Bevölkerung, ab dem 15. Lebensjahr, Frauen
- Altersstandardisierte Prävalenz von Rauchern in %, ab dem 15. Lebensjahr
- Altersstandardisierte Prävalenz von Rauchern in %, ab dem 15. Lebensjahr, Männer
- Altersstandardisierte Prävalenz von Rauchern in %, ab dem 15. Lebensjahr, Frauen
- Jährliche pro Kopf konsumierte Zigarettenanzahl
- Private Haushaltsausgaben für Gesundheit in % der gesamten Gesundheitsausgaben

Umwelt:

- Durchschnittliche Gesamtjahreskonzentration von Schwefeldioxid in µg/m³ in der Hauptstadt
- Durchschnittliche Gesamtjahreskonzentration von Feinstaub < 10 µg in µg/m³ in der Hauptstadt
- Durchschnittliche Gesamtjahreskonzentration von Stickstoffdioxid in µg/m³ in der Hauptstadt
- Durchschnittliche Gesamtjahreskonzentration von Ozon in µg/m³ in der Hauptstadt

2.1.2 Präventionsmaßnahmen

Auch wenn die Ätiologie des Bronchialkarzinoms multifaktoriell ist, stellt das Rauchen den Risikofaktor mit der größten Gewichtung dar. Deshalb wurde das Augenmerk bezüglich der Präventionsmaßnahmen auf die Tabakprävention und die Tabakkontrolle in den EU-Ländern gerichtet. Die Tabakprävention beinhaltet allerdings zahlreiche und vielschichtige Teilbereiche. Sie reicht unter anderem von Information und Aufklärung an Schulen über Beratung zu dargebotenen Hilfestellungen zur Tabakentwöhnung in Arztpraxen und Krankenhäusern bis hin zu gesetzlichen Vorgaben wie Tabaksteuer, Werbeverbote und Rauchverbote. Dadurch wird eine systematische und zahlenmäßige Bewertung der Maßnahmen deutlich erschwert.

Um die Präventionsmaßnahmen innerhalb der EU besser vergleichen zu können, wurden daher Daten einer bereits bestehenden Skala zur Eindämmung des Tabakkonsums, der Tobacco Control Scale, kurz TCS, in die statistische Analyse aufgenommen.

Die TCS wurde von der Association of European Cancer Leagues erstmals 2006 veröffentlicht. In einem Punktesystem mit maximal 100 Punkten (Abbildung 1) werden darin 35 Europäische Länder bezüglich ihrer Aktivitäten zur Tabakkontrolle und Rauchprävention bewertet. Die Punktevergabe erfolgt in den sechs Bereichen Zigarettenpreis, rauchfreie Umgebung, Ausgaben für Kampagnen, Werbeverbote, Warnhinweise und Tabakentwöhnung. (Joossens und Raw 2017) Durch diese Quantifizierung wurde die Integration der Präventionsmaßnahmen in die statistische Analyse möglich. Der Indikator wurde in den Jahren 2007, 2010, 2013 und 2016 aktualisiert. Um den ausgewählten Zeitraum 2010-2014 zu erfassen, wurden die fehlenden Werte der Jahre 2011, 2012, 2014 mittels einer Polynomfunktion zweiten Grades geschätzt und konnten dadurch in die statistischen Analysen miteinbezogen werden.

TABAK-KONTROLLSKALA

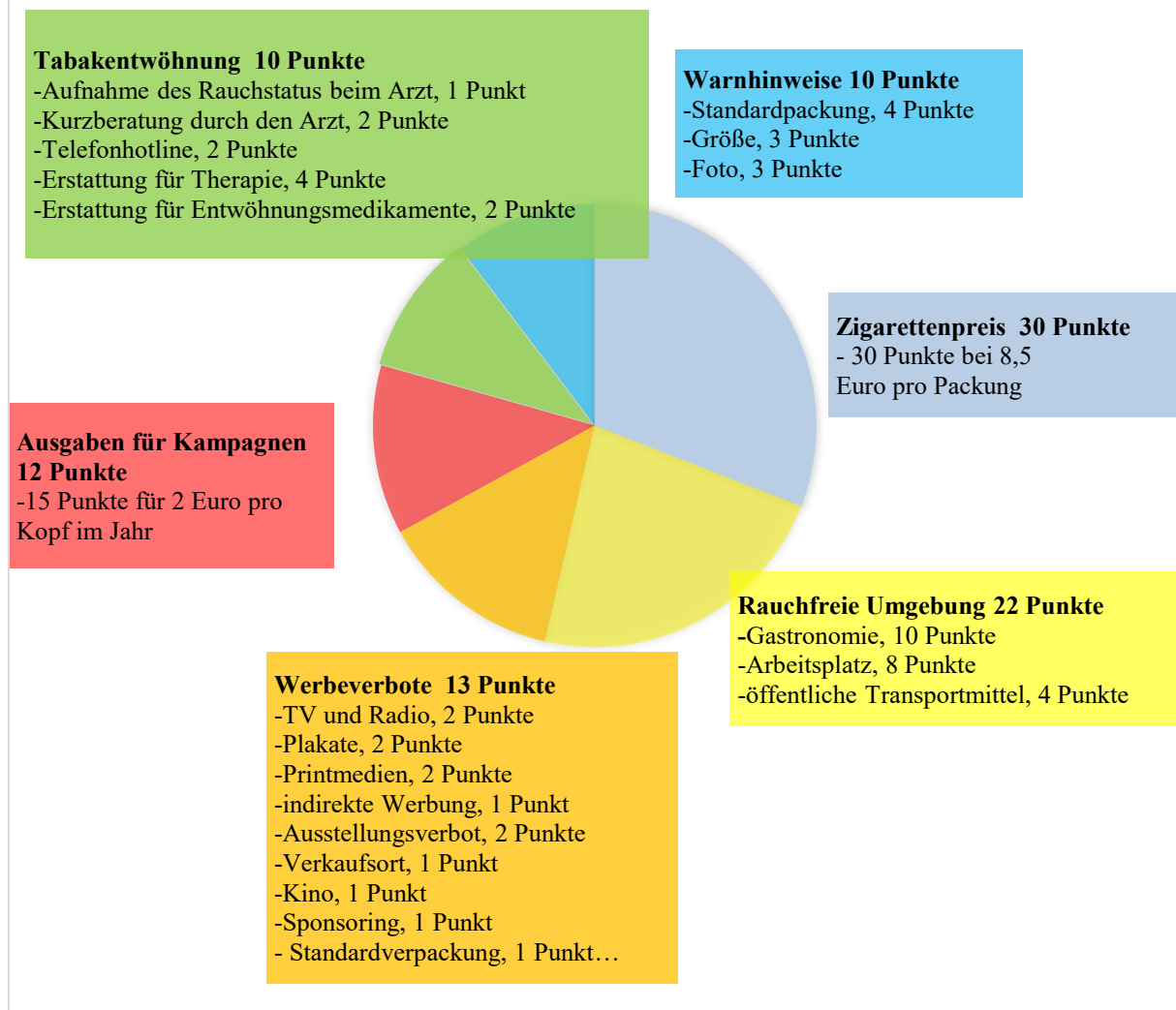


Abbildung 1 : Zusammensetzung der Tabak-Kontrollskala

Quelle: eigene Darstellung

Die Frage, ob ein Screening von Hochrisikopatienten sinnvoll und empfehlenswert ist, steht schon seit Jahren im Mittelpunkt der Sekundärprävention bei Lungenkrebs. Das Ziel ist eine frühzeitige Erkennung von bösartigen Veränderungen in der Lunge mittels Low-Dose Computertomographie. Die Diagnosestellung im Frühstadium des Bronchialkarzinoms erhöht die Chance auf eine kurative Therapie durch Resektion und soll zu einer Reduzierung der Mortalitätsrate führen.

Eine Experten-Gruppe aus 8 europäischen Ländern veröffentlichte 2017 eine Empfehlung zur europaweiten Planung und baldmöglicher Einführung von Low-Dose CT Screening Programmen (Oudkerk et al. 2017).

Die Autoren sind Experten auf dem Gebiet Lungenkrebs und Mitglieder der EU Lung cancer CT Screening Implementation Group (EU-LSIG). Die Empfehlungen basieren auf den Erkenntnissen aus 7 klinischen Pilotstudien innerhalb Europas und den Ergebnissen des US National Lung Cancer Screening Trial (NLST). Die Empfehlungen werden im Ergebnissteil beschrieben.

2.1.3 Therapie

Um die Gründe für die stark unterschiedlichen Mortalitätsraten bei Lungenkrebs besser identifizieren zu können, wurden im nächsten Schritt die Therapiemaßnahmen recherchiert und verglichen. Die Voraussetzungen, um eine leitliniengetreue Therapie zu gewährleisten, wurden teilweise bereits durch die ausgewählten Faktoren der WHO-Datenbank wie Ärzteanzahl, Anzahl der Krankenhäuser und Anzahl der medizinischen Grundversorgungseinrichtungen pro 100.000 Einwohnern berücksichtigt.

Die gegenwärtigen medikamentösen Therapien von Lungenkrebs können in chemotherapeutische und neue, auf Antikörper basierende Krebsmedikamente unterteilt werden.

Die Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) hat 2016 eine Studie über die Verfügbarkeit, Zugänglichkeit und Auslagekosten antineoplastischer Medikamente in Europa veröffentlicht. Die Erkenntnisse aus dieser Studie werden im Ergebnissteil beschrieben (Cherny et al. 2016).

Neben operativer und medikamentöser Therapie erfolgen abhängig vom Stadium der Krankheit häufig postoperative oder definitive Strahlentherapie. Da Krebsdiagnosen jährlich steigen und geschätzt jeder zweite Krebspatient eine Radiotherapie benötigt, entstehen in Kliniken und Bestrahlungscentren Engpässe mit Wartezeiten.

2013 wurde von Rosenblatt et al. eine Studie zum Thema Kapazität von Radiotherapie in den Ländern Europas veröffentlicht (Rosenblatt et al. 2013). Deren Hauptdatenquelle ist das DIRAC (Directory of Radiotherapy Centres), das weltweit umfassendste Register für strahlentherapeutische Ressourcen. Dieses wurde 1959 von der International Atomic Energy Agency (IAEA) gegründet und wird fortwährend durch Mitglieder der IAEA und WHO online aktualisiert.

In dieser Studie wurde ein länderspezifischer Versorgungsgrad durch einen Prozentwert ermittelt.

Der Fokus der Studie wurde auf Teletherapie- und Brachytherapie-Maschinen gelegt. Um den Bedarf an Radiotherapie-Geräten in den einzelnen Ländern zu ermitteln, wurden folgende Indikatoren erfasst und geschätzt. Die Anzahl der vorhandenen Radiotherapie-Geräte wurde im Juli 2012 aus DIRAC extrahiert. Anhand der Krebsinzidenz von 2008 wurde die Anzahl der Krebspatienten in den 33 Ländern

errechnet. Dieses Ergebnis wurde mit einem Wert von 62,5 % multipliziert, um eine länderspezifische Anzahl an Krebspatienten zu ermitteln, die eine Bestrahlung benötigen. Die 62,5 % ergeben sich aus der Schätzung, dass 50% (0,5) aller Krebspatienten bestrahlt werden und bei 25% (0,25) dieser bestrahlten Patienten eine Nachbestrahlung notwendig ist.

$$0,5 + (0,25 \times 0,5) = 0,625 = 62,5\%$$

Pro Bestrahlungsgerät wurde eine mögliche Behandlung von 450 Patienten jährlich veranschlagt. Diese Schätzung von jährlich 450 Patienten pro Gerät stammt aus dem QUARTS ESTRO Projekt (Slotman et al. 2005). Anhand dieser vier Werte wurde ein Prozentwert als Maßstab für die Deckung an radiotherapeutischen Maßnahmen entwickelt. Ein positiver Wert von 20% bedeutet, dass 20% der Krebspatienten, die eine Bestrahlungstherapie benötigen, keinen Zugang dazu bekommen. Im Umkehrschluss bedeutet ein negativer Prozentwert eine Überversorgung von strahlentherapeutischen Geräten im jeweiligen Land. Die Prozentwerte wurden in die statistische Analyse integriert.

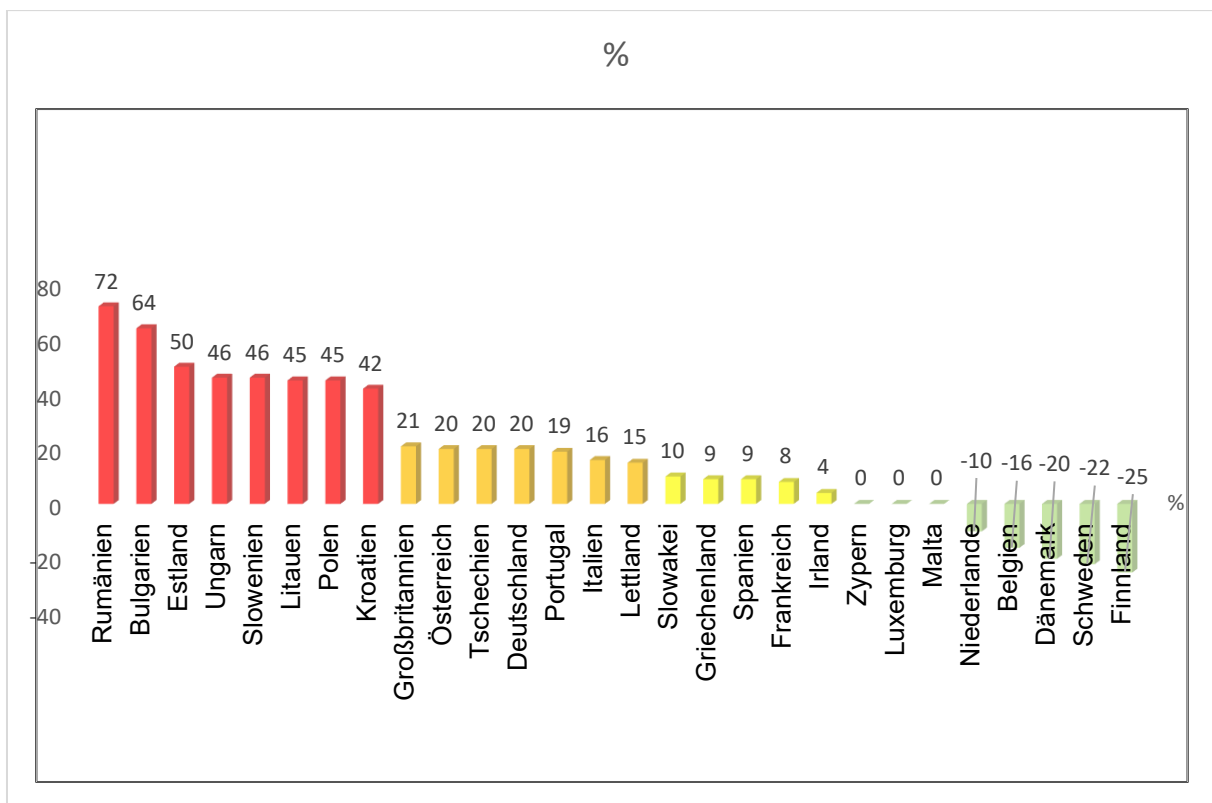


Abbildung 2: Versorgungsgrad an radiotherapeutischen Maßnahmen in %

Quelle: Eigene Darstellung in Annäherung an (Rosenblatt et al. 2013)

2.2 Statistische Methoden und Auswertungen

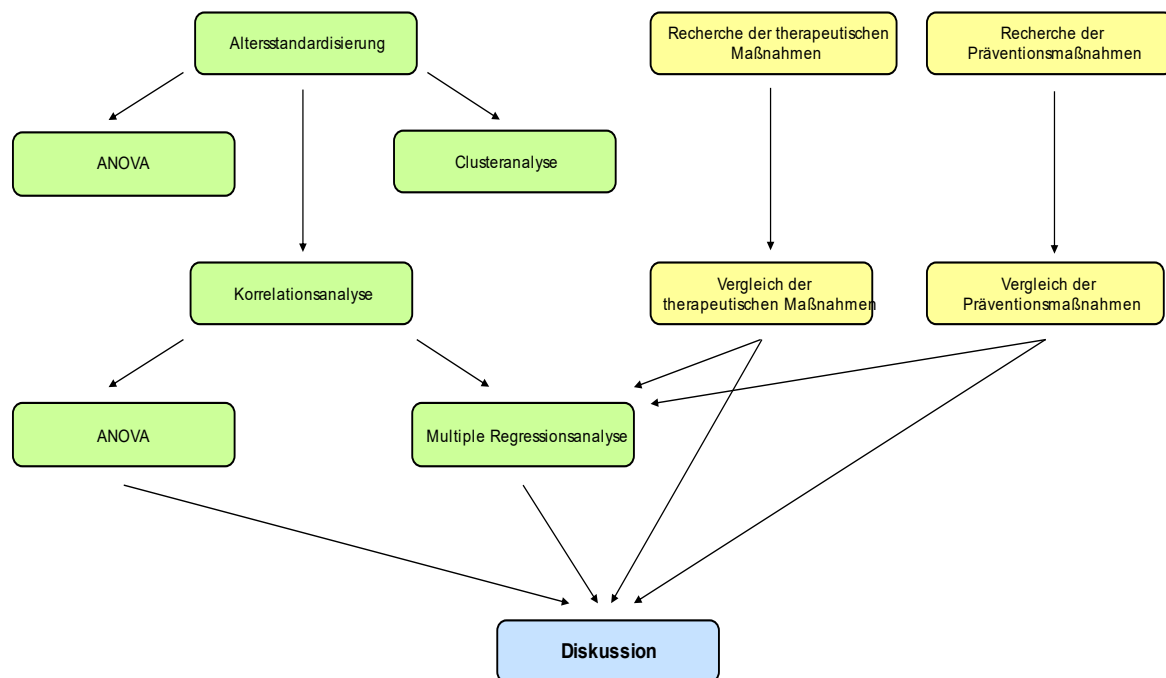


Abbildung 3: Verlauf der Arbeit

Alle Daten wurden zur weiteren Analyse in das Statistikprogramm SAS, Release 9.3, importiert und damit ausgewertet. Da anzunehmen ist, dass die Einflussvariablen bei Männern und Frauen in unterschiedlicher Weise interagieren und die Mortalität beeinflussen, wurden alle statistischen Analysen für Männer und Frauen getrennt durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Der Verlauf der Arbeit ist in Abbildung 3 dargestellt.

2.2.1 Mortalitätsraten und Altersadjustierung

Zu Beginn wurden die Todesfälle der EU-Länder an Lungenkrebs der Jahre 2010-2014 aus der WHO-Datenbank extrahiert.

Um eine direkte Vergleichbarkeit der Mortalitätsraten in den Ländern zu gewährleisten, wurde eine Altersadjustierung durchgeführt. Bei dieser Berechnung wurden 6 Altersklassen festgelegt: 0-1, 2-14, 15-24, 25-49, 50-69 und 70+. Als Standardpopulation wurde Deutschland herangezogen.

Die Addition der neu errechneten adjustierten Anzahl an Todesfällen in den entsprechenden Altersgruppen lieferte schließlich die altersstandardisierte Mortalitätsrate. Es wurde also die Frage beantwortet, wie sich die Mortalitätsraten in der EU unterscheiden würden, wenn alle Länder eine Altersstruktur wie Deutschland hätten.

2.2.2 Korrelationsanalyse

Um einen Zusammenhang zwischen den ätiologischen Faktoren und den Mortalitätsraten zu erkennen, wurden im nächsten Schritt Korrelationskoeffizienten nach Pearson ermittelt. Diese nehmen Werte zwischen 1 und -1 an. Besteht kein linearer Zusammenhang, liegt der Wert bei 0. Damit konnte ermittelt werden, für welche Faktoren eine genauere Betrachtung und weitere Analysen sinnvoll scheinen. Der Korrelationskoeffizient r wird wie folgt berechnet:

$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}}$$

$$= \frac{\sum x_i y_i - n \bar{x} \bar{y}}{\sqrt{(\sum x_i^2 - n \bar{x}^2) (\sum y_i^2 - n \bar{y}^2)}}$$

x_i, y_i = Werte der beiden Variablen x und y

$\bar{x}, \bar{y}$ = Mittelwerte der beiden Variablen x und y

n = Stichprobengröße

Mittels eines t-Tests kann überprüft werden, ob ein empirisch ermittelter Zusammenhang statistisch signifikant verschieden von 0 ist. Mit den dadurch identifizierten signifikanten Faktoren wurden weitere Regressions- und Varianzanalysen durchgeführt. Aber die Korrelation der Faktoren mit der Mortalitätsrate darf nicht mit Kausalität gleichgesetzt werden.

2.2.3 Cluster- und Varianzanalyse

Mit einer 2-faktoriellen ANOVA (Analysis of Variance; Varianzanalyse) wurden die Mortalitätsraten zwischen den Ländern einerseits und zwischen den Jahren andererseits verglichen.

Ein direkter Vergleich zwischen den einzelnen Ländern ist jedoch nicht ausreichend, da sich die Länder bezüglich vieler der in Abschnitt 2.1.1 erwähnten Faktoren unterscheiden. Um deren Einfluss auf die Mortalitätsraten zu untersuchen, erschien es sinnvoll, die Länder bezüglich dieser Faktoren zu vergleichen. Da jedoch ein Vergleich zwischen 28 EU-Ländern nicht praktikabel erschien, wurde vorab eine Clusteranalyse durchgeführt. Die Clusteranalyse dient zum Auffinden von Gruppenstrukturen in Datensätzen. Die in dieser Arbeit verwendete Methode wird als centroid-hierarchische Clusteranalyse bezeichnet. Mit dieser Analyse wurden EU-Länder mit ähnlichen Mortalitätsraten identifiziert und in Gruppen, sogenannten Clustern, zusammengefasst. Alle Länder wurden nach einem Distanzmaß sukzessive zu Clustern gruppiert, bis alle Länder in einem einzigen Cluster zu finden waren. Als Fusionierungsalgorithmus wurde die Centroid-Methode gewählt.

