



Registerstelle

Epidemiologisches
Krebsregister
Niedersachsen



Auswertung des EKN zur Häufigkeit
von Krebsneuerkrankungen
in den Nachbargemeinden der
Samtgemeinde Bothel

Oldenburg, Juni 2015

Registerstelle des EKN

Joachim Kieschke MPH - Ärztlicher Leiter der Registerstelle

Claudia Vohmann

Industriestr. 9

26121 Oldenburg

Tel. 0441 361056-12

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund.....	3
2	Strukturen des EKN.....	3
2.1	Meldeverfahren des EKN	4
2.2	Verschlüsselung der Personendaten - Kontrollnummern und Chifftrate	4
3	Methodik	4
3.1	Untersuchungsgebiete und Vergleichsregion.....	5
3.2	Epidemiologische Maßzahlen.....	7
3.3	Hypothesen und Vorgehen	8
3.4	Geschätzte Vollzähligkeit der erfassten Krebsneuerkrankungen im Bezirk Lüneburg	8
3.5	Berücksichtigung des multiplen Testens	9
3.6	Ergänzende Statistiken außerhalb der Hauptfragestellung.....	10
4	Ergebnisse	11
4.1	Häufigkeit von hämatologischen Krebsneuerkrankungen bei Männern in den drei Regionen.....	11
4.2	Häufigkeit von hämatologischen Krebsneuerkrankungen bei Männern in den einzelnen Gemeinden.....	12
4.3	Vergleich der altersstandardisierte Raten für hämatologische Krebserkrankun- gen bei Männern.....	12
5	Ergänzende deskriptive Auswertungen: Hämatologische Krebsneuerkrankungen in der Stadt Rotenburg	13
5.1	Hämatologische Krebserkrankungen bei Frauen.....	13
5.2	Diagnosespezifische Subgruppenanalyse.....	14
5.3	Zeitliche Entwicklung der Neuerkrankungshäufigkeit	14
5.4	Altersverteilung der hämatologischen Krebserkrankungen	15
6	Diskussion	16
6.1	Ergebnisse Stadt Rotenburg - Fallvalidierung zur Qualitätssicherung	17
6.2	Ergebnisse Neuenkirchen - Zuordnung der Pathologenmeldungen	18
6.3	Ausblick	18
7	Zusammenfassung.....	18
8	Literatur	19
9	Anhang	20
	Schließende Statistik.....	20

Auswertung des EKN zur Häufigkeit von Krebsneuerkrankungen in den Nachbargemeinden der Samtgemeinde Bothel

1 Hintergrund

Diese Sonderauswertung wurde auf Basis einer Anfrage vom 12.03.2015, die vom Landkreis Rotenburg in Abstimmung mit den Landkreisen Verden und Heidekreis gestellt wurde, durchgeführt. Das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen (EKN) wird darin um eine Untersuchung der Häufigkeit von hämatologischen Krebserkrankungen bei Männern in den Gemeinden in der Umgebung der Samtgemeinde (SG) Bothel gebeten. Hintergrund ist die vom EKN im September 2014 belegte Erhöhung von Leukämien und Lymphomen bei Männern in der Samtgemeinde Bothel für die Diagnosejahre 2003 bis 2012 [1].

In der Anfrage werden die zu betrachtende Diagnosegruppe, der Untersuchungszeitraum und das Untersuchungsgebiet detailliert festgelegt. Es sollen die Krebsneuerkrankungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes (ICD-10 C81-C96)¹ bei Männern für die Diagnosejahre 2003 bis 2012 betrachtet werden. Die an die Samtgemeinde Bothel angrenzenden oder eng benachbarten sieben (Samt-)Gemeinden sind - zu drei Regionen zusammengefasst - auf eine erhöhte Krebshäufigkeit (einseitiges Testen, Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit 5%) zu untersuchen. Es soll ggf. geklärt werden, ob es bezogen auf die einzelnen Gemeinden ein regionales Zentrum der Erhöhung gibt.

Die Ergebnisse der Auswertung werden in diesem Bericht vorgestellt.

2 Strukturen des EKN

Im Jahr 2000 hat das Land Niedersachsen das Niedersächsische Krebsregister eingerichtet. Der Aufbau des EKN erfolgte in einem Stufenausbau – im jährlichen Abstand wurden die Bezirke Weser-Ems (2000), Lüneburg (2001), Braunschweig (2002) und Hannover (2003) in die flächendeckende Erfassung von Krebsneuerkrankungen integriert.