Die Visualisierung erfolgte mithilfe eines Dendrogramms (siehe Abbildung 6). Auf der y-Achse wurden die 28 Länder dargestellt. Die Distanz der Cluster-Centroiden wurden auf der x-Achse eingetragen. Bei welchem Distanzniveau die Gruppenfusion stoppt, wurde mit $R^2 \geq 0,80$ festgelegt. Dabei ist R^2 das Bestimmtheitsmaß der Clusteranalyse. Falls durch die Clusteranalyse nur eine Klasse zustande kommt, nimmt R^2 den Wert 0 an. $R^2 = 1$ bedeutet, dass es ebenso viele Klassen wie Objekte (z. B. EU-Länder) gibt.

Die so erhaltenen Cluster wurden dann mit einer 1-faktoriellen ANOVA bezüglich der ätiologischen Faktoren, die sich bei der Korrelationsanalyse als signifikant erwiesen haben, verglichen. Falls das Ergebnis dieses globalen Tests signifikant war ($p < 0,05$), wurden mit Hilfe des Scheffé-Tests die Cluster paarweise miteinander verglichen. Dieser Post-Hoc-Test diente zur Bestimmung von signifikanten Unterschieden zwischen Gruppenmittelwerten. Er gewährleistet, dass – auch bei mehrfachem Testen – das Signifikanzniveau eingehalten wird.

2.2.4 Multiple Regressionsanalyse

Mit einer multiplen, linearen Regressionsanalyse wurde der Einfluss aller Variablen, die sich bei den oben beschriebenen ANOVAs als signifikant erwiesen haben, simultan untersucht. Die Wahl der Variablen für das finale Modell erfolgte mittels einer schrittweisen Selektion.

Mit der schrittweisen Regression wird das Zusammenwirken mehrerer unabhängigen Variablen (Faktoren) auf eine abhängige Variable (Mortalitätsrate) und ihre Abhängigkeitsstruktur untersucht. Das Gütemaß der Regression ist das Bestimmtheitsmaß R^2 . (Weiß 2019)

R^2 gibt an, wie gut die unabhängigen Faktoren dazu geeignet sind, die Schwankung (Varianz) der Mortalitätsrate zu erklären. Das R^2 liegt immer zwischen 0 (unbrauchbares Modell) und 1 (perfekte Modellanpassung).

$$R^2 = \frac{\text{erklärte Varianz}}{\text{Gesamtvarianz}}$$

Das Regressionsmodell wird nacheinander, also schrittweise um eine unabhängige Variable mehr erweitert, und zwar jene Variable, die das R^2 am meisten vergrößert und damit das statistische Modell am meisten verbessert – und zwar so lange, bis sich keine Variable mehr findet, die (zusammen mit den anderen Variablen im Modell) mit der Zielgröße signifikant assoziiert ist.

In der WHO-Datenbank existieren nicht für alle ausgewählten Faktoren in den jeweiligen Jahren Werte. Um die Faktoren trotzdem in der Regressionsanalyse zu berücksichtigen, wurde als Missing-Data-Verfahren die sogenannte multiple Imputation durchgeführt. In diesem Verfahren werden für einen fehlenden Wert nicht nur ein Schätzwert, sondern multiple, also mehrere Werte ermittelt. Da bei diesem Verfahren alle möglichen Variablen in die Berechnung einfließen und mehrere Schätzwerte mit einbezogen werden ist der Informationsverlust äußerst gering. (van Ginkel et al. 2020)

3. Ergebnisse

3.1 Altersadjustierte Mortalitätsraten

Tabelle 4 zeigt die EU-Länder nach absteigender Mortalitätsrate pro 10.000 Einwohner sortiert. Aufgeführt ist der Mittelwert der Mortalitätsrate aus den Jahren 2010-2014 nach Altersadjustierung.

Tabelle 4: Mittelwerte der Mortalitätsraten (MR-Raten) von Männern und Frauen

Rang und Land	MR-Rate pro 10.000, Männer	Rang und Land	MR-Rate pro 10.000, Frauen
1. Ungarn	14,37	1. Dänemark	7,70
2. Polen	11,75	2. Ungarn	6,31
3. Kroatien	11,45	3. Großbritannien	6,20
4. Griechenland	11,38	4. Niederlande	5,65
5. Estland	10,84	5. Irland	5,55
6. Lettland	10,66	6. Schweden	4,23
7. Belgien	10,18	7. Polen	3,89
8. Litauen	10,00	8. Belgien	3,69
9. Niederlande	9,51	9. Tschechien	3,66
10. Rumänien	9,41	10. Slowenien	3,61
11. Tschechien	9,35	11. Deutschland	3,53
12. Slowakei	9,29	12. Luxemburg	3,44
13. Slowenien	9,03	13. Österreich	3,43
14. Spanien	9,02	14. Kroatien	3,35
15. Italien	8,68	15. Finnland	2,85
16. Bulgarien	8,52	16. Italien	2,89
17. Frankreich	8,40	17. Frankreich	2,77
18. Dänemark	8,31	18. Griechenland	2,59
19. Luxemburg	7,85	19. Slowakei	2,51
20. Malta	7,82	20. Estland	2,39
21. Irland	7,65	21. Rumänien	2,28
22. Großbritannien	7,56	22. Malta	1,92
23. Deutschland	7,41	23. Spanien	1,83
24. Österreich	6,61	24. Bulgarien	1,82
25. Portugal	6,46	25. Lettland	1,79
26. Finnland	6,32	26. Portugal	1,60
27. Zypern	6,15	27. Litauen	1,52
28. Schweden	4,46	28. Zypern	1,44

Mit etwa 14 Toten pro 10.000 Einwohnern jährlich steht Ungarn bei den Männern an der Spitze der Tabelle. Die zweithöchste Mortalitätsrate ist in Polen, dicht gefolgt von Kroatien und Griechenland, zu finden. In Schweden ist mit weniger als 5 Todesfällen die niedrigste Mortalitätsrate zu erkennen.

Bei den Frauen hat Dänemark mit weniger als 8 Todesfällen pro 10.000 Einwohnern die höchste Mortalitätsrate. Ungarn und Großbritannien stehen auf dem zweiten und dritten Rang. Zypern hat mit weniger als 2 Todesfällen pro 10.000 Einwohnern die geringste Mortalitätsrate bei den Frauen.

Um die Geschlechter bezüglich Mortalitätsraten in den EU-Ländern zu vergleichen, wurde ein t-Test durchgeführt. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ($p < 0,0001$). Die mittlere Mortalitätsrate pro 10.000 Einwohner ist bei den Männern in allen EU-Ländern höher als bei den Frauen. In Schweden ist die höchste Annäherung der Anzahl an Todesfällen zwischen Männern (MW 4,46) und Frauen (MW 4,23) zu beobachten.

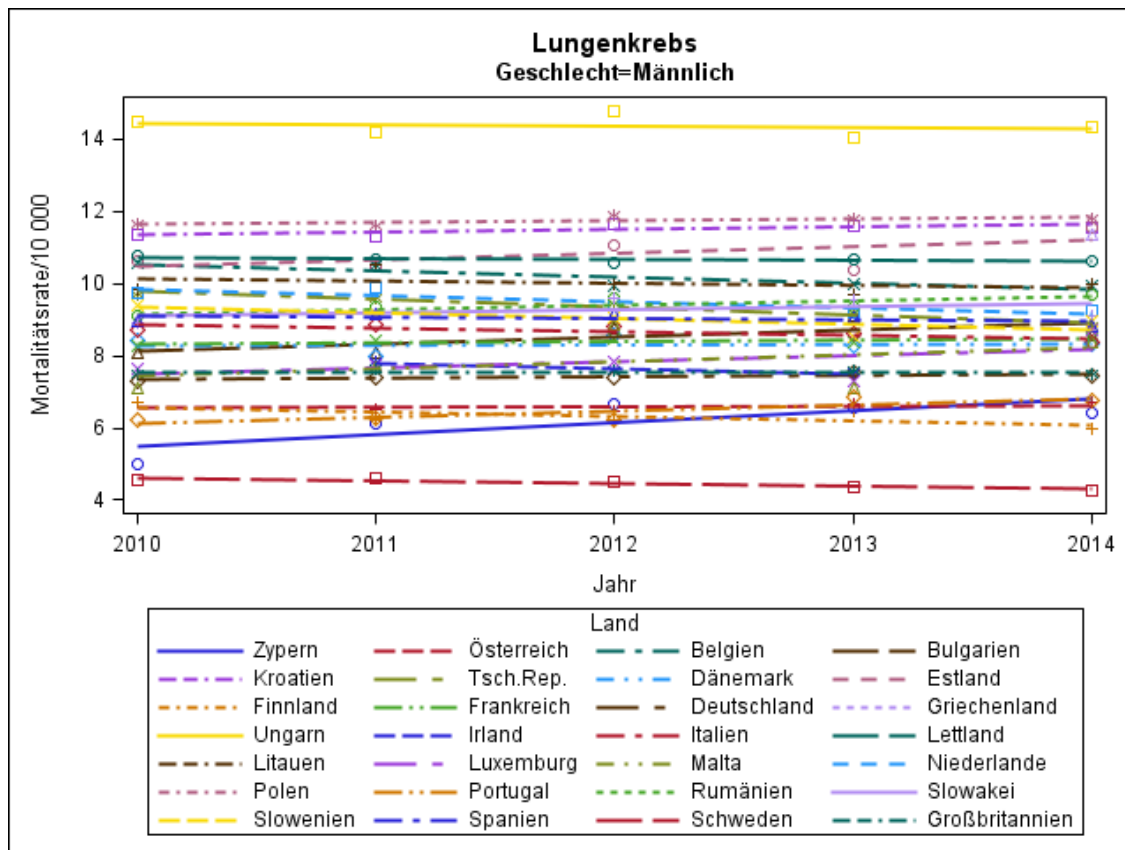


Abbildung 4: Mortalitätsraten 2010-2014, Männer

Die Varianzanalyse der Mortalitätsraten bezüglich Länder und Jahre zeigte bei den Männern einen signifikanten Unterschied zwischen den Ländern ($p < 0,0001$), aber nicht zwischen den Jahren ($p = 0,2428$). Während in den meisten EU-Ländern zwischen 2010 und 2014 ein Rückgang der Mortalitätsrate bei den Männern zu verzeichnen ist, zeigen sich in Kroatien, Polen, Estland, Luxemburg und Zypern ansteigende Werte. Im angegebenen Zeitraum ist in Zypern der größte Anstieg der Mortalitätsrate zu erkennen.

Trotz sinkender Tendenz hat Ungarn die mit Abstand höchste Mortalitätsrate. Schweden hebt sich mit der niedrigsten Mortalitätsrate bei den Männern von den anderen EU-Ländern ab.

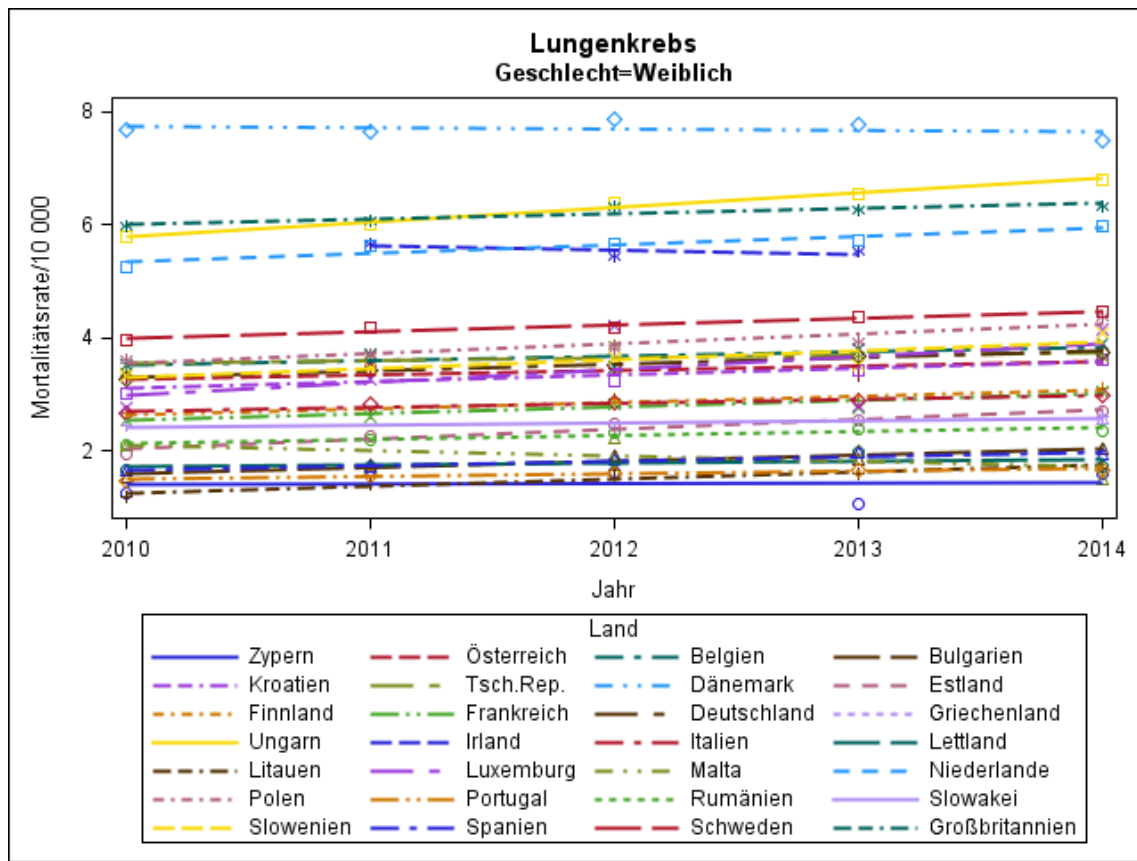


Abbildung 5: Mortalitätsraten 2010-2014, Frauen

Die Varianzanalyse der Mortalitätsrate bezüglich Länder und Jahre ergab bei den Frauen einen signifikanten Unterschied sowohl zwischen den Ländern ($p < 0,001$) als auch zwischen den Jahren ($p < 0,001$).

Im Vergleich zu den Männern ist bei den Frauen in den meisten EU-Ländern zwischen 2010-2014 eine steigende Tendenz der Mortalitätsrate zu beobachten. Irland ist dabei die Ausnahme und zeigt zwischen 2011 und 2013 einen Abfall der Mortalitätsrate. Der größte Anstieg ist in Ungarn zu verzeichnen.

Die 5 Länder Dänemark, Ungarn, Großbritannien, Niederlande und Irland heben sich mit einer sehr hohen Mortalitätsrate von den restlichen EU-Ländern ab.

3.2 Korrelationsanalysen

Die Tabellen 5 und 6 zeigen die Ergebnisse der Korrelationsanalysen der Männer (Tabelle 5) und Frauen (Tabelle 6) mit entsprechenden p-Werten und Korrelationskoeffizienten. Dargestellt sind die Ergebnisse aller quantitativer Einflussfaktoren. Die signifikanten Faktoren sind gelb markiert.

Tabelle 5 Korrelation zwischen Einflussfaktoren und Mortalitätsrate, Männer

Parameter	Koeffizient	P-Wert
Bevölkerungsdichte pro km2	-0,06609	0,4604
Arbeitslosenquote %	0,24321	0,0077
BNE pro Kopf	-0,54779	<0,0001
GINI-Koeffizient	0,12602	0,1666
Inzidenz pro 100.000	0,63886	<0,0001
Prävalenz Übergewicht %	0,29203	0,0440
Alkoholkonsum pro Kopf	0,27907	0,0022
Konzentration SO2	0,22423	0,1886
Konzentration Feinstaub PM10	0,26398	0,0872
Konzentration NO2	0,04858	0,7600
Konzentration O3	-0,15667	0,3343
Krankenhäuser pro 100.000	-0,45869	<0,0001
Ärzte pro 100.000	-0,28870	0,0018
Gesundheitsausgaben % BIP	-0,49494	<0,0001
Gesundheitsausgaben pro Kopf	-0,51511	<0,0001
Ausgaben für Medikamente pro Kopf	-0,11754	0,5013
Staatl. Gesundheitsausgaben im Vergleich zu gesamten Staatsausgaben %	-0,32025	0,0002
Private Haushaltsausgaben für Gesundheit %	0,05994	0,5033
Inzidenz Männer pro 100.000	0,85618	<0,0001
Tägliche Raucher %	0,70991	<0,0001
Tägliche Raucher, Männer	0,70551	<0,0001
Prävalenz Raucher %	0,58230	0,0028
Prävalenz Raucher, Männer	0,55226	0,0051
Tabakpreis	-0,51945	<0,0001
Kapazität Bestrahlung	0,52451	<0,0001
Tobacco Control Scale	-0,13123	0,143

=signifikanter Einflussfaktor

Tabelle 6 Korrelation zwischen Einflussfaktoren und Mortalitätsrate, Frauen

Parameter	Koeffizient	P-Wert
Bevölkerungsdichte pro km2	-0,02261	0,8808
Arbeitslosenquote %	-0,35862	<0,0001
BNE pro Kopf	0,43925	<0,0001
GINI-Koeffizient	-0,46608	<0,0001
Inzidenz pro 100.000	0,69008	<0,0001
Prävalenz Übergewicht %	-0,18820	0,2002
Alkoholkonsum pro Kopf	-0,08478	0,3614
Konzentration SO2	-0,11386	0,5085
Konzentration Feinstaub PM10	-0,22886	0,1399
Konzentration NO2	0,06516	0,6818
Konzentration O3	-0,28414	0,0756
Krankenhäuser pro 100.000	-0,40765	<0,0001
Ärzte pro 100.000	-0,18447	0,0484
Gesundheitsausgaben % BIP	0,36175	<0,0001
Gesundheitsausgaben pro Kopf	0,41569	<0,0001
Ausgaben für Medikamente pro Kopf	-0,14285	0,4130
Staatl. Gesundheitsausgaben im Vergleich zu gesamten Staatsausgaben %	0,39655	<0,0001
Private Haushaltsausgaben für Gesundheit %	-0,53494	<0,0001
Inzidenz Frauen pro 100.000	0,93708	<0,0001
Tägliche Raucher %	-0,43193	0,0009
Tägliche Raucher %, Frauen	0,09053	0,5070
Prävalenz Raucher %	-0,47610	0,0187
Prävalenz Raucher %, Frauen	-0,09072	0,6733
Tabakpreis	0,46537	<0,0001
Kapazität Bestrahlung	-0,24907	0,0047
Tobacco Control Scale	0,30045	0,0006

= signifikanter Einflussfaktor

Vergleicht man die Ergebnisse der Geschlechter, korrelieren die beiden Faktoren Übergewicht und Alkoholkonsum nur bei den Männern signifikant mit der Mortalitätsrate. Die Einflussfaktoren GINI-Koeffizient und die Tabak-Kontroll-Skala liefern nur bei den Frauen ein signifikantes Ergebnis.

Bei einigen Faktoren ist eine gegenläufige Korrelation festzustellen. Während die Einflussfaktoren Arbeitslosenquote %, tägliche Raucher %, Prävalenz Raucher % und die Kapazität Bestrahlung bei den Männern positiv mit der Mortalitätsrate korrelieren, stellen diese Faktoren bei den Frauen eine gegensinnige Korrelation dar. Bei den Frauen ist der Korrelationskoeffizient der Faktoren BNE pro Kopf, Gesundheitsausgaben % des BIP, Gesundheitsausgaben pro Kopf, staatl. Gesundheitsausgaben % und der Tabakpreis positiv. Diese Faktoren korrelieren bei den Männern hingegen negativ mit der Mortalitätsrate.

3.3 Clusteranalyse

Mit Hilfe der Clusteranalyse wurde eine Gruppierung der EU-Länder auf Basis der Mortalitätsraten vorgenommen. Das Dendrogramm der Clusteranalyse ist in Abbildung 6 für die Männer und in Abbildung 7 für die Frauen dargestellt.

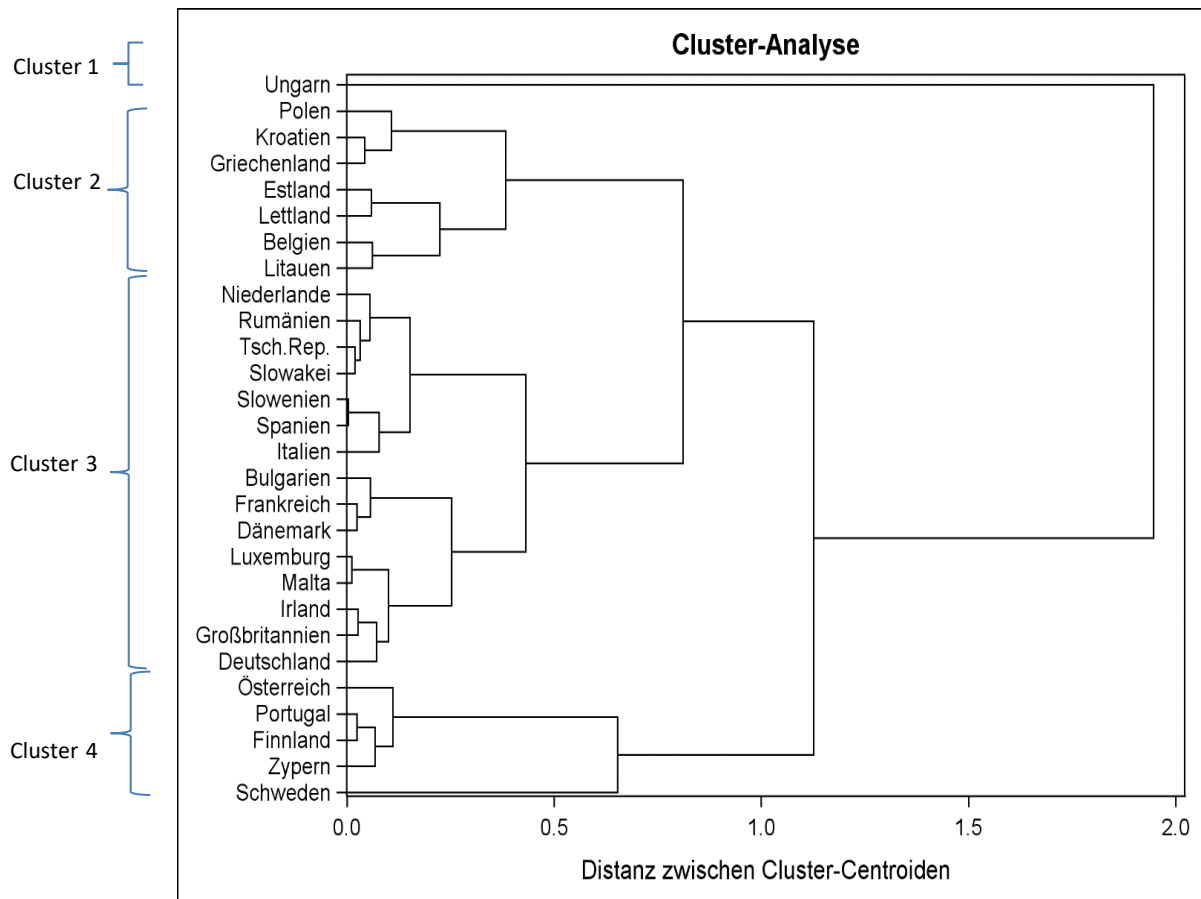


Abbildung 6: Dendrogramm der Clusteranalyse, Männer

Quelle: eigene Darstellung

Mit $R^2 = 0,885$ ergaben sich bei den Männern 4 Cluster. Cluster 1 beinhaltet nur Ungarn. Der Mittelwert dieses Clusters bezüglich der Mortalität beträgt 14,37. Polen, Kroatien, Griechenland, Estland, Lettland, Belgien und Litauen bilden das 2. Cluster mit einem Mittelwert von 10,84 und einer Standardabweichung von 0,69. Der Mittelwert des dritten Clusters liegt bei 8,07 mit einer Standardabweichung von 1,16. In dieser 3. Gruppe befinden sich die Länder Niederlande, Rumänien, Tschechische Republik, Slowakei, Slowenien, Spanien, Italien, Bulgarien, Frankreich, Dänemark, Luxemburg, Malta, Irland, Großbritannien und Deutschland. Die Länder Österreich, Portugal, Finnland, Zypern und Schweden bilden das vierte und letzte Cluster. Es wurde ein Mittelwert von 4,46 bei einer Standardabweichung von 0,14 ermittelt.