Das EKN besteht aus zwei räumlich, organisatorisch und personell getrennten Arbeitseinheiten: Die Vertrauensstelle (VST), die organisatorisch am Niedersächsischen Landesgesundheitsamt (NLGA) in Hannover angesiedelt ist, erfasst und prüft die eingehenden Meldungen zu Krebserkrankungen; sie entscheidet darüber hinaus über Anträge auf Herausgabe und Nutzung von Daten und koordiniert Anfragen zu Sonderauswertungen. Die Aufgaben der Registerstelle (RST) in Oldenburg bestehen in der weiteren Bearbeitung und Zusammenführung von Meldungen, der langfristigen Speicherung der Registerdaten sowie der Erstellung epidemiologischer Routine- und Sonderauswertungen [2]. Der Arbeitsbereich Umweltepidemiologie des NLGA unterstützt das EKN bei Anfragen mit möglichen Umweltfaktoren als Auslöser einer vermuteten Häufung von Krebserkrankungen.

¹ Diese Diagnosegruppe wird im Weiteren „hämatologische Krebserkrankungen“ genannt.

2.1 Meldeverfahren des EKN

Die Meldeverfahren des EKN sind im Gesetz über das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen (GEKN) geregelt. Im bis Ende 2012 geltenden GEKN (von 1999) war ein Melderecht für ambulant und klinisch tätige Ärztinnen und Ärzte mit Patientenkontakt und mit Einwilligung der Betroffenen geregelt (Melderecht mit Einwilligung). Zusätzlich bestand in Niedersachsen für Ärztinnen und Ärzte, die keinen Patientenkontakt hatten, eine Meldepflicht (z. B. Pathologien, Zytologien). Die Angaben der Melder werden im EKN auf Plausibilität geprüft. Ein Abgleich der Wohnadressen der Patientinnen und Patienten mit aktuellen Meldeamtsdaten erfolgt nicht. Für die Pflichtmeldungen wird nur ein reduzierter Datensatz dauerhaft im EKN gespeichert, eine kleinräumige Zuordnung dieser Meldungen unterhalb der (Samt-)Gemeindeebene ist nicht möglich. Seit dem 1. Januar 2013 besteht in Niedersachsen für alle Ärztinnen und Ärzte, die eine Tumorerkrankung feststellen oder behandeln, eine Meldepflicht (Neufassung des GEKN); eine kleinräumige Zuordnung ist für alle Meldungen möglich. Darüber hinaus erhält das EKN von den kommunalen Gesundheitsbehörden die Todesbescheinigungen und von den Meldeämtern die Angaben zu Verstorbenen.

2.2 Verschlüsselung der Personendaten – Kontrollnummern und Chifftrate

Aus Datenschutzgründen werden alle Personenangaben in der Vertrauensstelle des EKN verschlüsselt (pseudonymisiert). Dafür werden nicht dechiffrierbare Kontrollnummern gebildet. Die dauerhafte Speicherung der verschlüsselten Meldungen findet in der Registerstelle des EKN statt. Über die Kontrollnummern können in der Registerstelle die verschiedenen Meldungen zu einer Person auf pseudonymem Weg zusammengeführt werden. Für Patientinnen bzw. Patienten, die nach dem alten GEKN (von 1999) mit deren Einwilligung gemeldet wurden, wurde zusätzlich ein Chifftrat aus den Personendaten gebildet, welches für spätere Studien ggf. dechiffriert werden kann. Nur diese Erkrankten können später um ihr Einverständnis zur Teilnahme an Studien zu Krebserkrankungen gebeten werden. Wenn im EKN zu einem nach altem GEKN gemeldeten Krebsfall nur eine Pathologiemeldung vorliegt, ist es somit nicht möglich, die Patientin oder den Patienten zu kontaktieren und um weitere Informationen, z.B. zu möglichen Risikofaktoren, zu bitten.

Die in dieser Auswertung betrachteten Erkrankungsfälle umfassen ausschließlich Neuerkrankungen, die nach dem alten GEKN gemeldet wurden.

3 Methodik

Zur Auswertung kamen die dem EKN gemeldeten Krebsneuerkrankungsfälle der Diagnosejahre 2003 – 2012 einschließlich der DCO-Fälle ('death certificate only', d.h. Fälle, die dem Krebsregister ausschließlich über eine Sterbemeldung bekannt werden und für die als Diagnosejahr das Sterbejahr angenommen wird). Datenstand ist der 31.03.2015.

3.1 Untersuchungsgebiete und Vergleichsregion

Die durchgeführten Analysen sind auf die formulierte Fragestellung und die definierten Regionen der Anfrage ausgerichtet. Die sieben (Samt-)Gemeinden, die an die Samtgemeinde (SG) Bothel angrenzen oder eng benachbart liegen, wurden zu drei Regionen zusammengefasst (vgl. **Abbildung 1**) und statistisch auf eine Erhöhung untersucht:

- Region A (westlich an die Samtgemeinde Bothel angrenzend): Samtgemeinde Sottrum (LK Rotenburg), Gemeinden Kirchlinteln und Langwedel (beide LK Verden)
- Region B (nordwestlich angrenzend): Stadt Rotenburg
- Region C (östlich angrenzend): Gemeinde Scheeßel, Stadt Visselhövede (beide LK Rotenburg), Gemeinde Neuenkirchen (Heidekreis)

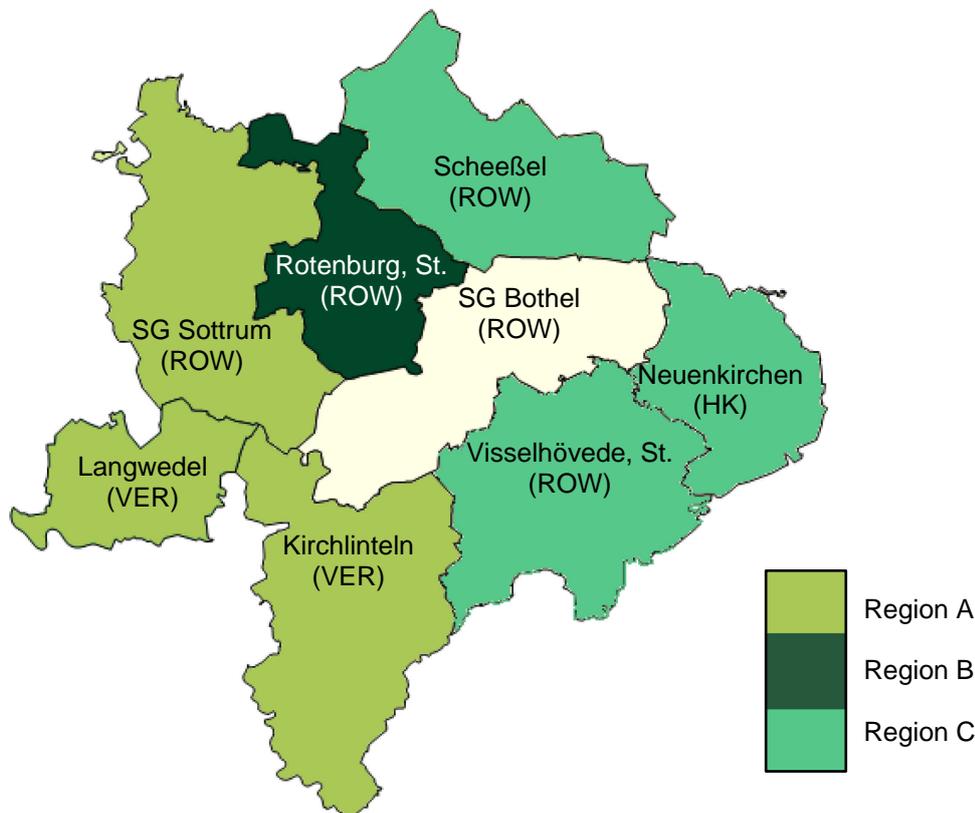


Abbildung. 1: Untersuchungsgebiet mit Kennzeichnung der drei Regionen (ROW= Landkreis Rotenburg/Wümme; VER= Landkreis Verden, HK= Heidekreis)

Alle drei beteiligten Landkreise liegen im ehemaligen Regierungsbezirk Lüneburg. Die Bevölkerungszahlen für die einzelnen Gemeinden und die drei Regionen gehen aus **Tabelle 1** hervor.