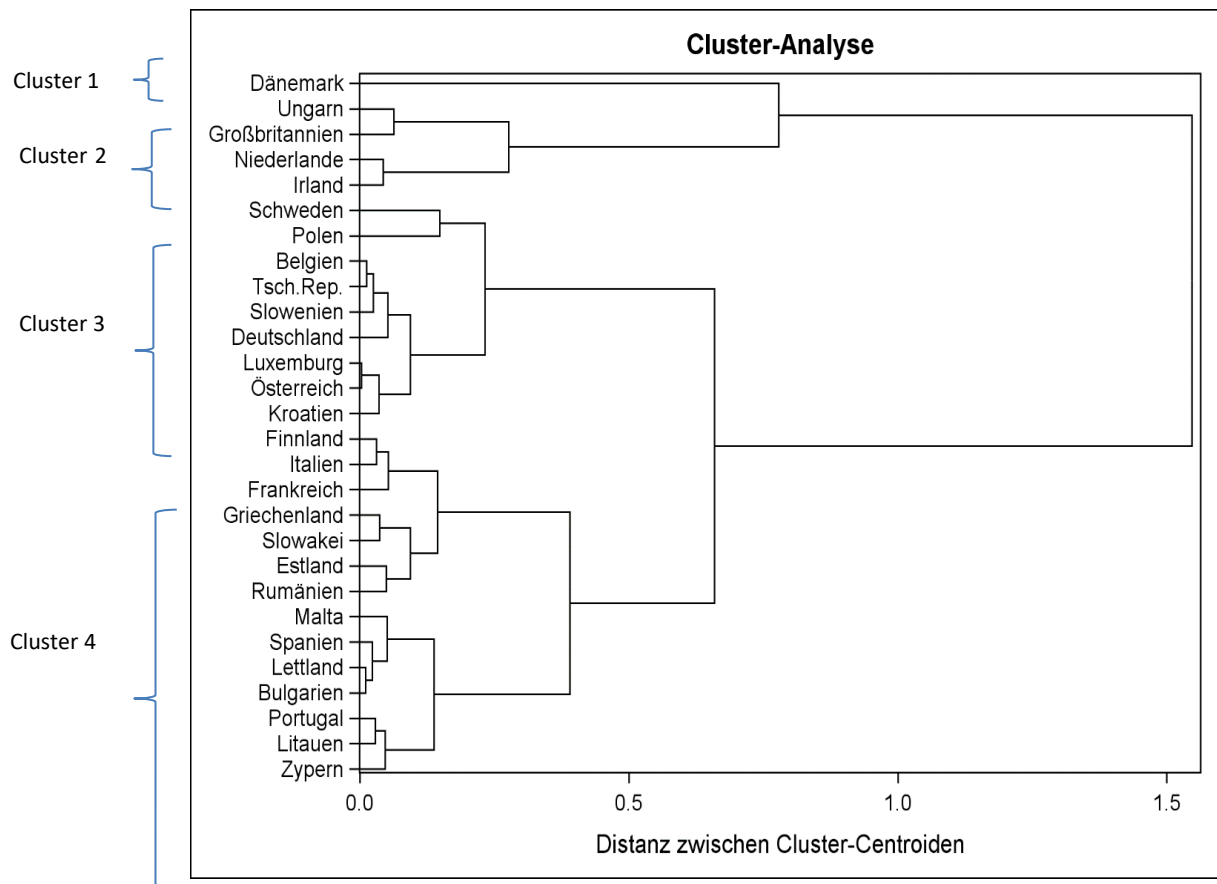


Abbildung 7: Dendrogram der Clusteranalyse, Frauen

Quelle: eigene Darstellung

Mit $R^2 = 0,940$ ergaben sich bei den Frauen ebenfalls 4 Cluster. Dänemark bildet mit einem Mittelwert von 7,70 die 1. Gruppe. Die Länder Ungarn, Großbritannien, Niederlande und Irland sind im 2. Cluster zu finden. Der Mittelwert liegt hier bei 5,95 mit einer Standardabweichung von 0,42. Die 3. Gruppe beinhaltet die Länder Schweden, Polen, Belgien, Tschechische Republik, Slowenien, Deutschland, Luxemburg, Österreich und Kroatien. Der Mittelwert beträgt 3,65 bei einer Standardabweichung von 0,39. Im 4. und größten Cluster befinden sich die Länder Finnland, Italien, Frankreich, Griechenland, Slowakei, Estland, Rumänien, Malta, Spanien, Lettland, Bulgarien, Portugal, Litauen und Zypern. Es wurde ein Mittelwert von 2,09 bei der Standardabweichung von 0,51 ermittelt.



Abbildung 8 : Geographische Darstellung der Clusteranalyse, Männer

Quelle: Eigene Darstellung

Bei Betrachtung der geographischen Darstellung der Clusteranalyse der Männer wird deutlich, dass sich die Länder mit den höchsten Mortalitätsraten (Cluster 1 und 2) im östlichen Teil der EU befinden. Als einzige Ausnahme ist Belgien zu nennen. Dieses mitteleuropäische Land befindet sich mit einer hohen MR von 10,18 im zweiten Cluster und nicht wie alle anderen mittel- und westeuropäischen Länder im Cluster 3 und 4.

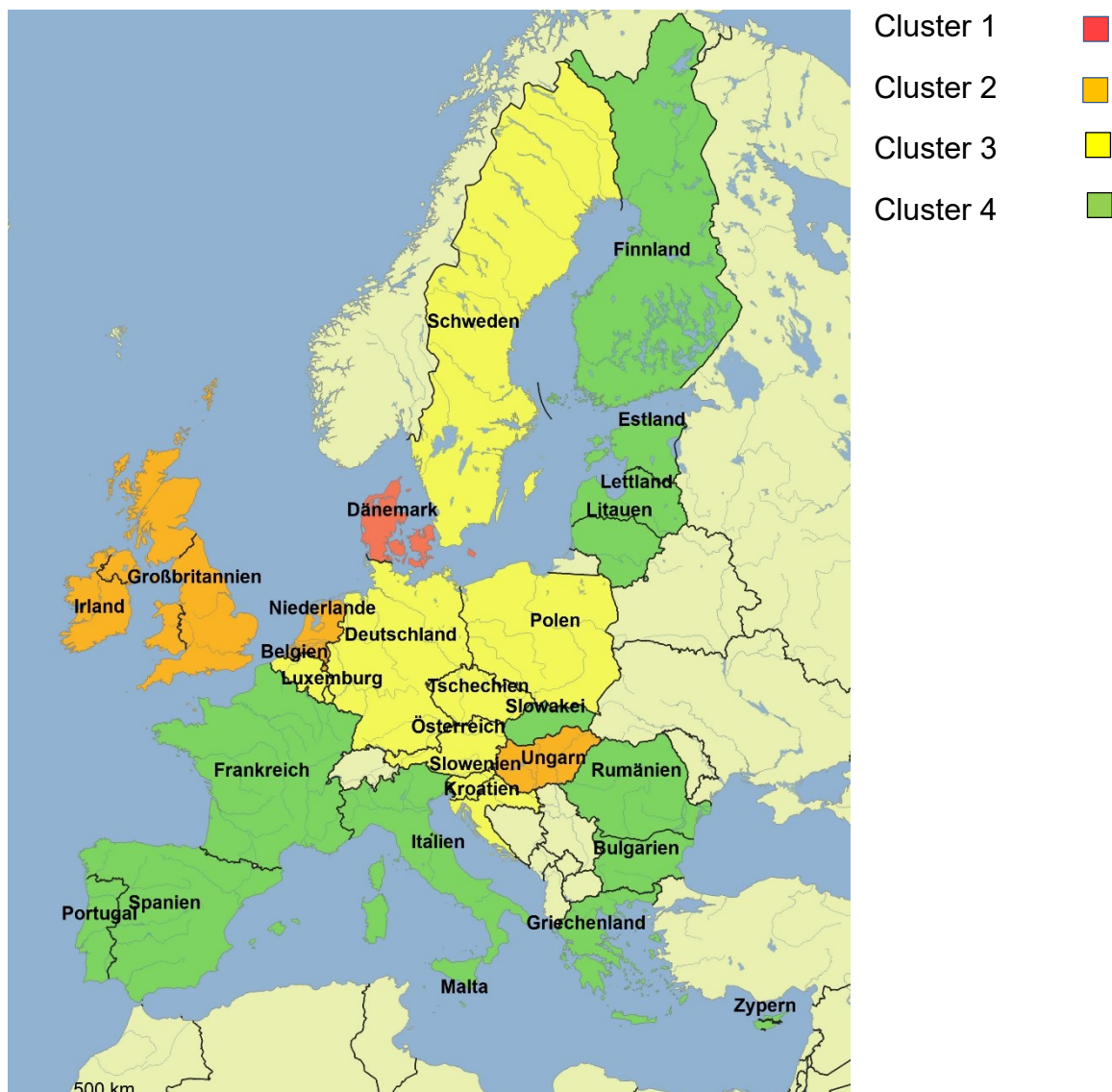


Abbildung 9 : Geographische Darstellung der Clusteranalyse, Frauen

Quelle: Eigene Darstellung

Die Länder mit den höchsten Mortalitätsraten bei den Frauen befinden sich, wie die geographische Darstellung der Clusteranalyse der Frauen veranschaulicht, im Nordwesten der EU. Als Ausnahme ist Ungarn im östlichen Teil der EU zu nennen, das sich mit der zweithöchsten Mortalitätsrate von 6,31 im zweiten Cluster befindet.

Vergleicht man die Clusteranalyse der Männer und Frauen, lassen sich also nur wenige Überschneidungen feststellen. Zu erwähnen sind hier Finnland, Portugal und Zypern. Diese drei Länder sind bei der Clusteranalyse beider Geschlechter im vierten Cluster mit der geringsten Mortalitätsrate zu finden.

3.4 Vergleich der Cluster mit ANOVAs

In diesem Kapitel erfolgt eine genauere Betrachtung der Cluster. Zunächst werden die Cluster anhand der signifikanten Faktoren beschrieben. In einem zweiten Schritt werden die Cluster untereinander verglichen.

Tabelle 7: ANOVA Cluster und Einflussfaktoren, Männer.

Parameter	Cluster 1		Cluster2		Cluster 3		Cluster 4		P-Wert
	MW	St.abw.	MW	St.abw.	MW	St.abw.	MW	St.abw.	
MR Männer	14,37	0,28	10,84	0,69	8,55	0,79	5,97	0,88	<0,0001
Arbeitslosenquote %	10,18	1,43	13,49	4,62	9,52	4,93	9,35	3,75	<0,0001
BNE pro Kopf	13136	211,38	20485,7 1	11723,6	35537,3	19236,4 9	41608	14148,6 6	<0,0001
Inzidenz pro 100.000	112,45	4,4	59,89	7,54	58,31	14,02	43,49	6,57	<0,0001
Prävalenz Übergewicht	58,9	0,99	57,97	1,9	58,65	3,02	55,13	2,69	0,0109
Alkoholkonsum pro Kopf	11,11	0,34	11,11	1,98	10,24	1,45	10,05	1,84	0,1231
Krankenhäuser pro 100.000	1,75	0,01	2,68	0,84	2,61	1,09	5,17	3,22	<0,0001
Ärzte pro 100.000	308,97	18,37	356,55	122,27	326,04	53,03	385,44	74,99	0,0357
Gesundheitsausgaben % BIP	7,67	0,2	7,58	1,59	9,01	1,64	9,82	1,54	<0,0001
Gesamte Gesundheitsausgaben pro Kopf	1759,54	49,22	1957,59	1024,3 6	3367,51	1494,49	3610,22	1123,26	<0,0001
Staatl. Gesundheitsausgaben im Vergleich zu gesamten Staatsausgaben %	10,25	0,13	12,28	1,86	14,88	2,45	13,43	3,84	<0,0001
Inzidenz Männer pro 100.000	144,18	2,94	93,65	8,44	78,44	14,05	56,05	9,94	<0,0001
Tägliche Raucher %	25,8	n.a.	26,14	6,14	21,24	2,86	14,92	2,66	<0,0001
Tägliche Raucher, Männer	31,5	n.a.	37,29	9,33	24,41	4,6	16,79	5,14	<0,0001
Prävalenz Raucher %	29,6	n.a.	33,13	6,19	26,81	5,05	22,1	0,44	0,0233
Prävalenz Raucher %, Männer	33,6	n.a.	41,06	8,97	30,62	7,31	26,07	5,26	0,0232
Tabakpreis	54,3	5,18	67,53	14	101,99	40,95	97,22	18,09	<0,0001
Kapazität Bestrahlung	46	0	27,14	23,39	17,33	24,86	-1,6	19,67	<0,0001

Die Mortalitätsrate sinkt von Cluster 1 zu Cluster 4 kontinuierlich. Das Bruttonationaleinkommen und die Gesundheitsausgaben pro Kopf sind, gegenläufig zur Mortalitätsrate, im Cluster 4 am höchsten und im Cluster 1 am geringsten. Ebenso verhält es sich mit der Anzahl der Krankenhäuser und Ärzte pro 100.000 Einwohnern, es findet ein Anstieg von Cluster 1 zu 4 statt.

Die prozentualen Gesundheitsausgaben des BIP sind ebenfalls im 4. Cluster am höchsten, jedoch im 2. Cluster am geringsten. Der Tabakpreis ist verglichen mit Cluster 1 in Cluster 3 und 4 fast doppelt so hoch und damit im Cluster 1 am geringsten und 3

am höchsten. Die Arbeitslosenquote, die Anzahl der täglichen Raucher in Prozent, die männlichen täglichen Raucher, die prozentuale Prävalenz der Raucher und die Prävalenz der männlichen Raucher ist jeweils in Cluster 2 am höchsten und Cluster 4 am geringsten.

Tabak ist in Cluster 1 am günstigsten und in Cluster 4 am teuersten. Die Unterversorgung der Bestrahlung ist in Cluster 1 am stärksten ausgeprägt und sinkt kontinuierlich zu Cluster 4, in welchem sogar leichte Überversorgung zu erkennen ist.

Tabelle 8: ANOVA Cluster und Einflussfaktoren, Frauen.

Parameter	Cluster1		Cluster2		Cluster3		Cluster4		P-Wert
	MW	St.abw.	MW	St.abw.	MW	St.abw.	MW	St.abw.	
MR Frauen	7,70	0,14	5,95	0,42	3,65	0,39	2,09	0,51	<0,0001
Arbeitslosenquote %	6,10	0,94	9,63	3,13	8,62	3,40	12,36	5,42	<0,0001
BNE pro Kopf in US-Dollar	61322,00	597,05	37876,00	15310,63	38672,22	21259,27	23887,83	12288,90	<0,0001
GINI Koeffizient	27,56	0,44	28,43	3,18	27,39	2,59	31,73	3,49	<0,0001
Inzidenz pro 100.000	81,55	0,57	78,49	22,77	56,06	11,66	49,98	9,47	<0,0001
Krankenhäuser pro 100.000	n.a.	n.a.	1,78	0,22	2,42	0,85	3,61	2,19	<0,0001
Ärzte pro 100.000	363,37	3,49	295,59	24,17	330,78	82,37	368,94	91,39	0,0071
Gesundheitsausgaben % BIP	11,00	0,18	9,00	1,25	9,17	1,85	8,25	1,69	0,0005
Gesamte Gesundheitsausgaben BIP pro Kopf Staatl.	4696,38	126,84	3468,70	1200,50	3663,98	1712,39	2319,96	999,63	<0,0001
Gesundheitsausgaben % zu gesamten Staatsausgaben Private	16,36	0,41	14,75	3,99	14,99	2,53	12,59	2,25	<0,0001
Gesundheitsausgaben % zu gesamten Gesundheitsausgaben	12,94	0,36	14,91	8,59	14,91	3,63	26,43	10,32	<0,0001
Inzidenz Frauen pro 100.000	79,33	1,24	63,41	14,56	36,14	6,13	24,72	7,52	<0,0001
Tägliche Raucher %, 15 Jahre+	17,80	1,30	20,14	2,06	19,53	4,63	23,33	5,69	0,0081
Prävalenz Raucher %, 15 Jahre +	18,90	n.a.	24,70	3,94	27,58	5,59	30,12	6,11	0,0742
Tabakpreis	115,58	5,64	136,98	60,23	84,07	22,53	80,20	20,04	<0,0001
Kapazität Bestrahlung	-20,00	0,00	15,25	21,42	17,22	24,25	20,86	26,25	0,0057
Tobacco Control Scale	46,00	0,14	58,67	14,55	39,70	6,36	44,65	7,33	<0,0001

n.a. = nicht anwendbar

Bei den Frauen sinkt die Mortalitätsrate ebenfalls von Cluster 1 zu Cluster 4. Die Arbeitslosenquote und das Bruttonationaleinkommen verhalten sich im Geschlechtervergleich gegenläufig. Die Arbeitslosenquote ist in Cluster 4 am höchsten und in 1 am geringsten.

Das Bruttonationaleinkommen ist im Cluster 1 mit Abstand am höchsten. Der Tabakpreis ist in Cluster 2 am höchsten und Cluster 4 am niedrigsten.

Am wenigsten Ärzte und Krankenhäuser pro 100.000 Einwohner sind in Cluster 2, die größte Dichte an Ärzten und Krankenhäusern dagegen in Cluster 4 zu finden. Die prozentualen Gesundheitsausgaben des BIP, ebenso wie die Gesundheitsausgaben pro Kopf, sind im Cluster 1 am größten und Cluster 4 am niedrigsten.

Die täglichen Raucher, welche prozentual im Vergleich zur Gesamteinwohnerzahl ermittelt wurden, und die Prävalenz der Raucher ist in Cluster 4 am größten und in Cluster 1 am geringsten. Den höchsten Punktwert der Tobacco Control Scale haben die Länder im 2. Cluster erreicht.

Tabelle 9: Clustervergleich, Männer Angegeben sind der globale p-Wert (letzte Spalte) und die p-Werte der Tests nach Scheffé für die paarweisen Vergleiche

Parameter	C1-C2	C1-C3	C1-C4	C2-C3	C2-C4	C3-C4	p-Wert
MR Männer	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Arbeitslosenquote %	0,4236	0,9515	0,9868	<0,0001	0,004	0,9859	<0,0001
BNE pro Kopf	0,8409	0,0321	0,0072	0,0002	<0,0001	0,5406	<0,0001
Inzidenz pro 100.000	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,9981	0,0004	<0,0001	<0,0001
Prävalenz Übergewicht	0,9804	0,9973	0,3511	0,9703	0,0851	0,0141	0,0109
Alkoholkonsum pro Kopf	0,9997	0,8783	0,6753	0,4289	0,1724	0,7874	0,1231
Krankenhäuser pro 100.000	0,7297	0,4673	0,0009	0,8407	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Ärzte pro 100.000	0,7058	0,9548	0,3097	0,5903	0,588	0,0643	0,0357
Gesundheitsausgaben % BIP	0,9992	0,3132	0,0576	0,0002	<0,0001	0,2397	<0,0001
Gesamte Gesundheitsausgaben BIP pro Kopf	0,9933	0,0635	0,0419	<0,0001	<0,0001	0,9252	<0,0001
Staatl. Gesundheitsausgaben % zu gesamten Staatsausgaben	0,4442	0,0026	0,1047	<0,0001	0,4193	0,125	<0,0001
Inzidenz Männer pro 100000	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Tägliche Raucher %	0,9998	0,6744	0,0513	0,0031	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Tägliche Raucher, Männer	0,8219	0,694	0,1296	<0,0001	<0,0001	0,0042	<0,0001
Prävalenz Raucher %	0,9374	0,964	0,6688	0,0984	0,0448	0,5675	0,0233

Bei den Männern zeigt der Vergleich zwischen den Clustern 1 und 2 nur bei den Faktoren der Inzidenz pro 100.000 und der Inzidenz der Männer pro 100.000 einen signifikanten Unterschied.

Bei einem Vergleich zwischen dem Cluster 1 und 3 ergeben sich signifikante Unterschiede für die Einflussfaktoren zur Inzidenz, des Bruttonationaleinkommens und der staatlichen Gesundheitsausgaben.

Der Vergleich zwischen Cluster 1 und 4 zeigt Signifikanzen für die Faktoren der Inzidenz, des Bruttonationaleinkommens, der Anzahl an Krankenhäusern und der Gesundheitsausgaben pro Kopf.

Vergleicht man die Cluster 2 und 3 miteinander, ergibt sich ein signifikanter Unterschied bei den Faktoren Arbeitslosenquote, Bruttonationaleinkommen, Gesundheitsausgaben als % des BIP, Gesundheitsausgaben pro Kopf, staatliche Gesundheitsausgaben, tägliche Raucher, weibliche tägliche Raucher, Prävalenz der Raucher und Inzidenz der Frauen.

Beim Vergleich zwischen Cluster 2 und 4 erweisen sich alle Faktoren außer die Prävalenz an Übergewicht, der Alkoholkonsum pro Kopf, Anzahl der Ärzte pro 100.000 und die staatlichen Gesundheitsausgaben als signifikant.

Der letzte Vergleich zwischen Cluster 3 und 4 ergibt signifikante Unterschiede bei den Faktoren zur Inzidenz, Prävalenz Übergewicht, Anzahl der Krankenhäuser, tägliche Raucher und weibliche tägliche Raucher.

Tabelle 10: Clustervergleich, Frauen. Angegeben sind der globale p-Wert (letzte Spalte) und die p-Werte der Tests nach Scheffé für die paarweisen Vergleiche

Parameter	C1-C2	C1-C3	C1-C4	C2-C3	C2-C4	C3-C4	p-Wert
MR Frauen	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,0001
Arbeitslosenquote %	0,5689	0,7440	0,0438	0,9206	0,1657	0,0010	<0,0001
BNE pro Kopf in US-Dollar	0,0394	0,0328	<0,000 1	0,9983	0,0098	<0,000 1	<0,0001
GINI Koeffizient	0,9599	0,9996	0,0444	0,7175	0,0025	<0,000 1	<0,0001
Inzidenz pro 100.000	0,9510	0,0073	0,0002	<0,000 1	<0,000 1	0,2117	<0,0001
Krankenhäuser pro 100.000	n.a.	n.a.	n.a.	0,9884	0,0013	<0,000 1	<0,0001
Ärzte pro100.000	0,7450	0,9532	0,9838	0,7312	0,0247	0,0942	0,0071
Gesundheitsausgaben in % BIP	0,1304	0,1478	0,0067	0,9874	0,3670	0,0438	0,0005
Gesamte Gesundheitsausgaben BIP pro Kopf	0,3077	0,4115	0,0017	0,9563	0,0078	<0,000 1	<0,0001
Staatl. Gesundheitsausgaben % zu gesamten Staatsausgaben	0,3223	0,5377	0,0056	0,8220	0,0444	<0,000 1	<0,0001
Private Gesundheitsausgaben % zu gesamten Gesundheitsausgaben	0,6456	0,8232	0,0008	0,8991	<0,000 1	<0,000 1	<0,0001
Inzidenz_Frauen pro 100.000	0,0066	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,0001
Tägliche Raucher %	0,3105	0,5658	0,0352	0,7772	0,8258	0,0907	0,0081
Prävalenz Raucher %	0,5406	0,3333	0,1419	0,9644	0,5118	0,6712	0,0742
Tabakpreis	0,6889	0,1372	0,0641	<0,000 1	<0,000 1	0,8914	<0,0001
Kapazität Bestrahlung	0,0456	0,0187	0,0062	0,9931	0,8470	0,8964	0,0057
Tobacco Control Scale	0,1620	0,2424	0,8389	<0,000 1	<0,000 1	0,0501	<0,0001

Bei den Frauen zeigt der Vergleich zwischen Cluster 1 und 2 nur bei den Faktoren Bruttonationaleinkommen pro Kopf, Inzidenz der Frauen pro 100.000 und Kapazität der Bestrahlung signifikante Unterschiede.

Vergleicht man Cluster 1 und 3 ergeben sich für die Faktoren Bruttonationaleinkommen, Inzidenz pro 100.000, Inzidenz der Frauen pro 100.000 und für die Kapazität der Bestrahlung signifikante Unterschiede.

Beim Vergleich zwischen Cluster 1 und 4 erweisen sich für alle Faktoren außer der Ärztezahl pro 100.000, der Prävalenz der Raucher, dem Tabakpreis und der Tobacco Control Scale signifikante Unterschiede.

Der Vergleich zwischen Cluster 2 und 3 zeigt signifikante Unterschiede für die Inzidenz pro 100.000, die Inzidenz der Frauen pro 100.000, den Tabakpreis und die Tobacco Control Scale.

Die Analyse zwischen Cluster 2 und 4 ergibt signifikante Unterschiede für alle Faktoren außer die Arbeitslosenquote, die Gesundheitsausgaben in % des BIP, die täglichen Raucher und die Prävalenz der Raucher in % und die Kapazität für Bestrahlung.

Der letzte Vergleich zwischen Cluster 3 und 4 ergibt signifikante Unterschiede für die Einflussfaktoren Arbeitslosenquote, Bruttonationaleinkommen, GINI-Koeffizient, Krankenhäuserzahl, Gesundheitsausgaben in % des BIP, Gesundheitsausgaben pro Kopf, staatl. Gesundheitsausgaben, Haushaltsausgaben in % und die Inzidenz der Frauen pro 100.000.

3.5 Multiple Regressionsanalysen

In Tabelle 11 und 12 sind die Ergebnisse der multiplen Analyse dargelegt (jeweils p-Werte und Regressionsparameter). Der p-Wert wird aus der dazugehörigen F-Statistik ermittelt: Je höher der Wert für F, desto stärker ist der Zusammenhang mit der Zielgröße.

Tabelle 11: Multiple Regression, Männer

Parameters	Multiple Regression		
R-Quadrat	0,9513		
	p-Wert	F-Statistik	Regressions-Parameter
Arbeitslosenquote %	<0,0001	40,80	0,0708
BNE pro Kopf	0,0003	14,02	0,0001
Prävalenz Übergewicht	<0,0001	43,38	0,0969
Krankenhäuser pro 100.000	0,0124	6,44	0,1026
Ärzte pro 100.000	<0,0001	72,52	-0,0059
Gesundheitsausgaben % BIP	<0,0001	64,58	-0,4227
Gesamte Gesundheitsausgaben BIP pro Kopf	<0,0001	16,65	0,1012
Inzidenz Männer pro100000	<0,0001	981,38	0,0778
Prävalenz Raucher %	0,0131	6,33	-0,0340
Prävalenz Raucher % Männer	0,0302	4,81	-0,0307
Tabakpreis	<0,0001	129,29	-0,0199
Kapazität Bestrahlung	0,0390	4,35	0,0058

Die multiple Regressionsanalyse der Männer ergibt ein R^2 von 0,9513. Demnach können die Mortalitätsraten der Männer zu etwa 95% durch den Einfluss der Variablen, die im statistischen Modell enthalten sind, erklärt werden.

Neben der Inzidenz haben der Tabakpreis und die Anzahl der Ärzte am meisten Einfluss auf die Mortalitätsrate der Männer. Steigt der Tabakpreis um 1 Einheit reduziert sich theoretisch die Mortalitätsrate um 0,0199 pro 10.000, sofern alle anderen Faktoren konstant bleiben. Erhöht sich die Anzahl der Ärzte um eine Person, reduziert sich die Mortalität um 0,0059 pro 10.000. Weitere Einflussfaktoren, welche durch Zunahme die Mortalitätsrate verringern, sind die Gesundheitsausgaben als % des BIP und die Gesundheitsausgaben pro Person.

Sowohl steigende Raucherzahlen und Arbeitslosenquoten, eine Zunahme des BNE, als auch eine Zunahme an Übergewicht und eine wachsende Unterversorgung der Bestrahlungskapazitäten der Länder, erhöhen die Mortalitätsrate.

Tabelle 12: Multiple Regression, Frauen

Parameters	Multiple Regression		
R ²	0,9573		
	p-Wert	F-Statistik	Regressions-Parameter
Arbeitslosenquote %	<0,0001	19,47	0,0397
GINI Koeffizient	0,0038	8,70	0,0454
Ärzte pro100.000	<0,0001	65,58	-0,0065
Gesundheitsausgaben % BIP	<0,0001	48,30	-0,2216
Gesamte Gesundheitsausgaben BIP pro Kopf	<0,0001	31,49	0,0914
Inzidenz Frauen pro 100.000	<0,0001	1552,63	0,0830
Tägliche Raucher %	<0,0001	52,67	-0,0833
Prävalenz Raucher %	<0,0001	28,37	-0,0249
Tabakpreis	<0,0001	57,17	0,0129
Tabak-Kontroll-Skala	<0,0001	55,55	-0,0479

Die Regressionsanalyse der Frauen liefert einen Wert für R² von 0,9573. Das bedeutet, dass die Mortalitätsraten zu etwa 96% durch den Einfluss der Variablen, die im statistischen Modell enthalten sind, erklärt werden können.

Auch bei den Frauen ist neben der Inzidenz die Anzahl der Ärzte der wichtigste Faktor. An zweiter Stelle steht die Tabak-Kontroll-Skala. Erhöhen sich die 3 genannten Werte Inzidenz, Anzahl der Ärzte und Tabak-Kontroll-Skala, führt dies zu einer entsprechenden Reduktion der Mortalitätsrate. Steigen die Gesundheitsausgaben (% des BIP), die privaten Gesundheitsausgaben, führt dies ebenfalls zu einer sinkenden Mortalitätsrate.

Steigende Arbeitslosenquote, Zunahme der Anzahl an Krankenhäusern und zunehmender GINI-Koeffizient stehen hingegen mit einer steigenden Mortalitätsrate in Verbindung.

3.6 Zusammenfassende Darstellung

Tabelle 13 zeigt eine zusammenfassende Darstellung der statistischen Ergebnisse beider Geschlechter.

Tabelle 13: Zusammenfassende Darstellung, Männer und Frauen: Signifikante Einflussfaktoren

	Ergebnis Clusteranalyse	multiple Regressionsanalyse mit Zielgröße „Mortalität“ signifikante Faktoren (p-Wert)
Männer	Cluster 1: Ungarn Cluster 2: Polen, Kroatien, Griechenland, Estland, Lettland, Belgien, Litauen Cluster 3: Niederlande, Rumänien, Tschechische Republik, Slowakei, Slowenien, Spanien, Italien, Bulgarien, Frankreich, Dänemark, Luxemburg, Malta, Irland, Großbritannien, Deutschland Cluster 4: Österreich, Portugal, Finnland, Zypern, Schweden	Inzidenz Männer pro 100.000 (<0,0001) Tabakpreis (<0,0001) Ärzte pro 100.000 (<0,0001) Gesundheitsausgaben %BIP (<0,0001) Prävalenz Übergewicht (<0,0001) Arbeitslosenquote % (<0,0001) Gesamte Gesundheitsausgaben pro Kopf (<0,0001) BNE pro Kopf (0,0003) Krankenhäuser pro 100.000 (0,0124) Prävalenz Raucher % (0,01319) Prävalenz Raucher %, Männer (0,0302) Kapazität Bestrahlung (0,0390)
Frauen	Cluster 1: Dänemark Cluster 2: Ungarn, Großbritannien, Niederlande, Irland Cluster 3: Schweden, Polen, Belgien, Tschechische Republik, Slowenien, Deutschland, Luxemburg, Österreich, Kroatien Cluster 4: Finnland, Italien, Frankreich, Griechenland, Slowakei, Estland, Rumänien, Malta, Spanien, Lettland, Bulgarien, Portugal, Litauen, Zypern	Inzidenz Frauen pro 100.000 (<0,0001) Ärzte pro 100.000 (<0,0001) Tabakpreis (<0,0001) Tabak-Kontroll-Skala (<0,0001) Tägliche Raucher % (<0,0001) Gesundheitsausgaben % BIP (<0,0001) Gesamte Gesundheitsausgaben BIP pro Kopf (<0,0001) Prävalenz Raucher % (<0,0001) Arbeitslosenquote % (<0,0001) GINI Koeffizient, (0,0038)

3.7 Präventionsmaßnahmen

Das Statement der EU Lung Cancer CT Screening Implementation Group soll nationale Gesundheitsbehörden dabei unterstützen, in den nächsten 2 Jahren ein Screening Programm zu entwickeln und gleichzeitig opportunistisches unkontrolliertes Screening zu verhindern (Oudkerk et al. 2017).

Empfehlungen:

- Screening mit geringer Strahlenbelastung mit Hilfe der low-dose Computertomographie, als einzige evidenzbasierte Methode, die eine Reduktion der Mortalitätsrate mit sich bringt.
- Zukünftige CT-Screening Programme sollten auf einer Risikoklassifikation basieren, die ausschließlich Personen mit hohem Lungenkrebsrisiko screent.
- In die Risikoklassifikation sollte in naher Zukunft auch die Untersuchung von potentiellen Biomarker und Genen, die in Zusammenhang mit Lungenkrebs stehen, eingebunden werden.
- Alle ausgewählten Screening-Teilnehmer sollten sorgfältig und ausführlich über Nutzen sowie Risiken aufgeklärt werden, um eine fundierte Entscheidung zu treffen.
- Allen Risikopatienten sollten Hilfestellungen zur Rauchentwöhnung angeboten werden.
- Das Management von im CT auffälligen, soliden Lungenherden, sollte mit Hilfe von halb-automatischen Volumenmessungen und der Tumorverdopplungszeit erfolgen.
- Als Risikovorhersagemodell werden die Modelle PLCO_{M2012} und LLP empfohlen.

Das Risikovorhersagemodell LLP basiert auf der gleichnamigen Fall-Kontroll-Studie, dem Liverpool Lung Project (Field et al. 2005). Mit Hilfe des Modells soll die Wahrscheinlichkeit errechnet werden, mit der ein Patient innerhalb der nächsten 5 Jahre an Lungenkrebs erkrankt. Neben den Hauptfaktoren Alter, Rauchdauer und Lungenkrebs in der Familienanamnese werden außerdem Informationen wie Asbest-Exposition, frühere oder aktuelle andere Krebsdiagnosen und überstandene Lungenentzündungen mit einbezogen (Cassidy et al. 2008).

Auch das PLCO_{M2012}-Modell wurde anhand einer Fall-Kontroll-Studie entwickelt, dem Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening trial (PLCO) (Tammemagi et al. 2011).

Um das individuelle Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, einordnen zu können, werden bei diesem Modell die folgenden 12 Prädiktoren berücksichtigt:

- Alter (in Jahren)
- Sozioökonomischer Status (Bildungsniveau – 7 Stufen)
- Lungenkrebs in der Familienanamnese (ja oder nein)
- Body-Mass-Index
- COPD (ja oder nein)
- Rauchstatus (nie, früher, aktuell)
- Rauchdauer (Jahre)
- Rauchintensität (Zigaretten pro Tag)
- Rauchfreie Zeit (in Jahren)
- Krebsdiagnosen (ja oder nein)
- Ethnische Gruppe (afroamerikanisch- ja oder nein)
- Röntgenaufnahme des Oberkörpers in den vergangenen 3 Jahren (ja oder nein)

Mit Hilfe der beschriebenen Risikovorhersagemodelle können Personen mit einem hohen Lungenkrebs-Risiko identifiziert und in ein präventives Screening-Programm aufgenommen werden.

3.8 Therapie

3.8.1 Chemotherapie

Die gegenwärtigen medikamentösen Therapien von Lungenkrebs können in chemotherapeutische und neue, auf Antikörper basierende Krebsmedikamente, auch EGFR Tyrosinkinase-Inhibitoren genannt, unterteilt werden. Diese medikamentösen Therapien haben weniger ein kuratives Ziel vor Augen, als vielmehr das Überleben zu verlängern und/oder die Lebensqualität zu verbessern.

Die Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) hat 2016 eine Studie über die Verfügbarkeit, Zugänglichkeit und Auslagekosten antineoplastischer Medikamente in Europa mit folgenden Ergebnissen veröffentlicht.

Die meisten relevanten Chemotherapeutika sind europaweit verfügbar und mit geringen Kosten für die Patienten verbunden.

Vor allem der Zugang zu den neuen, auf Antikörper basierenden Krebsmedikamenten, variiert innerhalb Europas stark. Die in der Studie untersuchten Medikamente beschränken sich auf Erlotinib, Gefitinib, Afatinib und Crizotinib. Während diese Medikamente in West-Europa größtenteils verfügbar sind und subventioniert werden, sind diese in Osteuropa nicht oder nur im Zusammenhang mit hohen Kosten für den einzelnen Patienten zugänglich. Diese Ungleichheit ist größtenteils auf permanent ansteigende Kosten für Krebsmedikamente zurückzuführen. So hat sich der Durchschnittspreis der neuen Krebsmedikation innerhalb des letzten Jahrzehnts von 4.500 USD auf über 10.000 USD mehr als verdoppelt. (Cherny et al. 2016)

Tabelle 14: Verfügbarkeit neuer chemotherapeutischer Medikamente

	Erlotinib	Gefitinib	Afatinib	Crizotinib
Belgien	Immer	Immer	Gewöhnlich	Immer
Bulgarien	Immer	Immer	Gelegentlich	Nicht verfügbar
Dänemark	Immer	Immer	Immer	Immer
Deutschland	Immer	Immer	Immer	Immer
Estland	Immer	Immer	Zur Hälfte der Zeit	Gewöhnlich
Finnland	Gewöhnlich	Gewöhnlich	Fehlende Daten	Gewöhnlich
Frankreich	Immer	Immer	Immer	Immer
Griechenland	Gewöhnlich	Gewöhnlich	Gelegentlich	Zur Hälfte der Zeit
Großbritannien	Immer	Gelegentlich	Gewöhnlich	Immer
Irland	Immer	Immer	Immer	Immer
Italien	Immer	Immer	Gelegentlich	Immer
Kroatien	Immer	Immer	Gewöhnlich	Nie
Lettland	Immer	Immer	Gewöhnlich	Gewöhnlich
Litauen	Immer	Immer	Nie	Nie
Luxemburg	Immer	Immer	Immer	Immer
Malta	Immer	Gewöhnlich	Gewöhnlich	Gewöhnlich
Niederlande	Fehlende Daten	Fehlende Daten	Fehlende Daten	Fehlende Daten
Österreich	Immer	Immer	Immer	Immer
Polen	Immer	Nie	Gelegentlich	Nicht verfügbar
Portugal	Gewöhnlich	Immer	Immer	Gelegentlich
Rumänien	Immer	Nie	Nie	Nie
Schweden	Immer	Immer	Immer	Immer
Slowakei	Immer	Immer	Fehlende Daten	Gewöhnlich
Slowenien	Gewöhnlich	Gewöhnlich	Zur Hälfte der Zeit	Gewöhnlich
Spanien	Gewöhnlich	Zur Hälfte der Zeit	Immer	Gelegentlich
Tschechien	Immer	Immer	Gelegentlich	Immer
Ungarn	Immer	Immer	Nicht verfügbar	Gewöhnlich
Zypern	Gewöhnlich	Immer	Nie	Nie

Quelle: Eigene Darstellung in Annäherung an (Cherny et al. 2016)

Tabelle 15: Auslagekosten neuer chemotherapeutischer Medikamente

	Erlotinib	Gefitinib	Afatinib	Crizotinib
Belgien	Kostenlos	Kostenlos	Gesamtkosten	Kostenlos
Bulgarien	Kostenlos	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar	Gesamtkosten
Dänemark	Kostenlos	Kostenlos	Kostenlos	Kostenlos
Deutschland	Kostenlos	Kostenlos	Kostenlos	Kostenlos
Estland	Kostenlos	Kostenlos	Kostenlos	Kostenlos
Finnland	Kostenlos	Kostenlos	Fehlende Daten	Kostenlos
Frankreich	Kostenlos	Kostenlos	Kostenlos	Kostenlos
Griechenland	Kostenlos	Kostenlos	Gesamtkosten	Kostenlos
Großbritannien	Kostenlos	Kostenlos	<25%	Kostenlos
Irland	Kostenlos	Kostenlos	<25%	Kostenlos
Italien	Kostenlos	Kostenlos	Gesamtkosten	Kostenlos
Kroatien	Kostenlos	Kostenlos	Kostenlos	Nicht verfügbar
Lettland	Gesamtkosten	Gesamtkosten	Gesamtkosten	Gesamtkosten
Litauen	Gesamtkosten	Gesamtkosten	Gesamtkosten	Gesamtkosten
Luxemburg	Kostenlos	Kostenlos	Kostenlos	Kostenlos
Malta	Gesamtkosten	Gesamtkosten	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar
Niederlande	Fehlende Daten	Fehlende Daten	Fehlende Daten	Fehlende Daten
Österreich	Kostenlos	Kostenlos	Kostenlos	Kostenlos
Polen	Kostenlos	Kostenlos	Kostenlos	Nicht verfügbar
Portugal	<25%	25-50%	Kostenlos	Kostenlos
Rumänien	Kostenlos	Gesamtkosten	Gesamtkosten	Gesamtkosten
Schweden	Kostenlos	Kostenlos	Fehlende Daten	Kostenlos
Slowakei	Kostenlos	Kostenlos	Fehlende Daten	Kostenlos
Slowenien	Kostenlos	Kostenlos	Gesamtkosten	Kostenlos
Spanien	Kostenlos	Kostenlos	Kostenlos	Kostenlos
Tschechien	Kostenlos	Kostenlos	Gesamtkosten	Kostenlos
Ungarn	Gesamtkosten	Gesamtkosten	Nicht verfügbar	Gesamtkosten
Zypern	Kostenlos	Kostenlos	Gesamtkosten	Gesamtkosten

Kostenlos
<25%
25-50%
>50 und <100%
Gesamtkosten
Nicht verfügbar
Fehlende Daten

Quelle: Eigene Darstellung in Annäherung an (Cherny et al. 2016)

3.8.2 Radiatio

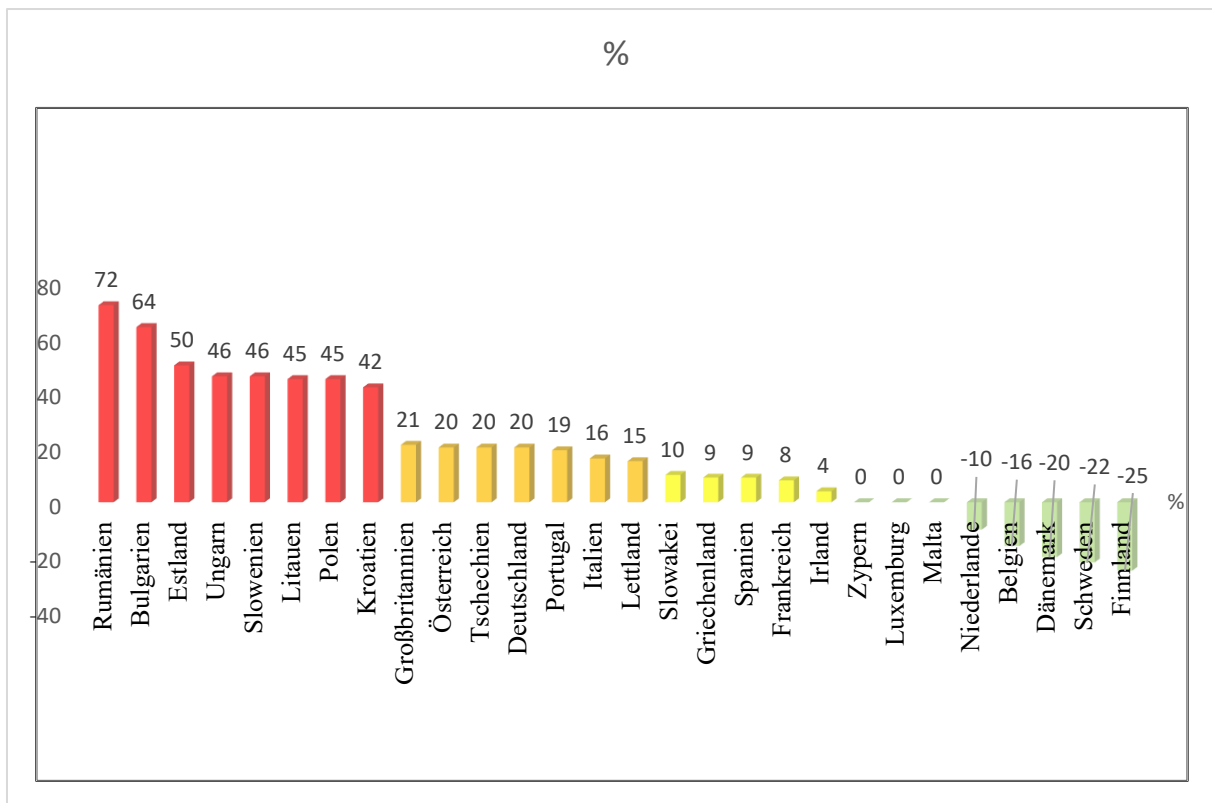


Abbildung 10: Versorgungsgrad an radiotherapeutischen Maßnahmen in %

Betrachtet man die Abbildung 10, wird auch hier der mangelhafte Zugang zur Strahlentherapie im Osten der Europäischen Union deutlich. Besonders großer Mangel existiert in Rumänien, Bulgarien und Estland. In diesen Ländern reicht die Kapazität für weniger als die Hälfte der Krebspatienten, die diese Therapieform benötigen.