Vergleichsregion für diese Untersuchung ist der ehemalige Regierungsbezirk Lüneburg (im Weiteren ‚Bezirk Lüneburg‘ genannt), dessen altersspezifische Raten zur Berechnung der zu erwartenden Fallzahlen genutzt werden. Die durchschnittliche jährliche Bevölkerung der Vergleichsregion Bezirk Lüneburg beläuft sich auf 835.328 Männer und 861.958 Frauen. Die in die Inzidenzanalyse eingehenden Personenjahre des Diagnose-

zeitraums 2003 - 2012 sind ebenfalls in Tabelle 1 aufgeführt. Für die drei Regionen beträgt der Anteil der Personenjahre zwischen 1,3% und 2,3% der Vergleichsregion.

Tabelle 1: Bevölkerung und Personenjahre des Bezirks Lüneburg und der untersuchten Gemeinden und Regionen

	Bevölkerung 2003-2012 (gemittelt)			Personenjahre 2003-2012		
	Männer	Frauen	Männer+Frauen	Männer	Frauen	Männer+Frauen
Bezirk Lüneburg	835.328	861.958	1.697.286	8.353.279	8.619.577	16.972.856
SG Sottrum	7.124	7.169	14.293	71.237	71.694	142.931
Gemeinde Kirchlinteln	5.209	5.200	10.409	52.088	52.005	104.092
Gemeinde Langwedel	7.233	7.411	14.644	72.326	74.114	146.440
Stadt Rotenburg	10.781	11.191	21.972	107.807	111.908	219.715
Gemeinde Scheeßel	6.482	6.370	12.852	64.816	63.704	128.520
Stadt Visselhövede	5.155	5.311	10.466	51.552	53.112	104.663
Gemeinde Neuenkirchen	2.854	2.848	5.703	28.543	28.483	57.026
Region A	19.565	19.781	39.346	195.651	197.812	393.462
Region B	10.781	11.191	21.972	107.807	111.908	219.715
Region C	14.491	14.530	29.021	144.911	145.298	290.209

Eine datenschutzrechtliche Vorgabe in der bis zum 31.12.2012 geltenden Fassung des GEKN war ein Raumbezug mit mindestens 5.000 Einwohnern. Um diese Struktur zu bilden, wurde die Wohnbevölkerung auf Samtgemeindeebene regional zugeordnet. Selbstständige Einheitsgemeinden mit weniger als 6.000 Einwohnern wurden mit der kleinsten benachbarten Gemeinde desselben Kreises zu regionalen Beobachtungseinheiten (ReBe) zusammengefasst.

Neuenkirchen ist im EKN aus diesem Grund mit der Stadt Schneverdingen zu einer ReBe vereinigt worden. Die Anzahl der Meldungen für Neuenkirchen, für die keine kleinräumige Zuordnung möglich ist (i.d.R. Meldungen von Pathologien), wurde für die vorliegende Auswertung über den Anteil der Meldungen ohne kleinräumige Zuordnung in der ReBe Neuenkirchen-Schneverdingen insgesamt abgeschätzt (vgl. **Tabelle 2**).

Tabelle 2: Beobachtete und geschätzte Inzidenzfallzahlen für die Gemeinde Neuenkirchen, Männer, ICD-10 C81-C96 (Fettdruck: geschätzte gerundete Fallzahlen)

Inzidente Fallmeldungen	Fallmeldungen mit kleinräumiger Zuordnung	Fallmeldungen ohne kleinräumige Zuordnung	Gesamte Fallzahl
Gemeinde Neuenkirchen	10 (83%)	2 (17%)	12 (100%)
Stadt Schneverdingen	41 (85%)	7 (15%)	48 (100%)
ReBe Neuenkirchen-Schneverdingen	51 (85%)	9 (15%)	60 (100%)

3.2 Epidemiologische Maßzahlen

Altersspezifische Raten

Die altersspezifischen Raten der Untersuchungsregionen, für die sich eine auffällig erhöhte Krebsneuerkrankungsfallzahl zeigt, werden denen der Vergleichsregion Bezirk Lüneburg gegenübergestellt. Die Raten werden gebildet aus der Anzahl von Krebsfällen in einer Altersklasse, dividiert durch die durchschnittliche Bevölkerung der jeweiligen Altersklasse, wobei die Ergebnisse pro 100.000 der Bezugsbevölkerung angegeben werden.

Altersstandardisierte Raten

Altersstandardisierten Raten lassen Vergleiche von verschiedenen Regionen zu, die eine unterschiedliche Altersstruktur aufweisen. Die altersstandardisierte Rate beschreibt, welche Krebshäufigkeit vorliegen würde (auf 100.000 Personen bezogen), wenn die Altersstruktur der beobachteten Bevölkerung derjenigen der Standardbevölkerung (hier Standardbevölkerung Europa) entsprochen hätte. Die Standardisierung wurde anhand von 18 Fünfjahres-Altersklassen vorgenommen (0-4, ..., 85+).

Erwartete Fallzahl

Die erwartete Fallzahl gibt an, wie viele Krebsneuerkrankungsfälle in einer Region zu erwarten sind, wenn für die einzelnen Altersgruppen der Wohnbevölkerung dieser Region die altersspezifischen Krebsneuerkrankungsraten der Vergleichsregion herangezogen werden. Die erwartete Fallzahl für die jeweilige Region wird anhand der Vergleichsregion Bezirk Lüneburg berechnet.

SIR

Das standardisierte Inzidenz-Verhältnis (SIR für 'standardized incidence ratio') gibt den Quotienten zwischen der Anzahl beobachteter und erwarteter Krebsneuerkrankungsfälle an. Das SIR ist daher genau dann 1, wenn beobachtete und erwartete Neuerkrankungsfallzahlen übereinstimmen; ein erhöhtes SIR, z.B. von 1,10 besagt, dass in der Untersuchungsregion eine um 10% höhere Krebshäufigkeit vorliegt als erwartet. Ein SIR unter 1 weist auf eine vergleichsweise niedrigere Krebshäufigkeit für die jeweilige Diagnose hin als erwartet.

Der Zeitpunkt des Auftretens einer Erkrankung unterliegt einem Zufallsprozess. Die Aussage allein, dass das SIR ober- oder unterhalb des Wertes 1 liegt, hat keine Aussagekraft, da die beobachteten SIR im Normalfall um die 1 schwanken. Um daher beurteilen zu können, ob es zu statistisch auffälligen Abweichungen der beobachteten Anzahl von der erwarteten gekommen ist, muss eine Annahme zur statistischen Verteilung der Neuerkrankungen getroffen werden. Hierzu wird für die beobachtete Fallzahl in der Untersuchungsregion, die den Zähler des SIR bildet, eine Poissonverteilung angenommen. Mit dieser Annahme können Konfidenzintervalle für das SIR sowie Hypothesen- bzw. Signifikanztests für das SIR abgeleitet werden (vgl. Anhang).

Das beobachtete SIR kann auch als Schätzung für das „wahre SIR“ betrachtet werden, das sich auf einen längeren Zeitraum oder eine größere Population bezöge.

Ergänzend zum Punktschätzer des SIR werden Konfidenzintervalle [KI] angegeben, die einen Wertebereich schätzen, der das ‚wahre‘ SIR mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit $(1 - \alpha)$ überdeckt. Ein 95%-KI überdeckt somit das wahre SIR mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit.

lichkeit. Je schmaler ein KI ausfällt, desto präziser ist die Schätzung. In diesem Bericht werden ausschließlich zweiseitige 95%-KI angegeben, die lediglich deskriptiven Zwecken dienen.

Der bei einem SIR angegebene p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass der geschätzte oder ein noch größerer Wert für das SIR beobachtet wird, obwohl das „wahre“ SIR 1,00 beträgt. Ist der p-Wert kleiner als das für den Einzelvergleich vorgegebene Signifikanzniveau, ist die Hypothese, dass die Inzidenzrate bzw. das wahre SIR nicht erhöht ist, zu verwerfen. Dieser einseitige p-Wert dient der statistischen Induktion (vgl. Anhang).

3.3 Hypothesen und Vorgehen

Als statistische Nullhypothesen wurde formuliert:

„Die Anzahl an hämatologischen Krebsneuerkrankungen bei Männern ist in der Region A / B / C kleiner oder gleich der erwarteten Fallzahl“.

Die Alternativhypothesen lauten:

„In der Region A / B / C treten mehr hämatologische Krebsneuerkrankungsfälle bei Männern auf, als zu erwarten wären.“

Diese Fragestellungen sind einseitig formuliert.