Deutschland befindet sich im Mittelfeld. Doch auch hier kommt es mit einem Prozentwert von 20 zu starken Engpässen bei der radiotherapeutischen Versorgung. Zypern, Luxemburg und Malta decken mit 0% den Therapiebedarf an Radiatio komplett ab.

Im Norden der Europäischen Union lässt anhand des negativen Prozentrangs eine Überversorgung an Geräten und Möglichkeiten zur Radiotherapie feststellen. In Dänemark, Schweden und Finnland ist somit in etwa jedes vierte bis fünfte Gerät überflüssig.

4. Diskussion

4.1 Mortalitätsraten der EU-Länder

Die Mortalitätsrate des Bronchialkarzinoms ist bei den Männern in allen Ländern und in jedem Jahr höher als bei den Frauen. Während die Rate in den meisten Ländern bei den Männern zwischen 2010-2014 abnimmt, ist im gleichen Zeitraum bei den Frauen ein Anstieg in fast allen EU-Ländern erkennbar. Um diese gegenläufige Entwicklung zu verstehen, sollte das Rauchverhalten von Männern und Frauen in der Europäischen Union der letzten Jahrzehnte betrachtet werden. Während der Tabakkonsum der Männer ab etwa 1950 abnimmt, steigt der Anteil der rauchenden Frauen bis ca. 1970 immer weiter an (Schulze und Lampert 2006). Als Ursachen hierfür sind vor allem der beginnende Emanzipationsprozess und die gezielte, auf Frauen konzentrierte Werbung der Tabakindustrie zu benennen (Amos und Haglund 2000). Aber auch in dieser Phase erreicht der prozentuale Anteil der rauchenden Frauen nicht den Wert der Männer.

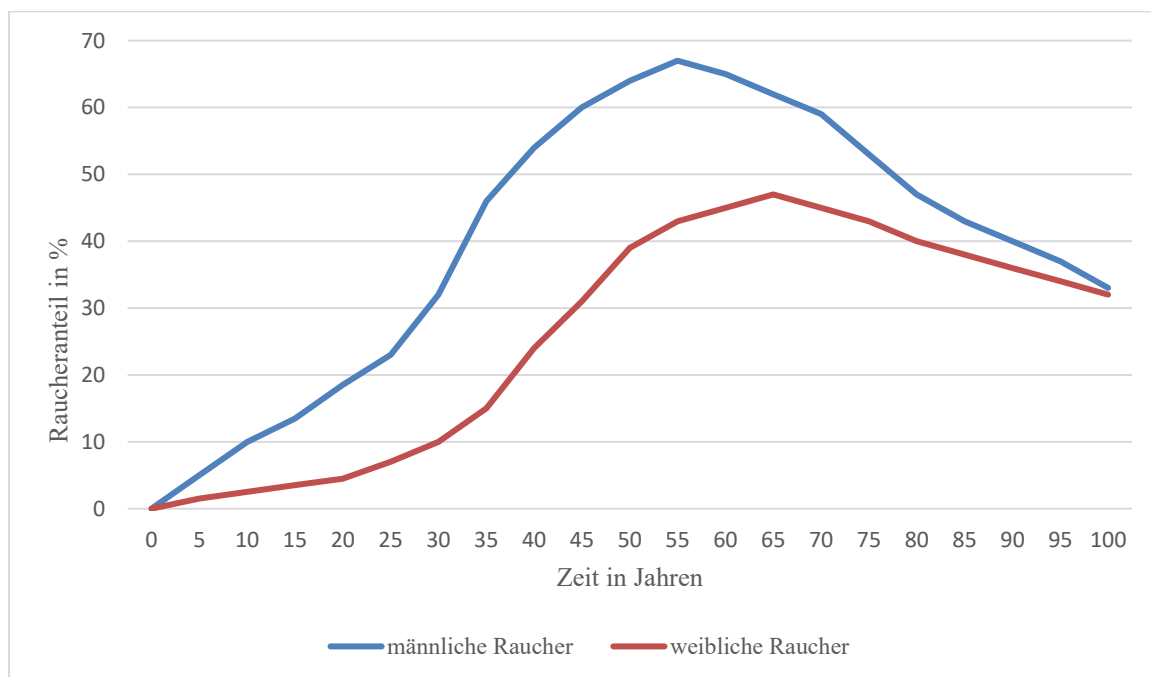


Abbildung 11: Transformation des Tabakkonsums

Quelle: In Anlehnung an (Schulze und Lampert 2006)

4.2 Datenrekrutierung

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten stammen überwiegend aus der WHO-Datenbank „Health for all“. In die statistischen Analysen wurden 39 ätiologische Faktoren aus den 4 Bereichen Gesundheitssystem, soziale und wirtschaftliche Faktoren, individuelles Verhalten, sowie Faktoren der Rubrik Umwelt exportiert. Eingeschlossen wurden alle möglich Einflussfaktoren für die Entstehung und damit die Mortalitätsrate von Lungenkrebs. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Datenmenge für die folgenden 11 Faktoren nicht ausreichte, um diese in die statistische Analyse aufzunehmen:

Tabelle 16 Ausgeschlossene Faktoren aufgrund zu geringer Datenmenge

1. Regelmäßige tägliche Raucher, 15 Jahre und älter, angegeben in Prozent
2. Durchschnittliche, pro Person pro Tag zur Verfügung stehende Anzahl an Kalorien
3. Zur Verfügung stehende Gesamtenergie aus Fett, angegeben in Prozent
4. Zur Verfügung stehende Gesamtenergie aus Protein, angegeben in Prozent
5. Durchschnittsmenge der pro Person pro Jahr zur Verfügung stehende Menge an Getreide (kg)
6. Durchschnittsmenge der pro Person pro Jahr zur Verfügung stehenden Menge an Früchten und Gemüse (kg)
7. Schwefeldioxidemissionen, kg pro Kopf pro Jahr
8. Durchschnittliche Anzahl an Leuten pro bewohnter Wohneinheit
9. Medizinische Grundversorgungseinheiten pro 100tsd
10. Gesundheitsausgaben im Öffentlichtssektor in % der gesamten Gesundheitsausgaben, WHO Schätzung
11. Jährliche pro Kopf konsumierte Zigarettenanzahl

Von besonderem Interesse wäre der mögliche Zusammenhang zwischen Ernährungsgewohnheiten der einzelnen Länder (Faktoren 2-6) und der Mortalitätsrate von Lungenkrebs. Aktuelle Studien belegen diese These. Ein hoher Anteil an Vollkorn, Obst und Gemüse in der Ernährung von ehemaligen Rauchern korreliert gegensinnig mit dem Risiko an Lungenkrebs zu erkranken (Anic et al. 2016). Laut einer weiteren Studie aus den USA von 2016 soll das Lungenkrebsrisiko durch eine Ernährung mit überdurchschnittlich viel Obst Gemüse um bis zu 32% gesenkt werden (Tu et al. 2016).

Die Mortalitätsraten und Faktoren wurden für den Zeitraum 2010-2014 extrahiert. Für manche Faktoren ist dieser Zeitraum von fünf Jahren jedoch zu begrenzt um mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Zusammenhang zur Mortalitätsrate festzustellen. Vor allem Einflussfaktoren zur Entstehung von Lungenkrebs, wie zum Beispiel das Rauchen, zeigen erst viele Jahre später einen Effekt.

Korrelationsanalysen:

Eine häufige Fehlinterpretation dieser Analyse ist es, die Korrelation mit Kausalität gleichzusetzen. Der Grund für einen statistisch nachgewiesenen Zusammenhang zwischen zwei Variablen könnte auch durch eine verzerrende Störgröße (Confounder) bedingt sein. Ein Confounder ist mit beiden Variablen, denen die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zugrunde liegt, assoziiert und kann so einen Zusammenhang vortäuschen, der zwar statistisch signifikant, aber nicht kausal ist. Um den Einfluss von Störgrößen zu kontrollieren, wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt (siehe unten).

Clusteranalyse:

Die Analyse der EU-Länder ergab bei Frauen und Männern jeweils 4 Cluster. Das erste Cluster, welches die Gruppe der Länder mit der größten Mortalitätsrate abbildet, besteht bei beiden Geschlechtern aus nur einem Land. Dieses Land ist als Ausreißer bezüglich der Mortalitäten aufzufassen.

Regressionsanalyse:

Da einzelne Werte fehlten, wurde für die Regressionsanalyse der Datensatz mittels einer multiplen Imputation vervollständigt, um einen Vergleich der EU-Länder zu ermöglichen. Diese Schätzung ist als Präzisionsverlust zu werten und stellt eine potentielle Fehlerquelle dar. Die Frage, ob die tatsächlichen Werte zum selben Ergebnis führen würden, bleibt unbeantwortet. Allerdings ist davon auszugehen, dass das gewählte Imputationsverfahren realistische Werte erzeugt hat. Es besteht demnach kein Grund zur Annahme, dass dadurch die Ergebnisse der statistischen Analysen wesentlich verzerrt wurden.

Die multiple Regressionsanalyse liefert als Ergebnis eine Rangfolge der Variablen bezüglich ihrer Wichtigkeit. Es wird festgelegt, wie ausgeprägt der Einfluss einzelner Faktoren auf die Mortalitätsrate ist. Zu beachten ist hierbei, dass sich die Rangfolge nur auf einzelne Faktoren bezieht. Da bei den Analysen in dieser Arbeit alle relevanten Einflussfaktoren berücksichtigt wurden, ist nicht anzunehmen, dass die Ergebnisse durch einen Confounder verzerrt sind.

4.3 Präventionsmaßnahmen

4.3.1 Maßnahmen zur Tabakprävention

Mit gesundheitspolitischen Maßnahmen zur Tabakprävention stehen einige EU-Länder noch am Anfang, obwohl die positive Wirkung zahlreicher Präventionsmaßnahmen belegt ist.

Dass ein Zusammenhang zwischen Präventionsmaßnahmen und der Mortalitätsrate besteht, wird bei Betrachtung der Ergebnisse deutlich.

Die ANOVA-Analyse der Männer zeigt, dass der Tabakpreis in den Ländern mit der höchsten Mortalitätsrate (Cluster1) am niedrigsten ist und umgekehrt. Auch die Regressionsanalyse bestätigt den großen Einfluss auf die Mortalitätsrate. Unter allen untersuchten Faktoren hat der Tabakpreis, neben der Anzahl der Ärzte, den größten Einfluss.

Bereits 1996 wurde von Wirtschaftswissenschaftlern die Tabaksteuererhöhung als effiziente Maßnahme zur Senkung des Tabakkonsums empfohlen. Die Autoren stellen fest, dass eine Preiserhöhung von Zigaretten um 10% zu einem durchschnittlichen Rückgang von 4% des Zigarettenkonsums führt. Mit einem Rückgang um bis zu 13% hat sich diese Maßnahme als besonders wirksam bei jugendlichen Konsumenten erwiesen (Chaloupka und Wechsler 1997).

Der positive Effekt durch Erhöhung der Tabaksteuer in Deutschland wird durch eine Stellungnahme des DKFZ von 2014 bestätigt. In den Jahren 2002-2005 wurde die Tabaksteuer jährlich um 10-16% erhöht. Die Stückzahl der konsumierten Zigaretten fiel im gleichen Zeitraum von 145 auf 96 Milliarden. Der Raucheranteil der 12-17 Jährigen sank mit fast 30% (28,6%) von 2001-2005 enorm. Auch das DKFZ spricht sich daher deutlich für eine kontinuierliche und deutliche Steuererhöhung aus (Viario et al. 2014).

Bei Betrachtung der Regressionsanalyse der Frauen fällt ebenfalls der außerordentliche Einfluss der Tabak-Prävention auf die Mortalitätsrate auf. Hier scheint jedoch weniger der Tabakpreis als einzelner Faktor, sondern die Gesamtheit der Tabakpräventionsmaßnahmen, die durch die TCS repräsentiert werden, von großer Bedeutung zu sein. Von allen untersuchten Faktoren hat bei den Frauen der Wert der TCS, ebenfalls zusammen mit der Anzahl der Ärzte, den größten Einfluss auf die Mortalitätsrate. Steigt die Tabakkontrolle und damit der Wert der TCS um 10 Punkte, sinkt die MR um ca 1%.

Unbestritten bleibt der enorme Einfluss des Tabakpreises auf Jugendliche, die bis zu dreimal sensibler auf einen Preisanstieg reagieren als erwachsene Raucher (Chaloupka et al. 2002). Da 52% aller Raucher in der EU vor dem 18. Lebensjahr mit dem Rauchen beginnen und die Tabakentwöhnung mit steigendem Alter immer schwieriger wird, kann durch die Tabaksteuererhöhung das Problem sprichwörtlich an

der Wurzel gepackt werden und die Inzidenz der Raucher erheblich gesenkt werden (European Commission 2017).

Tabakrauch gilt nicht nur als Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs, sondern auch als Risikofaktor zahlreicher weiterer Krebserkrankungen, darunter Krebs in der Mundhöhle, des Ösophagus, des Pharynx, der Blase, des Magens und des Pankreas (Newcomb und Carbone 1992).

Auch für Kardiovaskuläre Erkrankungen, welche die weltweit häufigste Todesursache darstellen, gilt Rauchen als wichtiger vermeidbarer Risikofaktor (WHO 2017). Nicht nur aus gesundheitlichen Gründen, sondern auch aufgrund der finanziellen Kosten, sollten die Länder der EU ihre Tabakpräventionspolitik überdenken. Laut einer aktuellen Studie entstanden in der EU im Jahr 2009, für die Therapie von mit Rauchen assoziierten Krankheiten und aufgrund von finanziellen Einbußen durch Produktivitätsverlust, Kosten in Höhe von 32,98 Billionen Euro (GHK 2012). Dieser Wert entspricht etwa 3,74% der gesamten Gesundheitsausgaben.

Wie sieht also eine effektive Tabakprävention aus?

Die Länder der EU sollten für sich das Instrument der Tabakpreiserhöhung mehr nutzen. Wichtig ist außerdem ein umfassendes und kostenfreies Angebot von Beratung und Behandlung zur Tabakentwöhnung. Neben der Herausforderung, die Anzahl an Rauchern in der Bevölkerung zu verringern, ist es auch wichtig, Nichtraucher durch entsprechende Nichtraucherschutzgesetze in der Öffentlichkeit und am Arbeitsplatz vor Passivrauch zu schützen.

4.3.2 Sekundärprävention

Die mit einer Reduktion der Mortalitätsrate von 20% herausragenden Ergebnisse des NLST haben die USA und Kanada bereits veranlasst, offiziell ein LDCT-Screening-Programm einzuführen. Seit 2015 werden in den USA die Kosten, die durch ein LDCT-Screening für Risikopatienten entstehen, von den privaten und der öffentlichen Krankenkasse MEDICARE übernommen.

Die größte Problematik des Screenings liegt am hohen Anteil der falsch-positiven unter allen positiven Ergebnissen. Dies bedeutet, dass der positive Vorhersagewert gering ist, was durch die geringe Prävalenz des Bronchialkarzinoms begründet ist. Im National Lung Screening Trail von 2011 lag der Anteil der falsch positiven Befunde bei über 95%. In dieser Studie galt ein nicht-verkalkter Lungenrundherd im Durchmesser größer als 4mm als positiv. Knötchen in der Lunge sind sehr häufig festzustellen, wobei diese Befunde sich größtenteils als gutartig herausstellen.

Durch die Neudefinition der als positiv zu interpretierenden Befunde, die unter anderem einen Mindestdurchmesser von 10mm verlangt, konnte in der NELSON-

Studie die falsch-positiv Rate auf 50% gesenkt werden (Vogel-Claussen und Grosse 2016).

Zur Sicherung der Diagnose sind invasive Untersuchungen wie Bronchoskopie oder Feinnadelbiopsie notwendig, die ebenfalls mit Risiken verbunden sind. Auch die psychische Belastung für die Patienten, die ein vermeintlich positives Ergebnis bis zur endgültigen Diagnosestellung mit sich bringt, sollte nicht unterschätzt werden. Der Patient muss in jedem Fall sorgfältig über Pro und Contra der Screening-Untersuchung aufgeklärt werden.

Die finanzielle Belastung für die Krankenkassen durch Krebspatienten steigt aufgrund des demographischen Wandels und der permanent steigenden Behandlungskosten konstant an. Für die Regierungen, Versicherungen und Krankenkassen steht daher unter anderem die Wirtschaftlichkeit von Screening-Untersuchungen im Vordergrund. Studien zu diesem Thema liefern keine einheitlichen Ergebnisse. Als Maßstab der Kosten-Nutzen-Effizienz dient das Qualitätskorrigierte Lebensjahr, abgekürzt QALY. Bei der Entscheidungsfindung kann der Vergleich mit langfristig angewandten Krebs-Screening-Programmen helfen. Das Mammographie-Screening zur Sekundärprävention von Brustkrebs reduziert die Mortalität um 15-25% (Løberg et al. 2015). Was die Effektivität betrifft, befindet sich das Lungenkrebscreening mit einer Reduktion der Mortalitätsrate von etwa 20% im gleichen Rahmen. Bei jährlicher Mammographie für Frauen im Alter zwischen 45-80 Jahren kostet 1 QALY rund 58.000 US Dollar (Stout et al. 2006). Auch die langfristig etablierte Darmkrebsvorsorge durch Koloskopie alle 10 Jahre ab einem Alter von 50 Jahren liegt mit Kosten von etwa 56.800 US Dollar pro QALY in einem ähnlichen Bereich. (Sharaf und Ladabaum 2013) Ob das Lungenkrebs-Screening über eine positive Kosten-Nutzen Bilanz verfügt, hängt vor allem von dem jeweils angewandten Screening-Modell ab. Besonders ausschlaggebend ist dabei die Häufigkeit der LDCT Untersuchungen. Während bei der NLST Studie 1 QALY etwa 81.000 US-Dollar kostet, zeigte eine aktuelle Studie, dass von 27 möglichen Lungenkrebs Screening Modellen, bei 15 Modellen weniger als 50.000 US-Dollar für 1 QALY an Kosten entstehen (Tomonaga et al. 2018). Das heißt, dass bei vielen möglichen Modellen zur Lungenkrebsvorsorge die Kosten für 1 QALY verglichen mit Darm- und Brustkrebsvorsorge sogar geringer ausfallen würden. Fakt ist, dass ein sinnvolles Lungenkrebs-Screening-Programm die Mortalitätsrate von Lungenkrebs senkt. Die Länder der europäischen Union sollten deshalb schnellstmöglich mit der Einführung von Screening bei Risikopatienten beginnen.

4.4 Therapie

4.4.1 Chemotherapie

Zahlreiche Studien, darunter auch erste Langzeitstudien, bestätigen die Überlegenheit der EGFR Tyrosin-Kinase Inhibitoren wie Erlotinib, Afatinib und Gefitinib im Vergleich zur Standardchemotherapie. 2018 veröffentlichten Hirsch et al. die erste Langzeitstudie zur Behandlung mit Gefitinib mit einer medianen Behandlungsdauer von 11,1 Jahren. Die 10-Jahre Überlebensrate der initial mit Gefitinib behandelten Patienten lag bei 86% und die 15-Jahre Überlebensrate bei 59% (Hirsch et al. 2018). Die Therapie mit Tyrosin-Kinase-Inhibitoren kann das Überleben der Patienten verlängern und damit die Mortalitätsrate senken.