Daraus ergeben sich insgesamt drei durchzuführende Untersuchungen, die mit einer Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 5% vorgenommen werden (vgl. Kap. 3.5). Während die Darstellung eines 95%-Konfidenzintervalls des SIR zweiseitig erfolgt und damit auch Abweichungen unterhalb des Erwartungswertes erkennbar werden würden, erfolgte die Berechnung des p-Werts analog zur einseitigen Fragestellung, ob die Beobachtungswerte erhöht seien, ebenfalls einseitig (vgl. Kapitel 3.2).

Die Berechnungen wurden überwiegend mit der für Krebsregister spezifischen Auswertungssoftware CARESS durchgeführt. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mit der R-Routine Exact Poisson test².

3.4 Geschätzte Vollzähligkeit der erfassten Krebsneuerkrankungen im Bezirk Lüneburg

Gemäß der geschätzten Inzidenz des Robert Koch-Instituts (RKI Nds. 2011) liegt der Erfassungsgrad von Krebsneuerkrankungen für den Bezirk Lüneburg für die Diagnosejahre 2003 - 2012 für Krebs insgesamt (ICD-10 C00-C97 ohne C44³) bei über 95%. Eine Vollzähligkeit von mindestens 90% gilt bundesweit als wesentliche Voraussetzung für wissenschaftlich fundierte Aussagen zur Häufigkeit von Krebsneuerkrankungen. Der Erfassungsgrad für die zehn Einzeljahrgänge geht aus der **Tabelle 3** hervor.

² R version 2.11.1 © 2010 The R Foundation For Statistical computing
'poisson.test(x, T = 1, r = 1, alternative = c("greater"))'

³ Internationalem Vorgehen entsprechend wird der nicht-melanotische Hautkrebs (ICD-10 C44) nicht in die Fallzahlen für Krebs insgesamt einbezogen.

Tabelle 3: Geschätzte Vollzähligkeit der Krebsneuerkrankungen im EKN für den Bezirk Lüneburg, Krebs insgesamt (ohne C44); Schätzung nach RKI 2011 (Alter 15-85 Jahre), EKN-Stand 31.03.2015

Bezirk Lüneburg	Vollzähligkeit der Krebsneuerkrankungen im EKN		
	Männer	Frauen	Männer + Frauen
Diagnosejahre			
2003	94,3%	93,3%	93,8%
2004	> 95%	> 95%	> 95%
2005	> 95%	> 95%	> 95%
2006	> 95%	> 95%	> 95%
2007	> 95%	> 95%	> 95%
2008	> 95%	> 95%	> 95%
2009	> 95%	> 95%	> 95%
2010	> 95%	> 95%	> 95%
2011	> 95%	> 95%	> 95%
2012	92,6%	92,4%	92,5%
2003 - 2012	> 95%	> 95%	> 95%

3.5 Berücksichtigung des multiplen Testens

Der p-Wert (vgl. Kap. 3.2 und Anhang) gilt streng genommen nur für ein hypothesengeleitetes einmaliges Testen bzw. für einen einmaligen Vergleich. Werden beispielsweise zehn unabhängige Tests zu einer jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 durchgeführt, beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass mindestens eine Hypothese irrtümlich verworfen wird, bereits $1 - 0,95^{10} = 0,40$ (entspricht einer Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 40%).

Werden mehrere Tests parallel durchgeführt, wie bei dieser Untersuchung, können sich allein auf Grund der Vielzahl der durchgeführten Vergleiche zahlreiche (zu einer vorgegebenen nominellen Irrtumswahrscheinlichkeit pro Einzelvergleich) „signifikante Ergebnisse“ ergeben. Für diese sollte aber streng genommen allenfalls von „statistisch auffälligen Ergebnissen“ gesprochen werden. Für Aussagen zur Signifikanz ist die Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit zu berücksichtigen, die angibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit über die Gesamtheit aller durchgeführten Vergleiche mindestens eine Hypothese irrtümlich abgelehnt wird. Soll das Niveau der Fehlerrate für alle durchgeführten Tests gelten, muss dieses für die Signifikanzbestimmung berücksichtigt werden.

Das hierfür verwendete Verfahren ist die Prozedur nach Bonferroni-Holm [3, 4]. Hierbei werden alle p-Werte der Größe nach sortiert und mit wachsenden Schwellenwerten verglichen. Die Prozedur beginnt mit der Region mit dem geringsten p-Wert im Einzelvergleich. Ist dieser p-Wert größer als die gewählte Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit dividiert durch die Anzahl der durchgeführten Einzelvergleiche, dann wird die Hypothese beibehalten und es werden keine weiteren Einzelvergleiche durchgeführt. Im anderen Fall wird die Hypothese verworfen und die Region mit dem nächst höheren p-Wert wird mit der Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit dividiert durch die Anzahl der durchgeführten Tests minus eins überprüft, um zu beurteilen, ob auch beim zweiten Einzelvergleich von signifikanten Ergebnissen zu sprechen ist. Dieses Verfahren wird bis zu dem p-Wert fortgeführt, für den sich keine Signifikanz mehr einstellt (Vergleichsschwelle: Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit dividiert durch Gesamtanzahl minus bislang signifikante Einzel-

vergleiche). Sobald ein nicht-signifikantes Einzelergebnis vorliegt, wird das Verfahren abgebrochen; die weiteren Einzelvergleiche sind ebenfalls nicht-signifikant.

Zur Beantwortung der primären Fragestellung „Werden in der Region A / B / C mehr hämatologische Krebserkrankungen bei Männern beobachtet als zu erwarten sind?“ werden die drei Regionen untersucht. Die Hypothese der Eingangsfragestellung setzt sich somit aus drei einzelnen Hypothesen zusammen. Zur Einhaltung einer Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 5% ist daher ein Testergebnis mit dem geringsten p-Wert $< 0,05/3 = 0,0167$ als „signifikant“ einzustufen. Bei Ablehnung der Hypothese würde der Test mit dem zweit niedrigsten p-Wert $< 0,05/2 = 0,025$ als „signifikant“ eingestuft.

Mit diesem schließenden („induktiven“) statistischen Vorgehen können nur Zufallseffekte kontrolliert werden. Sofern systematische Fehler wie Untererfassung oder eine unzureichende Validität der Meldungsangaben vorliegen könnten, sind „statistisch auffällige“ Abweichungen vom Erwartungswert umso vorsichtiger zu bewerten. Statistisch zuverlässige Aussagen sind bei wiederholt beobachteten Auffälligkeiten nur durch hypothesengeleitete weiterführende Studien zu erhalten.

3.6 Ergänzende Statistiken außerhalb der Hauptfragestellung

Um die Vergleichbarkeit mit anderen Berichten (z. B. Krebs in Niedersachsen 2012, Sonderauswertungen des EKN und anderer epidemiologischer Krebsregister) zu erleichtern, wurden - zusätzlich zu dem beschriebenen induktiven Vorgehen - für eine ergänzende Beschreibung der Ergebnisse auch zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle angegeben. Hier beispielsweise für die Ergebnisse der einzelnen Gemeinden (s. Kap. 4.1). Auch wenn Konfidenzintervalle grundsätzlich der schließenden Statistik zuzurechnen sind, dürfen sie in diesem Kontext nur rein deskriptiv verstanden werden, da sie die Gesamtzahl der durchgeführten Vergleiche nicht kontrollieren. Deshalb sollten die in der Auswertung zu den Untersuchungsregionen dargestellten einzelnen Konfidenzintervalle zurückhaltend interpretiert werden.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Häufigkeit und statische Bewertung der im EKN erfassten Krebsneuerkrankungsfälle für die drei Untersuchungsregionen dargestellt.

4.1. Häufigkeit von hämatologischen Krebsneuerkrankungen bei Männern in den drei Regionen

In **Tabelle 4** sind die Ergebnisse für die drei Regionen zusammengefasst. Für die Regionen A und B wurden mehr Neuerkrankungen in der Gruppe der hämatologischen Krebserkrankungen bei Männern beobachtet als erwartet ($SIR > 1$), für die Region C weniger als erwartet ($SIR < 1$). Für die Region B (Stadt Rotenburg) ist die Erhöhung statistisch auffällig.