Wirft man einen Blick auf die Länder mit der höchsten Mortalitätsrate bei Männern und Frauen, wird auch ein Zusammenhang zwischen der Mortalitätsrate einerseits und der Verfügbarkeit der Medikamente, sowie finanzielle Belastung für Patienten andererseits deutlich.

Ungarn liegt im Ranking der Mortalitätsraten der Männer auf Platz eins und der Frauen auf Platz zwei. Abgesehen von Afatinib sind die neuen Medikamente zwar verfügbar, allerdings muss der Patient die Gesamtkosten zu 100% selbst tragen.

Polen liegt mit einer Mortalitätsrate von 11,75 pro 10.000 Einwohnern auf Platz 2 im Ranking der Männer. Bei den Frauen ist das Land im Ranking auf dem 7. Platz zu finden. Dort waren die untersuchten Medikamente zwar kostenlos für die Patienten, aber dafür nur sehr schlecht verfügbar. Abgesehen von Erlotinib, wurde je nach Medikament nur eine gelegentliche bis keine Verfügbarkeit festgestellt.

Auch die Länder Lettland, Litauen und Rumänien, in welchen die Patienten die Kosten der Medikamente selbst tragen müssen, sind im Ranking der Männer unter den zehn Ländern mit der höchsten Mortalität zu finden.

Auffällig durch schlechte Verfügbarkeit waren neben den bereits erwähnten Ländern Rumänien und Polen auch Zypern und Litauen. Zypern fällt dabei aus der Reihe, da das Land trotz einer Verfügbarkeit von nur 2 der 4 untersuchten Medikamente eine sehr niedrige Mortalitätsrate bei beiden Geschlechtern aufweist. Das Land Zypern fällt nicht nur in diesem Punkt aus der Reihe, sondern scheint auch bezogen auf die Anzahl an Krebserkrankungen eine Sonderstellung einzunehmen. Zypern hat mit einem Wert von ca. 28% eine hohe Raucherquote und liegt damit 2020 auf Platz 9 von 27 innerhalb der EU (The global health observatory 2022). Trotz der hohen Anzahl an Rauchern, ist die Zahl der mit Tabak-assoziierten Krebsdiagnosen vergleichsweise sehr gering (Farazi et al. 2015). Und nicht nur die Lungenkrebsraten, sondern auch die allgemeinen Krebsinzidenzraten sind im Vergleich zu anderen südeuropäischen Ländern auffallend niedrig (Cooter et al. 2015). Eine genauere Betrachtung und

Ursachenforschung ist empfehlenswert und könnte wichtige Einblicke bezüglich möglicher Einflussfaktoren der Krebsentstehung vermitteln.

4.4.2 Bestrahlung

Die Ergebnisse bezüglich der Bestrahlungskapazitäten von Krebspatienten divergieren bei der getrennten Betrachtung der Geschlechter stark. Dieser Faktor ist zwar bei den Korrelationsanalysen der Männer und der Frauen signifikant, korreliert jedoch bei den Männern positiv ($r = 0,5245$, Tabelle 5) und bei der Analyse der Frauen negativ ($r = -0,2491$, Tabelle 6) mit der Mortalitätsrate. Dann würde die Zunahme des Wertes, was einer wachsenden Unterversorgung entspricht, mit sinkender Mortalitätsrate bei den Frauen einhergehen. Der nachgewiesene Zusammenhang zwischen Bestrahlungskapazität und Mortalitätsrate ist demnach nicht kausal bedingt. Bei den multiplen Analysen zeigt sich, dass der Einfluss der Bestrahlung bei Männern im Vergleich zu anderen Einflussfaktoren eher schwach ist (Tabelle 11) und bei Frauen in der multiplen Analyse nicht berücksichtigt wird (Tabelle 12).

Als Fazit kann festgehalten werden, dass der Einfluss von Therapiemöglichkeiten auf die Mortalitätsrate nur sehr begrenzt ist, da auch die Anwendung der empfohlenen Therapie meistens nur zu einer Lebensverlängerung und nicht zur Heilung des Bronchialkarzinoms führt. Auch dadurch wird der bereits erwähnte beste Ansatz zur Reduktion der Mortalitätsrate durch Ausbau der Präventionsmaßnahmen bestätigt.

4.5 Analyse der Faktoren aus dem Bereich Gesundheitssystem

Das Gesundheitssystem eines Landes entsteht aus zahlreichen Faktoren wie sozioökonomischer Gesellschaftsaufbau, politischer und historischer Vergangenheit und kulturellen Traditionen (Jakubowski und Busse 2002). Dadurch unterscheiden sich die Gesundheitssysteme in der Europäischen Union stark bezüglich Organisation, Aufbau und Finanzierung. Ein Vergleich dieser unterschiedlichen Systeme gestaltet sich daher als sehr komplex. Verschiedene Organisationen, darunter die WHO, Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), die Europäische Kommission und das Health Consumer Powerhouse veröffentlichen regelmäßig Einschätzungen zu den Gesundheitssystemen der europäischen Länder. Letztere versucht mit dem sogenannten Health Consumer Index seit 2005 eine jährliche Bewertung der Gesundheitssysteme vorzunehmen und diese zu vergleichen. Die Bewertung erfolgt mittels Punktevergabe von maximal 1000 Punkten in 46 Faktoren aus den folgenden 6 Bereichen: Patientenrechte, Zugänglichkeit (Wartezeiten für Behandlungen), Behandlungsergebnisse, Angebot und Erreichbarkeit von

Dienstleistungen, Prävention und Medikamente. Die Ergebnisse des aktuellen Health Consumer Index zeigen Parallelen mit den standardisierten Mortalitätsraten von Lungenkrebs (Bjornberg 2018). Die Länder Ungarn (565 Punkte) und Polen (585 Punkte) gehören zu den schlechtesten bewerteten Ländern und weisen bei beiden Geschlechtern eine hohe Mortalitätsrate auf.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse zeigen mit einem F-Wert von 75,52 (Tabelle 11) bei den Männern und einem F-Wert von 65,58 (Tabelle 12) als wichtigen Faktor die Anzahl der Ärzte in den einzelnen Ländern der Europäischen Union. Während bei den Frauen die Ärzteanzahl den größten Einfluss auf die Mortalitätsrate hat, kommt bei den Männern dieser Faktor nach dem Zigarettenpreis an zweiter Stelle. Durch Betrachtung der Ergebnisse der Clusteranalyse der Männer wird dieser Zusammenhang ebenfalls deutlich. Die Ärzteanzahl ist im Cluster 1 mit der höchsten Mortalitätsrate mit ca. 309 Ärzten pro 100.000 Einwohnern am geringsten. Mit sinkender Mortalitätsrate von Cluster 1 zu Cluster 4 steigt die Anzahl der Ärzte um fast 30% auf ca. 400 pro 100.000 Einwohner in Cluster 4.

Der Zusammenhang zwischen Ärztedichte und Behandlungserfolg ist wenig untersucht. Eine Studie aus dem Jahr 2000 kam zu dem Ergebnis, dass eine Zunahme der Ärztezahl um 10% die vorzeitige Mortalitätsrate (premature mortality) der Frauen um 4 % und die der Männer um 3% reduziert. Untersucht wurden unter anderem Mortalitätsraten und wichtige Faktoren der medizinischen Versorgung von 1970 bis 1995 aus 21 OECD Mitgliedsstaaten (Or 2000).

Die vorliegenden Ergebnisse lassen vermuten, dass durch eine steigende Anzahl an Ärzten eine langfristig effektivere Therapie durchgeführt werden kann und dadurch die Mortalitätsrate sinkt. Eine weitere Erklärung für diesen Zusammenhang ist, dass durch eine hohe Ärztequote Lungenkrebs in einem frühen Stadium erkannt werden kann. Dies erhöht die Chance des Patienten auf Heilung und verbessert außerdem die 5-Jahres-Überlebensrate (Pfannschmidt et al. 2006). Als Konsequenz sinkt ebenfalls die Mortalitätsrate. So liegt die 5-Jahre-Überlebensrate im Stadium 1A bei ca. 73% und sinkt bis zum Stadium 4 auf nur ca. 13% (Woodard et al. 2016). Eine Studie aus dem Jahr 2019 stützt diese These. Das Deuten von ersten, oft unspezifischen, Symptomen bei vorliegenden Risikofaktoren für Lungenkrebs und die Veranlassung weiterer diagnostischen Maßnahmen sowie die Überweisung zum Pneumologen liegt oftmals in den Händen des Hausarztes. Die Studie verweist auf den Zusammenhang zwischen der Anzahl an Hausärzten und Mortalitätsraten. Durch eine Zunahme der Hausärztdichte von 10 Ärzten pro 100.000 Einwohner, konnte die Sterblichkeit von Krebs um 1 Prozentpunkt und von Erkrankungen der Atemwege im 1,4 Prozentpunkte verringert werden (Basu et al. 2019).

Bei Betrachtung der geographischen Darstellung der Clusteranalyse der Männer (Abb. 9) wird deutlich, dass die EU-Länder im Cluster 1 und 2, also jene mit den höchsten Mortalitätsraten, im Osten der EU gelegen sind. Eine neue Studie aus 2018 bestätigt

diesen geographischen Zusammenhang auch für andere Krebsarten. Sie führt die signifikant schlechteren Krebs-Überlebensraten im Osten Europas unter anderem auf den späten Diagnosezeitpunkt dieser Länder zurück. Im Osten Europas wird Krebs proportional häufiger zu einem Zeitpunkt mit bereits erfolgter Metastasierung diagnostiziert (Minicozzi et al. 2018).

Die Länder mit der höchsten Mortalitätsrate bei den Frauen befinden sich jedoch nicht im Osten, sondern im Nord-Westen der EU (Abb. 8). Die Diagnosestellung zu einem späten Zeitpunkt und die geographische Lage können also nicht als ein Hauptgrund für hohe Mortalitätsraten genannt werden, sondern sollten nur als Teilaspekt betrachtet werden.

Wenn ein Anstieg der Ärztequote für eine Senkung der Mortalitätsrate sorgt, liegt die Vermutung nahe, dass eine steigende Anzahl an Krankenhäusern ebenfalls einen positiven Effekt mit sich bringt. Bei Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit lässt sich nur bedingt ein Zusammenhang feststellen. Die Korrelationsanalyse mit negativem Koeffizienten bei beiden Geschlechtern bestätigt die erste Vermutung, dass eine große Krankenhausanzahl mit einer verminderten Mortalitätsrate einhergeht. Die durchgeführte Varianzanalyse bestätigt den Zusammenhang ebenfalls. Im Cluster mit der höchsten Mortalitätsrate finden sich am wenigsten Krankenhäuser pro 100.000 Einwohner und umgekehrt. Das Ergebnis der Regressionsanalyse der Männer lässt allerdings (in Kombination mit anderen Faktoren) mit einer vergleichsweise geringen F-Statistik in der multiplen Regressionsanalyse nur einen geringen Einfluss auf die Mortalitätsrate vermuten (Tabelle 11). Die Analyse der Mortalitätsraten der Frauen ergab einen positiven Korrelationskoeffizienten, der sich jedoch in der multiplen Analyse nicht mehr als signifikant erwies (Tabelle 12). Demnach wurde dieser Faktor von anderen Parametern überlagert.

Nicht allein die Zahl an Krankenhäusern, sondern viel mehr die Größe und deren Auslastung entscheidet, ob eine effiziente Versorgung der Patienten möglich ist. Zur Kosteneinsparung und gleichzeitig Verbesserung der medizinischen Versorgung wurden in den letzten Jahren europaweit Krankenhäuser ausgebaut, zusammengeführt und kleine Krankenhäuser geschlossen. Studien haben jedoch gezeigt, dass unter dem Gesichtspunkt der Kosteneffizienz, mindestens 200 und maximal 600 Betten pro Krankenhaus sinnvoll sind (Giancotti et al. 2017). Bezogen auf die Mortalitätsrate in den Krankenhäusern ist vor allem die Bettenauslastung entscheidend. Eriksson et al. kommen in ihrem Review zu dem Ergebnis, dass während Zeiten der Überlastung in Krankenhäusern ein Anstieg der Mortalitätsrate zwischen 50% und 150% zu verzeichnen ist (Eriksson et al. 2017). Eine Kölner Studie aus dem Jahr 2014 liefert zu diesem Thema präzise Zahlen.

Ab einer Bettenauslastung von 92,5% kommt es in Deutschland zu einer signifikanten Erhöhung der Mortalitätsrate. 17% der Todesfälle im Untersuchungszeitraum wären bei einer Bettenauslastung <92,5% vermeidbar gewesen (Kuntz et al. 2015)

Bezüglich Operationsrisiko und Krankenhauswahl besteht ein Zusammenhang zwischen einer geringen Anzahl an Krebsoperationen pro Krankenhaus und einer damit verbundenen erhöhten Sterblichkeitsrate. Bei einer Studie mit 32.000 Krebspatienten ergab die Operation der Lobektomie bei Lungenkrebs in Krankenhäusern mit einem großen Operationsvolumen eine um 1,7% geringere Mortalitätsrate, verglichen mit Krankenhäusern mit kleiner Anzahl an Krebsoperationen (Hannan et al. 2002).

Nicht nur bei der operativen Therapie mittels Lobektomie ist ein Krankenhaus mit hohem Volumen an behandelten Krebspatienten vorteilhaft. Auch im inoperablen Stadium des Bronchialkarzinoms bei kombinierter Radiochemotherapie liefert ein Krankenhaus mit hohem Anteil an diesen Patienten wesentlich bessere Überlebensraten, als ein Krankenhaus welches nur wenige Patienten in diesem Stadium behandelt (Lee et al. 2002).

Die Clusteranalyse der Männer verdeutlicht außerdem den Zusammenhang zwischen Gesundheitsausgaben und der Mortalitätsrate. Die gesamten Gesundheitsausgaben pro Kopf betragen in den Ländern des Cluster 1 mit ca 1760 PPP\$ weniger als die Hälfte verglichen mit den 3610 PPP\$ im vierten Cluster. Die Gesundheitsausgaben steigen von Cluster 1 zu Cluster 4 deutlich an, sodass Länder mit hohen pro-Kopf-Ausgaben für Gesundheit eine geringe Mortalitätsrate aufweisen und umgekehrt. Auch die Regressionsanalyse bestätigt diese Beziehung. Steigen die prozentualen Gesundheitsausgaben des Staates bezogen auf das BIP, sinkt die Mortalitätsrate sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen.

Der Faktor der prozentualen privaten Gesundheitsausgaben, bezogen auf die gesamten Gesundheitsausgaben, ist bei der Korrelationsanalyse der Frauen, jedoch nicht bei den Männern, signifikant. Erstaunlicherweise korreliert der Faktor gegensinnig mit der Mortalitätsrate, sodass die Länder, in welchen die privaten Haushalte einen großen Teil der Gesundheitskosten selbst tragen müssen eine niedrige Mortalitätsrate aufweisen. Die Ergebnisse liefern in diesem Punkt keinen sinnvollen Zusammenhang zwischen den einzelnen EU-Ländern. Der Einfluss innerhalb der einzelnen Länder bleibt jedoch unbestreitbar. Je größer der Anteil an privaten sogenannten „out-of-Pocket“ Kosten im Gesundheitswesen, desto größer ist die gesundheitliche Chancenungleichheit innerhalb des Landes (Forster et al. 2018).

4.6 Analyse der sozialen und wirtschaftlichen Faktoren

Im Bereich der sozialen und wirtschaftlichen Faktoren wurde unter anderem der Zusammenhang zwischen Arbeitslosenquote und Mortalitätsrate untersucht. Dass eine steigende Arbeitslosenquote mit zunehmender Mortalitätsrate einhergeht, lässt sich vor allem an den Ergebnissen der statistischen Analysen bei den Männern ablesen. Der Einfluss dieses Faktors zeigt sich in der multiplen Regressionsanalyse der Männer und ist mit einem F-Wert von 40,80 und $p < 0,0001$ (Tabelle 11) nicht zu unterschätzen. Hierfür sind insbesondere die nachfolgenden zwei Aspekte erklärend. Ein Grund ist der Zusammenhang zwischen Arbeitslosigkeit und Rauchen. Der Anteil an Rauchern bei einer Untersuchung mit 10.000 Personen zwischen 40 und 59 Jahren war unter den Arbeitslosen wesentlich höher als unter den Vollzeitbeschäftigten (Lee et al. 1991). Eine Studie von 1994, bei der 1.080 Personen 5 Jahre lang begleitet wurden, bestätigt diese Kausalität auch bei jungen Erwachsenen. Unter den rauchenden 21-Jährigen ergab sich ein Quotenverhältnis zwischen der Gruppe der Arbeitslosen und der Gruppe der Arbeitenden oder nur kurzzeitig Arbeitslosen von 2,4 bei den Männern und 3,45 bei den Frauen (Hammarström und Janlert 1994). Die Chancen von Rauchern auf dem Arbeitsmarkt sind außerdem schlechter als jene von Nichtrauchern. (Prochaska et al. 2016) Daher sind Arbeitslose eine wichtige Zielgruppe für Programme zur Tabakprävention und vor allem zum Thema Rauchentwöhnung. Schulungen von Sozialarbeitern und Fachangestellten für Arbeitsmarktdienstleistungen in diesem Bereich scheinen sinnvoll.

Ein weiterer Grund ist der Einfluss des sozialen Status auf die Gesundheit. Dass ein geringer sozioökologischer Status mit erhöhter Morbidität und Mortalität in Zusammenhang steht, wird in der Literatur der letzten 100 Jahre immer wieder bestätigt (Antonovsky 1967; Singer und Ryff 2001; Sorokin und Turner 1927). Die gesundheitliche Ungleichheit sowohl zwischen, als auch innerhalb der europäischen Länder wird in einem aktuellen Buch der TASC- Organisation beschrieben (Forster et al. 2018). Einwohner in Ländern mit großer Einkommenskluft haben eine geringere Lebenserwartung, als Menschen in Ländern mit ausgeglicheneren Einkommensverhältnissen. Die Einkommenskluft in den europäischen Ländern wurde anhand des GINI-Koeffizienten in der statistischen Analyse berücksichtigt. Der Faktor korrelierte zum einen nur bei den Frauen und zum anderen gegensinnig mit der Mortalitätsrate, sodass hier kein sinnvoller Zusammenhang festgestellt werden kann. EU-Länder mit großem Wohlstand sind besser in der Lage, die permanent steigenden Kosten für ein erfolgreiches Gesundheitssystem zu tragen. Dies spiegelt sich auch in der Mortalitätsrate wider. In der ANOVA-Analyse ist das pro Kopf ermittelte BNE im Land mit der größten Mortalitätsrate der Männer am geringsten und steigt kontinuierlich zum 4. Cluster an.

Auch bei diesem Einflussfaktor ist ein Zusammenhang mit Tabakkonsum denkbar. Haushalte mit hohem Einkommen rauchen wesentlich seltener als jene mit geringem Einkommen (Dinno und Glantz 2009).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für eine Verbesserung der Gesundheitssituation in der EU nicht allein die Gesundheitspolitik der Länder, sondern auch Bereiche der Wirtschafts- und Sozialpolitik eine wichtige Rolle spielen.

4.7 Analyse der individuellen Faktoren

Die statistischen Analysen der individuellen Einflussfaktoren liefern divergente Ergebnisse zwischen Männern und Frauen. Die untersuchten Faktoren Übergewicht und Alkoholkonsum korrelieren nur beim männlichen Geschlecht mit der Mortalitätsrate (Tabellen 5 und 6). Beide Korrelationskoeffizienten sind positiv und weisen somit auf einen gleichsinnigen Zusammenhang hin.

Die Clusteranalyse bestätigt diesen Zusammenhang. Der jährliche pro Kopf konsumierte reine Alkohol sinkt von Cluster 1 mit 11,11 zum Cluster 4 auf 10,05 Liter (Tabelle 7). Allerdings muss die Schlussfolgerung, dass ein gesteigerter Alkoholkonsum allein mit einer erhöhten Mortalitätsrate einhergeht, kritisch hinterfragt werden, da Alkoholkonsum häufig mit dem größten Risikofaktor für Lungenkrebs assoziiert ist, dem Rauchen. Eine gepoolte Analyse, welche das Risiko für Lungenkrebs bei Nichtrauchern untersucht hat, kommt zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall kein erhöhtes Risiko durch Alkoholkonsum entsteht (Fehringer et al. 2017). Dazu passt, dass in der vorliegenden Studie bei der multiplen Regression zwar die Prävalenz der Raucher, nicht jedoch der Alkoholkonsum, in das finale Modell aufgenommen wurde (Tabelle 11).

Eine Studie aus dem Jahr 2005 bestätigt die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Mann und Frau. Während bei den nichtrauchenden Frauen mit häufigem Alkoholkonsum kein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs festzustellen war, wurde beim männlichen Geschlecht ein erhöhtes Risiko aufgezeigt (Freudenheim et al. 2005).

Übergewicht stellt einen relevanten Risikofaktor für zahlreiche Krebserkrankungen dar (Bhaskaran et al. 2014). Das Bronchialkarzinom scheint hier eine Ausnahme darzustellen. Paradoxe Weise ist ein hoher BMI mit einem verminderten Risiko für Lungenkrebs und einer verbesserten Überlebensrate assoziiert. Dieses Phänomen wird in Fachkreisen allgemein als „obesity paradox“ bezeichnet (Mavridis und Michaelidou 2019). Doch auch bei diesem untersuchten Einflussfaktor ist ein Zusammenhang mit Tabakkonsum wahrscheinlich, da Raucher häufig einen geringen BMI aufweisen (Chiolero et al. 2008).

So lässt sich die gegensinnige Korrelation zwischen BMI und Lungenkrebsrisiko zwar auf Raucher, aber nicht auf Nichtraucher übertragen (Lam et al. 2013; Smith et al. 2012).

Ein weiteres Problem ist die Definition von Übergewicht. Auch bei dieser Arbeit, mit extrahierten Werten der WHO Datenbank, wird Übergewicht ausnahmslos durch einen BMI ≥ 25 definiert. Wird als Kriterium für Übergewicht nicht allein der BMI als Bemessungsgrundlage herangezogen, sondern auch der Taillenumfang und das Taillen-Hüft-Verhältnis analysiert, kommt man zu einem anderen Ergebnis. Unabhängig vom BMI, steigt das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken für Personen mit großem Taillenumfang und Taillen-Hüft-Verhältnis (Yu et al. 2018). Die Clusteranalyse bestätigt diese positive Korrelation. Die prozentuale Prävalenz an Übergewicht beträgt im 1. Cluster mit der höchsten Mortalität 58,9 und sinkt zum vierten Cluster auf 55,13 (Tabelle 7). Ein F-Wert von 43,38 (Tabelle 11) der Regressionsanalyse verleiht dem Faktor eine relativ große Gewichtung. Es besteht die Möglichkeit, dass Übergewicht vor allem bei Männern mehr Einfluss auf die Mortalitätsrate von Lungenkrebs hat, als bisher in der Literatur beschrieben.

Weitere Untersuchungen zu den Risikofaktoren Alkoholkonsum und Übergewicht sind notwendig. Vor allem eine differenzierte Betrachtung zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht bei Nichtrauchern und an Lungenkrebs Erkrankten scheint für zukünftige Studien sinnvoll.

4.8 Analyse der Umweltfaktoren

Die gewählten Umweltfaktoren beziehen sich in dieser Arbeit auf Luftverschmutzung, da 2016 Luftverschmutzung von der internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) als menschliches Karzinogen von Lungenkrebs klassifiziert wurde. Es wurden die Konzentrationen an Schwefeldioxid, Kohlenstoffdioxid, Ozon und Feinstaub innerhalb der EU-Länder verglichen und ein möglicher Zusammenhang zur Mortalitätsrate von Lungenkrebs untersucht. Keiner der Faktoren korreliert sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen signifikant mit der Mortalitätsrate; daher wurden diese aus den weiteren statistischen Analysen ausgeschlossen.

Die European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE) untersuchte 2013 17 Kohortenstudien aus Europa. Zusammenfassend wurden 312.944 Personen über durchschnittliche 12,8 Jahre beobachtet. Dabei wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Feinstaubkonzentration (PM10) und Lungenkrebsrisiko bestätigt. Für Stickstoffoxide konnte allerdings kein vergrößertes Risiko für Lungenkrebs ermittelt werden (Raaschou-Nielsen et al. 2013). Eine aktuellere Metaanalyse, welche sich nicht ausschließlich auf Europa bezieht, sondern die Fragestellung international anhand von 36 Studien untersuchte, kam zu einem anderen Ergebnis.

Hier korrelierte nicht nur die Konzentration von Feinstaub, sondern auch von Schwefeldioxid und Stickstoffoxiden positiv mit dem Lungenkrebsrisiko (Chen et al. 2015).

Verglichen mit diesen Studien werden die Schwachpunkte dieser Arbeit in Bezug auf die Umweltfaktoren deutlich. Zum einen ist der untersuchte Zeitraum mit 5 Jahren vermutlich zu kurz gefasst, um einen Einfluss auf die Inzidenz und die Mortalitätsrate aufzuzeigen, da ebenso wie bei Tabakrauch nicht allein die Menge, sondern auch die Dauer der Exposition des Lungengewebes mit den Partikeln eine Rolle spielt. Außerdem sind die Werte der WHO in diesem Bereich nicht ausreichend differenziert. So wäre es zum Beispiel sinnvoller, die durchschnittlichen Gesamtjahreskonzentrationen an Feinstaub in den Hauptstädten der EU mit der Mortalitätsrate der Einwohner der jeweiligen Hauptstadt und nicht mit den Einwohnern des ganzen Landes zu vergleichen. Außerdem sollte auch bei diesem Punkt der Einfluss von Tabakkonsum ausgeschlossen werden. In Deutschland zum Beispiel rauchen Einwohner von Großstädten wesentlich häufiger als jene von kleineren Städten oder in ländlichen Gebieten lebende Menschen (Völzke et al. 2007). Da gleichzeitig die Luftverschmutzung in den Großstädten, verglichen mit kleineren Städten und ländlichen Raum, ebenfalls dort am größten ist, könnte daraus eine falsche Schlussfolgerung gezogen werden.

Obwohl sich die Luftqualität Europas in den letzten 10 Jahren kontinuierlich verbesserte, berechnete die Europäische Umweltagentur EUA für das Jahr 2018 379.000 vorzeitige Todesfälle in der Europäischen Union aufgrund von Feinstaubbelastung (Gonzalez 2020). Diese vorzeitigen Todesfälle lassen sich neben Lungenkrebs auf zahlreiche weitere Erkrankungen in Zusammenhang mit Luftverschmutzung zurückführen. Erwähnenswert sind hier unter anderem Asthma, COPD und Herz-Kreislauferkrankungen (Bourdrel et al. 2017; Guarnieri und Balmes 2014; Jiang et al. 2016). Die Länder der Europäischen Union sollten daher eine weitere Reduktion der Luftverschmutzung anstreben. In Bezug auf Lungenkrebs scheinen weitere Studien in der EU sinnvoll, um die Annahme der karzinogenen Wirkung neben Feinstaub auch von Stickstoffoxiden und Schwefeloxiden zu untermauern.

5. Zusammenfassung

Nicht nur in Deutschland, auch in anderen Ländern der Europäischen Union ist Lungenkrebs für die meisten Krebstodesfälle verantwortlich. Die Überlebens- und Mortalitätsraten des Bronchialkarzinoms variieren innerhalb der europäischen Länder stark. Ziel dieser Arbeit war es, Einflussfaktoren der Mortalitätsrate zu identifizieren und neue mögliche Zusammenhänge aufzuzeigen. Neben dem innereuropäischen Vergleich wurde außerdem versucht, Unterschiede zwischen den Geschlechtern herauszufiltern. Die untersuchten Faktoren der WHO-Datenbank stammen aus den Bereichen Gesundheitsmanagement, Umwelt, Wirtschaft und Individualverhalten. Zusätzlich wurden Maßnahmen bezüglich Prävention und Therapie recherchiert und in die statistischen Untersuchungen integriert.

Um eine direkte Vergleichbarkeit der Mortalitätsraten in den Ländern zu gewährleisten, wurde zu Beginn eine Altersstandardisierung durchgeführt. Während die Mortalitätsrate in den meisten Ländern bei den Männern abnimmt, ist im gleichen Zeitraum bei den Frauen ein Anstieg in fast allen EU-Ländern erkennbar.

Mittels einer folgenden Korrelationsanalyse wurden relevante Einflussfaktoren identifiziert. Hier zeigten sich durch den Ergebnisvergleich zwischen Mann und Frau erste Unterschiede. Während die Faktoren Übergewicht und Alkoholkonsum nur bei den Männern signifikant mit der Mortalitätsrate korreliert, liefert der GINI-Koeffizient und die Tabak-Kontroll-Skala dagegen nur bei den Frauen ein signifikantes Ergebnis. Im nächsten Schritt wurde mit Hilfe der Clusteranalyse eine Gruppierung der EU-Länder auf Basis der Mortalitätsraten vorgenommen. Im Geschlechtervergleich ergaben sich wenige Überschneidungen der Gruppen. Zu erwähnen sind hier Finnland, Portugal und Zypern. Diese drei Länder sind bei der Clusteranalyse beider Geschlechter im 4. Cluster mit der geringsten Mortalitätsrate zu finden. Besonders negativ fällt hier Ungarn auf. Dort sind die Mortalitätsraten bei Männern und Frauen außerordentlich hoch.

Mittels ANOVAs wurden die Cluster bezüglich der signifikanten Faktoren verglichen. Mit der abschließenden Regressionsanalyse wurde das simultane Zusammenwirken mehrerer Einflussfaktoren auf die Mortalitätsrate und ihre Abhängigkeitsstruktur untersucht. Die Ergebnisse zeigen als wichtigen Faktor die Anzahl der Ärzte in den einzelnen Ländern der europäischen Union. Während bei den Frauen die Ärzteanzahl den größten Einfluss auf die Mortalitätsrate hat, kommt bei den Männern dieser Faktor nach dem Zigarettenpreis an zweiter Stelle.

Der zweitwichtigste Faktor der Regressionsanalyse der Frauen ist die TCS. Durch den Faktor Zigarettenpreis bei den Männern und den Faktor TCS bei den Frauen wird der immense Einfluss von Tabakprävention auf die Mortalitätsrate deutlich. Bezüglich

Sekundärprävention verdeutlichen die Ergebnisse der Recherche ebenfalls ein großes Potential, durch LDCT-Screening von Risikopatienten die Mortalitätsrate zu senken.

Bei der Analyse der Therapie mittels EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, konnte ein Zusammenhang zwischen schlechter Verfügbarkeit der Medikamente und Ländern mit hoher Mortalitätsrate festgestellt werden. Ebenso Länder, in welchen die Patienten die Kosten der Medikamente selbst tragen müssen, sind im Ranking der Männer unter den zehn Ländern mit der höchsten Mortalität zu finden. Negativ sind hier vor allem die Länder Polen, Lettland, Litauen und Rumänien aufgefallen.

Bezogen auf die Wirtschafts- und Sozialpolitik lässt sich sagen, dass für eine Verbesserung der Gesundheitssituation in der EU nicht allein die Gesundheitspolitik der Länder, sondern auch Bereiche der Wirtschafts- und Sozialpolitik eine wichtige Rolle spielen. Die statistischen Analysen dieser Arbeit weisen dabei vor allem auf einen Einfluss von Arbeitslosenquote und des pro Kopf BNE eines Landes hin.

Zusammenfassend bietet diese Arbeit den Ländern der EU neue mögliche Ansätze, die Todeszahlen durch Lungenkrebs zu senken. Wichtige Einflussfaktoren hierfür sind eine Steigerung der Anzahl an Ärzten, Verbesserung der Verfügbarkeit neuer innovativer Medikamente und deren Kostenübernahme durch den Staat. Neben den bekannten Präventionsmaßnahmen aus dem Bereich der Tabakprävention, sollte die Politik außerdem zur Früherkennung Erkrankter ein LDCT-Screening einführen. Weitere Untersuchungen im Bereich Alkoholkonsum und Übergewicht im Zusammenhang mit Lungenkrebs scheinen sinnvoll.

6. Literaturverzeichnis

- Alvarado-Luna, G. und Morales-Espinosa, D. (2016). **Treatment for small cell lung cancer, where are we now?-a review.** Transl Lung Cancer Res 5, 26-38, doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.13.
- Amos, A. und Haglund, M. (2000). **From social taboo to "torch of freedom": the marketing of cigarettes to women.** Tob Control.
- Anic, G. M., Park, Y., Subar, A. F., Schap, T. E. und Reedy, J. (2016). **Index-based dietary patterns and risk of lung cancer in the NIH-AARP diet and health study.** Eur J Clin Nutr 70, 123-129, doi: 10.1038/ejcn.2015.122.
- Antonovsky, A. (1967). **Social class, life expectancy and overall mortality.** Milbank Mem Fund Q 45, 31-73.
- Basu, S., Berkowitz, S. A., Phillips, R. L., Bitton, A., Landon, B. E. und Phillips, R. S. (2019). **Association of Primary Care Physician Supply With Population Mortality in the United States, 2005-2015.** JAMA Intern Med 179, 506-514, doi: 10.1001/jamainternmed.2018.7624.
- Becker, N., Motsch, E., Trotter, A., Heussel, C. P., Dienemann, H., Schnabel, P. A., Kauczor, H.-U., Maldonado, S. G., Miller, A. B., Kaaks, R. und Delorme, S. (2020). **Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial.** Int J Cancer 146, 1503-1513, doi: 10.1002/ijc.32486.
- Benusch, S., Lienert, M. und Haufe, E. (1999). **Der erste wissenschaftliche Nachweis des Zusammenhanges zwischen Rauchen und Lungenkrebs durch den Dresdner Internisten Dr. Fritz Lickint im Jahre 1935.** Arch Hist Filoz Med 62, 629-630.
- Bhaskaran, K., Douglas, I., Forbes, H., dos-Santos-Silva, I., Leon, D. A. und Smeeth, L. (2014). **Body-mass index and risk of 22 specific cancers. A population-based cohort study of 5·24 million UK adults.** The Lancet 384, 755-765, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60892-8.
- Bjornberg, A. (2018). **Euro Health Consumer Index 2017.**
- Bourdrel, T., Bind, M.-A., Béjot, Y., Morel, O. und Argacha, J.-F. (2017). **Cardiovascular effects of air pollution.** Arch Cardiovasc Dis 110, 634-642, doi: 10.1016/j.acvd.2017.05.003.

- Cassidy, A., Myles, J. P., van Tongeren, M., Page, R. D., Liloglou, T., Duffy, S. W. und Field, J. K. (2008). **The LLP risk model. An individual risk prediction model for lung cancer.** *Br J Cancer* 98, 270-276, doi: 10.1038/sj.bjc.6604158.
- Chaloupka, F. J., Cummings, K. M., Morley, C. P. und Horan, J. K. (2002). **Tax, price and cigarette smoking. Evidence from the tobacco documents and implications for tobacco company marketing strategies.** *Tob Control* 11 Suppl 1, I62-72.
- Chaloupka, F. J. und Wechsler, H. (1997). **Price, tobacco control policies and smoking among young adults.** *J Health Econ* 16, 359-373.
- Chen, G., Wan, X., Yang, G. und Zou, X. (2015). **Traffic-related air pollution and lung cancer. A meta-analysis.** *Thorac Cancer* 6, 307-318, doi: 10.1111/1759-7714.12185.
- Cherny, N., Sullivan, R., Torode, J., Saar, M. und Eniu, A. (2016). **ESMO European Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs and accessibility of antineoplastic medicines in Europe.** *Ann Oncol* 27, 1423-1443, doi: 10.1093/annonc/mdw213.
- Chiolero, A., Faeh, D., Paccaud, F. und Cornuz, J. (2008). **Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance.** *Am J Clin Nutr* 87, 801-809, doi: 10.1093/ajcn/87.4.801.
- Cooter, M., Soliman, A. S., Pavlou, P., Demetriou, A., Orphanides, C., Kritiotti, E., Banerjee, M. und Farazi, P. A. (2015). **Incidence and time trends of cancer in Cyprus over 11 years (1998-2008).** *Tumori* 101, 8-15, doi: 10.5301/tj.5000204.
- Cox, L. S., Africano, N. L., Tercyak, K. P. und Taylor, K. L. (2003). **Nicotine dependence treatment for patients with cancer.** *Cancer* 98, 632-644, doi: 10.1002/cncr.11538.
- Dinno, A. und Glantz, S. (2009). **Tobacco control policies are egalitarian. A vulnerabilities perspective on clean indoor air laws, cigarette prices, and tobacco use disparities.** *Soc Sci Med* 68, 1439-1447, doi: 10.1016/j.socscimed.2009.02.003.
- Dresler, C. M. (2003). **Is it more important to quit smoking than which chemotherapy is used?** *Lung Cancer* 39, 119-124, doi: 10.1016/s0169-5002(02)00455-5.
- Eriksson, C. O., Stoner, R. C., Eden, K. B., Newgard, C. D. und Guise, J.-M. (2017). **The Association Between Hospital Capacity Strain and Inpatient Outcomes**

- in Highly Developed Countries. A Systematic Review.** J Gen Intern Med 32, 686-696, doi: 10.1007/s11606-016-3936-3.
- European Commission (2017). **Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes. Summary**, European Commission, [Brussels].
- Farazi, P., Lander, L., Pavlou, P., Watkins, K., Le, L. und Soliman, A. (2015). **Geographic trends of tobacco-related cancers in Cyprus.** Tob Induc Dis 13, 21, doi: 10.1186/s12971-015-0048-5.
- Fehringer, G., Brenner, D. R., Zhang, Z.-F., Lee, Y.-C. A., Matsuo, K., Ito, H., Lan, Q., Vineis, P., Johansson, M., Overvad, K., Riboli, E., Trichopoulou, A., Sacerdote, C., Stucker, I., Boffetta, P., Brennan, P., Christiani, D. C., Hong, Y.-C., Landi, M. T., Morgenstern, H., Schwartz, A. G., Wenzlaff, A. S., Rennert, G., McLaughlin, J. R., Harris, C. C., Olivo-Marston, S., Orlov, I., Park, B. J., Zauderer, M., Barros Dios, J. M., Ruano Raviña, A., Siemiatycki, J., Koushik, A., Lazarus, P., Fernández-Somoano, A., Tardon, A., Le Marchand, L., Brenner, H., Saum, K.-U., Duell, E. J., Andrew, A. S., Szeszenia-Dabrowska, N., Lissowska, J., Zaridze, D., Rudnai, P., Fabianova, E., Mates, D., Foretova, L., Janout, V., Bencko, V., Holcatova, I., Pesatori, A. C., Consonni, D., Olsson, A., Straif, K. und Hung, R. J. (2017). **Alcohol and lung cancer risk among never smokers. A pooled analysis from the international lung cancer consortium and the SYNERGY study.** Int J Cancer 140, 1976-1984, doi: 10.1002/ijc.30618.
- Field, J. K., Smith, D. L., Duffy, S. und Cassidy, A. (2005). **The Liverpool Lung Project research protocol.** Int J Oncol 27, 1633-1645.
- Fontana, R. S., Sanderson, D. R., Woolner, L. B., Taylor, W. F., Miller, W. E. und Muhm, J. R. (1986). **Lung cancer screening. The Mayo program.** J Occup Med 28, 746-750.
- Forster, T., Kentikelenis, A. und Bambra, C. (2018). **Health inequalities in Europe. Setting the stage for progressive policy action**, TASC, Dublin.
- Freudenheim, J. L., Ritz, J., Smith-Warner, S. A., Albanes, D., Bandera, E. V., van den Brandt, P. A., Colditz, G., Feskanich, D., Goldbohm, R. A., Harnack, L., Miller, A. B., Rimm, E., Rohan, T. E., Sellers, T. A., Virtamo, J., Willett, W. C. und Hunter, D. J. (2005). **Alcohol consumption and risk of lung cancer. A pooled analysis of cohort studies.** Am J Clin Nutr 82, 657-667, doi: 10.1093/ajcn.82.3.657.
- GHK (2012). **A study on liability and the health costs of smoking.** DG SANCO (2008/C6/046).

- Giancotti, M., Guglielmo, A. und Mauro, M. (2017). **Efficiency and optimal size of hospitals. Results of a systematic search.** PLoS ONE 12, doi: 10.1371/journal.pone.0174533.
- Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., Branscheid, D., Flentje, M., Griesinger, F., Niederle, N., Stuschke, M., Blum, T., Deppermann, K.-M., Ficker, J. H., Freitag, L., Lübke, A. S., Reinhold, T., Späth-Schwalbe, E., Ukena, D., Wickert, M., Wolf, M., Andreas, S., Auberger, T., Baum, R. P., Baysal, B., Beuth, J., Bickeböller, H., Böcking, A., Bohle, R. M., Brüske, I., Burghuber, O., Dickgreber, N., Diederich, S., Dienemann, H., Eberhardt, W., Eggeling, S., Fink, T., Fischer, B., Franke, M., Friedel, G., Gauler, T., Gütz, S., Hautmann, H., Hellmann, A., Hellwig, D., Herth, F., Heussel, C. P., Hilbe, W., Hoffmeyer, F., Horneber, M., Huber, R. M., Hübner, J., Kauczor, H.-U., Kirchbacher, K., Kirsten, D., Kraus, T., Lang, S. M., Martens, U., Mohn-Staudner, A., Müller, K.-M., Müller-Nordhorn, J., Nowak, D., Ochmann, U., Passlick, B., Petersen, I., Pirker, R., Pokrajac, B., Reck, M., Riha, S., Rübe, C., Schmittel, A., Schönfeld, N., Schütte, W., Serke, M., Stamatis, G., Steingraber, M., Steins, M., Stoelben, E., Swoboda, L., Teschler, H., Tessen, H. W., Weber, M., Werner, A., Wichmann, H.-E., Irlinger Wimmer, E., Witt, C. und Worth, H. (2010). **Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms.** Pneumologie 64 Suppl 2, 1-164, doi: 10.1055/s-0029-1243837.
- Gonzalez, E./A. (2020). **Air quality in Europe - 2020 report.** URL: <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2020-report>.
- Guarnieri, M. und Balmes, J. R. (2014). **Outdoor air pollution and asthma.** Lancet 383, 1581-1592, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60617-6.
- Hammarström, A. und Janlert, U. (1994). **Unemployment and change of tobacco habits. A study of young people from 16 to 21 years of age.** Addiction 89, 1691-1696.
- Hannan, E. L., Radzyner, M., Rubin, D., Dougherty, J. und Brennan, M. F. (2002). **The influence of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality for colectomy, gastrectomy, and lung lobectomy in patients with cancer.** Surgery 131, 6-15, doi: 10.1067/msy.2002.120238.
- Henschke, C. I., McCauley, D. I., Yankelevitz, D. F., Naidich, D. P., McGuinness, G., Miettinen, O. S., Libby, D. M., Pasmantier, M. W., Koizumi, J., Altorki, N. K. und Smith, J. P. (1999). **Early Lung Cancer Action Project. Overall design and findings from baseline screening.** The Lancet 354, 99-105, doi: 10.1016/S0140-6736%2899%2906093-6.

- Hirsch, F. R., Sequist, L. V., Gore, I., Mooradian, M., Simon, G., Croft, E. F., DeVincenzo, D., Munley, J., Stein, D., Freivogel, K., Sifakis, F. und Bunn, P. A. (2018). **Long-term safety and survival with gefitinib in select patients with advanced non-small cell lung cancer. Results from the US IRESSA Clinical Access Program (ICAP).** *Cancer* 124, 2407-2414, doi: 10.1002/cncr.31313.
- Infante, M., Cavuto, S., Lutman, F. R., Passera, E., Chiarenza, M., Chiesa, G., Brambilla, G., Angeli, E., Aranzulla, G., Chiti, A., Scorsetti, M., Navarria, P., Cavina, R., Ciccarelli, M., Roncalli, M., Destro, A., Bottoni, E., Voulaz, E., Errico, V., Ferraroli, G., Finocchiaro, G., Toschi, L., Santoro, A. und Alloisio, M. (2015). **Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography.** *Am J Respir Crit Care Med* 191, 1166-1175, doi: 10.1164/rccm.201408-1475OC.
- International agency for research on cancer (2004). **Tobacco smoke and involuntary smoking.** IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1-1438.
- Jakubowski, E. und Busse, R. (2002). **Health care systems in the EU. a comparative Study.** Public Health and Consumer Protection Series.
- Jiang, X.-Q., Mei, X.-D. und Di Feng (2016). **Air pollution and chronic airway diseases. What should people know and do?** *J Thorac Dis* 8, E31-40, doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.50.
- Joossens, L. und Raw, M. (2017). **The Tobacco Control Scale 2016 in Europe.** URL: www.tobaccocontrolscale.com.
- Klein, F., Amin Kotb, W. F. M. und Petersen, I. (2009). **Incidence of human papilloma virus in lung cancer.** *Lung Cancer* 65, 13-18, doi: 10.1016/j.lungcan.2008.10.003.
- Kono, M. (2017). **The Impact of Smoking Cessation on Survival Among Patients with Limited-Stage Small Cell Lung Cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99, E471, doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.1727.
- Koyi, H., Hillerdal, G. und Brandén, E. (2002). **Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors.** *Lung Cancer* 35, 53-57.
- Kuntz, L., Mennicken, R. und Scholtes, S. (2015). **Stress on the Ward. Evidence of Safety Tipping Points in Hospitals.** *Management Science* 61, 754-771, doi: 10.1287/mnsc.2014.1917.
- Lam, T. K., Moore, S. C., Brinton, L. A., Smith, L., Hollenbeck, A. R., Gierach, G. L. und Freedman, N. D. (2013). **Anthropometric measures and physical activity and the risk of lung cancer in never-smokers. A prospective cohort study.** *PLoS ONE* 8, e70672, doi: 10.1371/journal.pone.0070672.

- Laucis, A. M., Sun, Y., Schipper, M., Maurino, C., Saripalli, A., McFarlane, M., Arenberg, D., Haken, R. K. T., Kong, F. M., Matuszak, M. M., Spratt, D. E., Pierce, L. J., Hayman, J. A., Paximadis, P. A. und Jolly, S. (2018). **Active Smoking Is Not Associated with Increased Radiation-Induced Toxicity in Locally Advanced Lung Cancer Patients.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 102, S231, doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.166.
- Lee, A. J., Crombie, I. K., Smith, W. C. und Tunstall-Pedoe, H. D. (1991). **Cigarette smoking and employment status.** *Soc Sci Med* 33, 1309-1312.
- Lee, J. S., Scott, C. B., Komaki, R., Ettinger, D. S. und Sause, W. T. (2002). **Impact of institutional experience on survival outcome of patients undergoing combined chemoradiation therapy for inoperable non-small-cell lung cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52, 362-370, doi: 10.1016/s0360-3016(01)02610-4.
- Løberg, M., Lousdal, M. L., Bretthauer, M. und Kalager, M. (2015). **Benefits and harms of mammography screening.** *Breast Cancer Res* 17, 63, doi: 10.1186/s13058-015-0525-z.
- Malvezzi, M., Carioli, G., Bertuccio, P., Boffetta, P., Levi, F., La Vecchia, C. und Negri, E. (2018). **European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer.** *Ann Oncol*, doi: 10.1093/annonc/mdy033.
- Martín-Sánchez, J. C., Lunet, N., González-Marrón, A., Lidón-Moyano, C., Matilla-Santander, N., Clèries, R., Malvezzi, M., Negri, E., Morais, S., Costa, A. R., Ferro, A., Lopes-Conceição, L., La Vecchia, C. und Martínez-Sánchez, J. M. (2018). **Projections in Breast and Lung Cancer Mortality among Women. A Bayesian Analysis of 52 Countries Worldwide.** *Cancer Res* 78, 4436-4442, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0187.
- Mavridis, K. und Michaelidou, K. (2019). **The obesity paradox in lung cancer. Is there a missing biological link?** *J Thorac Dis* 11, S363-S366, doi: 10.21037/jtd.2018.12.69.
- Melamed, M. R., Flehinger, B. J., Zaman, M. B., Heelan, R. T., Perchick, W. A. und Martini, N. (1984). **Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York.** *Chest* 86, 44-53, doi: 10.1378/chest.86.1.44.
- Minicozzi, P., Otter, R., Primic-Žakelj, M. und Francisci, S. (2015). **Survival of Cancer Patients in Europe. 1999-2007: the EUROCAR-5 Study.** *EJC European Journal of Cancer.*
- Minicozzi, P., Walsh, P. M., Sánchez, M.-J., Trama, A., Innos, K., Marcos-Gragera, R., Dimitrova, N., Botta, L., Johannesen, T. B., Rossi, S. und Sant, M. (2018). **Is low**

- survival for cancer in Eastern Europe due principally to late stage at diagnosis?** Eur J Cancer, 127-137, doi: 10.1016/j.ejca.2018.01.084.
- Monson, J. M., Stark, P., Reilly, J. J., Sugarbaker, D. J., Strauss, G. M., Swanson, S. J., Decamp, M. M., Mentzer, S. J. und Baldini, E. H. (1998). **Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma.** Cancer 82, 842-850.
- Muhm, J. R., Miller, W. E., Fontana, R. S., Sanderson, D. R. und Uhlenhopp, M. A. (1983). **Lung cancer detected during a screening program using four-month chest radiographs.** Radiology 148, 609-615, doi: 10.1148/radiology.148.3.6308709.
- Newcomb, P. A. und Carbone, P. P. (1992). **The health consequences of smoking. Cancer.** Med Clin North Am 76, 305-331, doi: 10.1016/s0025-7125(16)30355-8.
- Or, Z. (2000). **Determinants of health outcomes in industrialised countries: A pooled, cross-country, time-series analysis.** OECD Economic Studies, 53-77.
- Oudkerk, M., Devaraj, A., Vliegenthart, R., Henzler, T., Prosch, H., Heussel, C. P., Bastarrika, G., Sverzellati, N., Mascalchi, M., Delorme, S., Baldwin, D. R., Callister, M. E., Becker, N., Heuvelmans, M. A., Rzyman, W., Infante, M. V., Pastorino, U., Pedersen, J. H., Paci, E., Duffy, S. W., Koning, H. de und Field, J. K. (2017). **European position statement on lung cancer screening.** The Lancet Oncology 18, e754-e766, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30861-6.
- Paci, E., Puliti, D., Lopes Pegna, A., Carrozzi, L., Picozzi, G., Falaschi, F., Pistelli, F., Aquilini, F., Ocello, C., Zappa, M., Carozzi, F. M. und Mascalchi, M. (2017). **Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial.** Thorax 72, 825-831, doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209825.
- Pastorino, U., Silva, M., Sestini, S., Sabia, F., Boeri, M., Cantarutti, A., Sverzellati, N., Sozzi, G., Corrao, G. und Marchianò, A. (2019). **Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial. New confirmation of lung cancer screening efficacy.** Ann Oncol 30, 1162-1169, doi: 10.1093/annonc/mdz117.
- Pfannschmidt, J., Muley, T., Hoffmann, H., Bülzebruck, H. und Dienemann, H. (2006). **Stadienabhängige Prognose nach lokal kompletter Resektion des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms.** Dtsch med Wochenschr 131, 2643-2648, doi: 10.1055/s-2006-956268.
- Postmus, P. E., Kerr, K. M., Oudkerk, M., Senan, S., Waller, D. A., Vansteenkiste, J., Escriu, C. und Peters, S. (2017). **Early and locally advanced non-small-cell lung**

cancer (NSCLC). ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28, iv1-iv21, doi: 10.1093/annonc/mdx222.

Prochaska, J. J., Michalek, A. K., Brown-Johnson, C., Daza, E. J., Baiocchi, M., Anzai, N., Rogers, A., Grigg, M. und Chieng, A. (2016). **Likelihood of Unemployed Smokers vs Nonsmokers Attaining Reemployment in a One-Year Observational Study.** JAMA Intern Med 176, 662-670, doi: 10.1001/jamainternmed.2016.0772.

Raaschou-Nielsen, O., Andersen, Z. J., Beelen, R., Samoli, E., Stafoggia, M., Weinmayr, G., Hoffmann, B., Fischer, P., Nieuwenhuijsen, M. J., Brunekreef, B., Xun, W. W., Katsouyanni, K., Dimakopoulou, K., Sommar, J., Forsberg, B., Modig, L., Oudin, A., Oftedal, B., Schwarze, P. E., Nafstad, P., Faire, U. de, Pedersen, N. L., Östenson, C.-G., Fratiglioni, L., Penell, J., Korek, M., Pershagen, G., Eriksen, K. T., Sørensen, M., Tjønneland, A., Ellermann, T., Eeftens, M., Peeters, P. H., Meliefste, K., Wang, M., Bueno-de-Mesquita, B., Key, T. J., Hoogh, K. de, Concin, H., Nagel, G., Vilier, A., Grioni, S., Krogh, V., Tsai, M.-Y., Ricceri, F., Sacerdote, C., Galassi, C., Migliore, E., Ranzi, A., Cesaroni, G., Badaloni, C., Forastiere, F., Tamayo, I., Amiano, P., Dorronsoro, M., Trichopoulou, A., Bamia, C., Vineis, P. und Hoek, G. (2013). **Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts. Prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE).** The Lancet Oncology 14, 813-822, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70279-1.

Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Hrsg. (2017). **Krebs in Deutschland | 2013/2014.** 11.Ausgabe, Berlin.

Roberts, R. und Lewis, K. **Does smoking status after a diagnosis of lung cancer matter? Impact of quitting on 1 year survival.** European respiratory journal, doi: 10.1183/13993003.congress-2015.OA269.

Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E., Palmero, R., Garcia-Gomez, R., Pallares, C., Sanchez, J. M., Porta, R., Cobo, M., Garrido, P., Longo, F., Moran, T., Insa, A., Marinis, F. de, Corre, R., Bover, I., Illiano, A., Dansin, E., Castro, J. de, Milella, M., Reguart, N., Altavilla, G., Jimenez, U., Provencio, M., Moreno, M. A., Terrasa, J., Muñoz-Langa, J., Valdivia, J., Isla, D., Domine, M., Molinier, O., Mazieres, J., Baize, N., Garcia-Campelo, R., Robinet, G., Rodriguez-Abreu, D., Lopez-Vivanco, G., Gebbia, V., Ferrera-Delgado, L., Bombaron, P., Bernabe, R., Bearz, A., Artal, A., Cortesi, E., Rolfo, C., Sanchez-

- Ronco, M., Drozdowskyj, A., Queralt, C., Aguirre, I. de, Ramirez, J. L., Sanchez, J. J., Molina, M. A., Taron, M. und Paz-Ares, L. (2012). **Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC). A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial.** *The Lancet Oncology* 13, 239-246, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
- Rosenblatt, E., Izewska, J., Anacak, Y., Pynda, Y., Scalliet, P., Boniol, M. und Autier, P. (2013). **Radiotherapy capacity in European countries. An analysis of the Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC) database.** *The Lancet Oncology* 14, 79-86, doi: 10.1016/S1470-2045(12)70556-9.
- Ru Zhao, Y., Xie, X., Koning, H. J. de, Mali, W. P., Vliegenthart, R. und Oudkerk, M. (2011). **NELSON lung cancer screening study.** *Cancer Imaging 11 Spec No A*, S79-84, doi: 10.1102/1470-7330.2011.9020.
- Sarihan, S., Ercan, I., Saran, A., Cetintas, S. K., Akalin, H. und Engin, K. (2005). **Evaluation of infections in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy.** *Cancer Detect Prev* 29, 181-188, doi: 10.1016/j.cdp.2004.11.001.
- Schuler, M., Wu, Y.-L., Hirsh, V., O'Byrne, K., Yamamoto, N., Mok, T., Popat, S., Sequist, L. V., Massey, D., Zazulina, V. und Yang, J. C.-H. (2016). **First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases.** *J Thorac Oncol* 11, 380-390, doi: 10.1016/j.jtho.2015.11.014.
- Schulze, A. und Lampert, T. (2006). **Bundes-Gesundheitssurvey. Soziale Unterschiede im Rauchverhalten und in der Passivrauchbelastung in Deutschland,** Robert Koch-Inst, Berlin. URL: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0257-1002482>.
- Sharaf, R. N. und Ladabaum, U. (2013). **Comparative effectiveness and cost-effectiveness of screening colonoscopy vs. sigmoidoscopy and alternative strategies.** *Am J Gastroenterol* 108, 120-132, doi: 10.1038/ajg.2012.380.
- Singer, B. H. und Ryff, C. D., Hrsg. (2001). **New Horizons in Health. An Integrative Approach,** Washington (DC).
- Slotman, B. J., Cottier, B., Bentzen, S. M., Heeren, G., Lievens, Y. und van den Bogaert, W. (2005). **Overview of national guidelines for infrastructure and staffing of radiotherapy. ESTRO-QUARTS. Work package 1.** *Radiother Oncol* 75, 349-354, doi: 10.1016/j.radonc.2004.12.005.

- Smith, L., Brinton, L. A., Spitz, M. R., Lam, T. K., Park, Y., Hollenbeck, A. R., Freedman, N. D. und Gierach, G. L. (2012). **Body mass index and risk of lung cancer among never, former, and current smokers.** J Natl Cancer Inst 104, 778-789, doi: 10.1093/jnci/djs179.
- Sorokin, P. und Turner, B. S., Hrsg. (1927). **The early sociology of class.** Reprinted, first published 1927 by Harper & Row, Routledge/Thoemmes, London.
- Spiro, S. G., Gould, M. K. und Colice, G. L. (2007). **Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition).** Chest 132, 149S-160S, doi: 10.1378/chest.07-1358.
- Statistisches Bundesamt (Destatis) (2021). **Krebs war 2019 für ein Viertel aller Todesfälle in Deutschland verantwortlich. Pressemitteilung Nr. N 010,** Wiesbaden. [Stand: 07.02.2021].
- Stayner, L., Bena, J., Sasco, A. J., Smith, R., Steenland, K., Kreuzer, M. und Straif, K. (2007). **Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke.** Am J Public Health 97, 545-551, doi: 10.2105/AJPH.2004.061275.
- Stitik, F. P. und Tockman, M. S. (1978). **Radiographic screening in the early detection of lung cancer.** Radiol Clin North Am 16, 347-366.
- Stout, N. K., Rosenberg, M. A., Trentham-Dietz, A., Smith, M. A., Robinson, S. M. und Fryback, D. G. (2006). **Retrospective cost-effectiveness analysis of screening mammography.** J Natl Cancer Inst 98, 774-782, doi: 10.1093/jnci/djj210.
- Tammemagi, C. M., Pinsky, P. F., Caporaso, N. E., Kvale, P. A., Hocking, W. G., Church, T. R., Riley, T. L., Commins, J., Oken, M. M., Berg, C. D. und Prorok, P. C. (2011). **Lung cancer risk prediction. Prostate, Lung, Colorectal And Ovarian Cancer Screening Trial models and validation.** J Natl Cancer Inst 103, 1058-1068, doi: 10.1093/jnci/djr173.
- the global health observatory (2022). **current tobacco use, tobacco smoking, cigarette smoking.** URL: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/gho-tobacco-control-monitor-current-tobaccouse-tobaccosmoking-cigarrettesmoking-agestd-tobagestdcurr>.
- Theadom, A. und Cropley, M. (2006). **Effects of preoperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adult smokers. A systematic review.** Tob Control 15, 352-358, doi: 10.1136/tc.2005.015263.

- Tomonaga, Y., Haaf, K. ten, Frauenfelder, T., Kohler, M., Kouyos, R. D., Shilaih, M., Lorez, M., Koning, H. J. de, Schwenkglenks, M. und Puhan, M. A. (2018). **Cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer in a European country with high prevalence of smoking-A modelling study.** Lung Cancer 121, 61-69, doi: 10.1016/j.lungcan.2018.05.008.
- Tu, H., Heymach, J. V., Wen, C.-P., Ye, Y., Pierzynski, J. A., Roth, J. A. und Wu, X. (2016). **Different dietary patterns and reduction of lung cancer risk. A large case-control study in the U.S.** Sci Rep 6, 26760, doi: 10.1038/srep26760.
- van Ginkel, J. R., Linting, M., Rippe, R. C. A. und van der Voort, A. (2020). **Rebutting Existing Misconceptions About Multiple Imputation as a Method for Handling Missing Data.** J Pers Assess 102, 297-308, doi: 10.1080/00223891.2018.1530680.
- Vaporciyan, A. A., Merriman, K. W., Ece, F., Roth, J. A., Smythe, W. R., Swisher, S. G., Walsh, G. L., Nesbitt, J. C. und Putnam, J. B. (2002). **Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy. Association with timing of smoking cessation.** Ann Thorac Surg 73, 420-5; discussion 425-6, doi: 10.1016/s0003-4975(01)03443-9.
- Viarisio, V., Schaller, K., Kahnert, S. und Rötschke-Langer, M. (2014). **Tabaksteuererhöhungen und Rauchverhalten in Deutschland. Aus der Wissenschaft-für die Politik.** URL: [www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/Aus der Wissenschaft fuer die Politik.html](http://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/Aus%20der%20Wissenschaft%20fuer%20die%20Politik.html).
- Vogel-Claussen, J. und Grosse, J. (2016). **Screening und Frühdiagnostik. Fokus Lungenkarzinom.** Forum 31, 22-26, doi: 10.1007/s12312-016-0037-5.
- Völzke, H., Neuhauser, H., Moebus, S., Baumert, J., Berger, K., Stang, A., Ellert, U., Werner, A. und Döring, A. (2007). **Stadt-Land-Unterschiede im Rauchverhalten.** Public Health Forum 15, 8-10, doi: 10.1016/j.phf.2007.01.018.
- Weiß, C. (2019). **Basiswissen Medizinische Statistik.** 7. vollständige und überarbeitete Auflage.
- WHO (2017). **Cardiovascular diseases (CVDs).** factsheet. URL: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- Woodard, G. A., Jones, K. D. und Jablons, D. M. (2016). **Lung Cancer Staging and Prognosis.** Cancer Treat Res 170, 47-75, doi: 10.1007/978-3-319-40389-2_3.
- Yu, D., Zheng, W., Johansson, M., Lan, Q., Park, Y., White, E., Matthews, C. E., Sawada, N., Gao, Y.-T., Robien, K., Sinha, R., Langhammer, A., Kaaks, R.,

Giovannucci, E. L., Liao, L. M., Xiang, Y.-B., Lazovich, D., Peters, U., Zhang, X., Bueno-de-Mesquita, B., Willett, W. C., Tsugane, S., Takata, Y., Smith-Warner, S. A., Blot, W. und Shu, X.-O. (2018). **Overall and Central Obesity and Risk of Lung Cancer. A Pooled Analysis.** J Natl Cancer Inst 110, 831-842, doi: 10.1093/jnci/djx286.

Zhai, K., Ding, J. und Shi, H.-Z. (2015). **HPV and lung cancer risk. A meta-analysis.** J Clin Virol 63, 84-90, doi: 10.1016/j.jcv.2014.09.014.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 : Zusammensetzung der Tabakkontrollskala	12
Abbildung 2: Versorgungsgrad an radiotherapeutischen Maßnahmen in %	14
Abbildung 3: Verlauf der Arbeit	15
Abbildung 4 Mortalitätsraten 2010-2014, Männer	21
Abbildung 5: Mortalitätsraten 2010-2014, Frauen.....	22
Abbildung 6: Dendrogram der Clusteranalyse, Männer	26
Abbildung 7: Dendrogram der Clusteranalyse, Frauen	27
Abbildung 8 : Geographische Darstellung der Clusteranalyse, Männer.....	28
Abbildung 9 : Geographische Darstellung der Clusteranalyse, Frauen.....	29
Abbildung 10: Versorgungsgrad an radiotherapeutischen Maßnahmen in %	43
Abbildung 11: Transformation des Tabakkonsums.....	44

7.2 Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Klassifikation der Tumorstadien der UICC 8	5
Tabelle 2: Klassifikation der Tumorstadien SCLC der UICC 8.....	5
Tabelle 3: TNM Stadien nach IASLC vom 01.01.2017	6
Tabelle 4: Mittelwerte der Mortalitätsraten (MR-Raten) von Männern und Frauen	19
Tabelle 5 Korrelation zwischen Einflussfaktoren und Mortalitätsrate, Männer.....	23
Tabelle 6 Korrelation zwischen Einflussfaktoren und Mortalitätsrate, Frauen.....	24
Tabelle 7: ANOVA Cluster und Einflussfaktoren, Männer.	30
Tabelle 8: ANOVA Cluster und Einflussfaktoren, Frauen.	31
Tabelle 9: Clustervergleich, Männer.....	32
Tabelle 10: Clustervergleich, Frauen.	33
Tabelle 11: Multiple Regression, Männer	35
Tabelle 12: Multiple Regression, Frauen	36
Tabelle 13: Zusammenfassende Darstellung, Männer und Frauen	38
Tabelle 14: Verfügbarkeit neuer chemotherapeutischer Medikamente	41
Tabelle 15: Auslagekosten neuer chemotherapeutischer Medikamente.....	42
Tabelle 16 Ausgeschlossene Faktoren aufgrund zu geringer Datenmenge	45

8. Lebenslauf

■ Persönliche Daten

Name: Katharina Kehrle
Geburtsdaten: 08.10.1990 in Dillingen
Anschrift: Proviantbachstraße 21a
86153 Augsburg
Mail: katharinakehrle@web.de

■ Ausbildung

06.2022	Angestellte Zahnärztin in der Fachpraxis für Kieferorthopädie Dr. Tanja Rupprecht
01.2022 -	Angestellte Zahnärztin in der Fachpraxis für Kieferorthopädie Dr. Foltmann
12.2018 - 12.2021	Weiterbildung zum M.Sc. Kieferorthopädie
03.2017 - 12.2021	Assistenz Zahnärztin in der Praxis Dr. Eiffler und Kollegen
12.2016	Zahnärztliche Approbation an der Universität Heidelberg
04.2014	Zahnärztliche Vorprüfung an der Universität Heidelberg
09.2012	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
09.2011	Beginn des Studiums der Zahnheilkunde an der Universität Heidelberg
09.2001 - 06.2010	Abitur am St.-Bonaventura-Gymnasium Dillingen

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Christel Weiß und meiner Betreuerin Frau Dr. Svetlana Hetjens für ihre hervorragende und kompetente Unterstützung im Verlauf der Arbeit.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre stetigen Ermutigungen und lieben Worte. Für die Durchsicht und das konstante Motivieren danke ich Dr. Dr. Reinhold Lömker.