Tabelle 4: Häufigkeit von hämatologischen Krebsneuerkrankungsfällen bei Männern in den drei Regionen A, B und C in den Diagnosejahren 2003 - 2012 (Vergleichsregion Bezirk Lüneburg, EKN-Stand 31.03.2015); inklusive DCO-Fällen

Region	Neuerkrankungen beobachtet	Neuerkrankungen erwartet	SIR (beobachtet/ erwartet)	95% Konfidenzintervall des SIR (zweiseitig)	p-Wert (einseitig)
Region A (Sottrum, Langwedel, Kirchlinteln)	104	94,3	1,10	0,90 - 1,34	0,1702
Region B (Rotenburg Stadt)	72	54,8	1,31	1,03 - 1,66	0,0147
Region C (Scheeßel, Visselhövede, Neuenkirchen)	74	74,9	0,99	0,78 - 1,24	0,5562

In dem untersuchten 10-Jahreszeitraum wurden in der Region B (Stadt Rotenburg) 72 hämatologische Krebsneuerkrankungen bei Männern beobachtet bei 54,8 erwarteten Fällen ($SIR 1,31$; $p = 0,0147$).

Für Aussagen zur Signifikanz wird - wie in Kapitel 3.5 ausgeführt - die Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit kontrolliert. Der p-Wert liegt mit 0,0147 unter der nach der Bonferroni-Holm-Korrektur berechneten Signifikanzschwelle von 0,0167. Die Nullhypothese muss daher für die Region B verworfen werden, d.h. die beobachtete Anzahl an hämatologischen Neuerkrankungen bei Männern ist in der Region B (Stadt Rotenburg) für den Zeitraum 2003 - 2012 zur Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 5% statistisch signifikant erhöht.

Für die Regionen A und C sind keine statistisch relevanten Abweichungen vom Erwartungswert zu beobachten.

4.2 Häufigkeit von hämatologischen Krebsneuerkrankungen bei Männern in den einzelnen Gemeinden

In **Tabelle 5** sind die Ergebnisse der gemäß dem Auswertungskonzept rein deskriptiven Betrachtung der Einzelgemeinden aufgeführt. In den Gemeinden Sottrum, Kirchlinteln, Rotenburg, Scheeßel und Visselhövede wurden mehr Neuerkrankungen beobachtet als erwartet (SIR >1), in den Gemeinden Langwedel und Neuenkirchen weniger Fälle als erwartet (SIR <1).

Tabelle 5: Häufigkeit von hämatologischen Krebsneuerkrankungsfällen bei Männern in den einzelnen Gemeinden in den Diagnosejahren 2003 – 2012 (Vergleichsregion Bezirk Lüneburg, EKN-Stand 31.03.2015); inkl. DCO-Fällen

Gemeinde	Neuerkrankungen beobachtet	Neuerkrankungen erwartet	SIR (beobachtet/ erwartet)	95% Konfidenzintervall des SIR (zweiseitig)	Altersstandardisierte Neuerkrankungsrate je 100.000 (Stdbev Europa)
Sottrum	42	33,8	1,24	0,90 - 1,68	49,9
Langwedel	34	35,1	0,97	0,67 - 1,35	40,2
Kirchlinteln	28	25,4	1,10	0,73 - 1,59	43,3
Rotenburg, Stadt	72	54,8	1,31	1,03 - 1,66	52,2
Scheeßel	34	31,8	1,07	0,74 - 1,49	41,8
Visselhövede, Stadt	28	27,0	1,04	0,69 - 1,50	44,6
Neuenkirchen	12	16,1	0,74	0,38 - 1,30	29,2

4.3 Vergleich der altersstandardisierte Raten für hämatologische Krebserkrankungen bei Männern

Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate (Standardbevölkerung Europa) für hämatologische Krebserkrankungen bei Männern liegt für den Zeitraum 2003 - 2012 in der Stadt Rotenburg bei 52,2 je 100.000. Für die Vergleichsregion Bezirk Lüneburg liegt die altersstandardisierte Rate bei 40,2. Für Deutschland gibt das Robert-Koch-Institut eine Rate von 37,2⁴ an (2003 – 2011). Die altersstandardisierte Rate für Rotenburg ist für Männer deutlich erhöht.

Ein Vergleich der altersstandardisierten Raten für hämatologische Krebsneuerkrankungen bei Männern aller hier untersuchten Gemeinden und der Samtgemeinde Bothel zeigt die **Abbildung 3**. Die SG Bothel weist die eindeutig höchste Rate auf, gefolgt von der Stadt Rotenburg und der SG Sottrum. Die Raten der Gemeinden Scheeßel, Langwedel, Kirchlinteln und die Stadt Visselhövede liegen im Bereich der des Bezirks Lüneburg oder leicht darüber. Die Rate der Gemeinde Neuenkirchen liegt darunter.

⁴ www.krebsdaten.de, Datenbankabfrage vom 05.05.2015

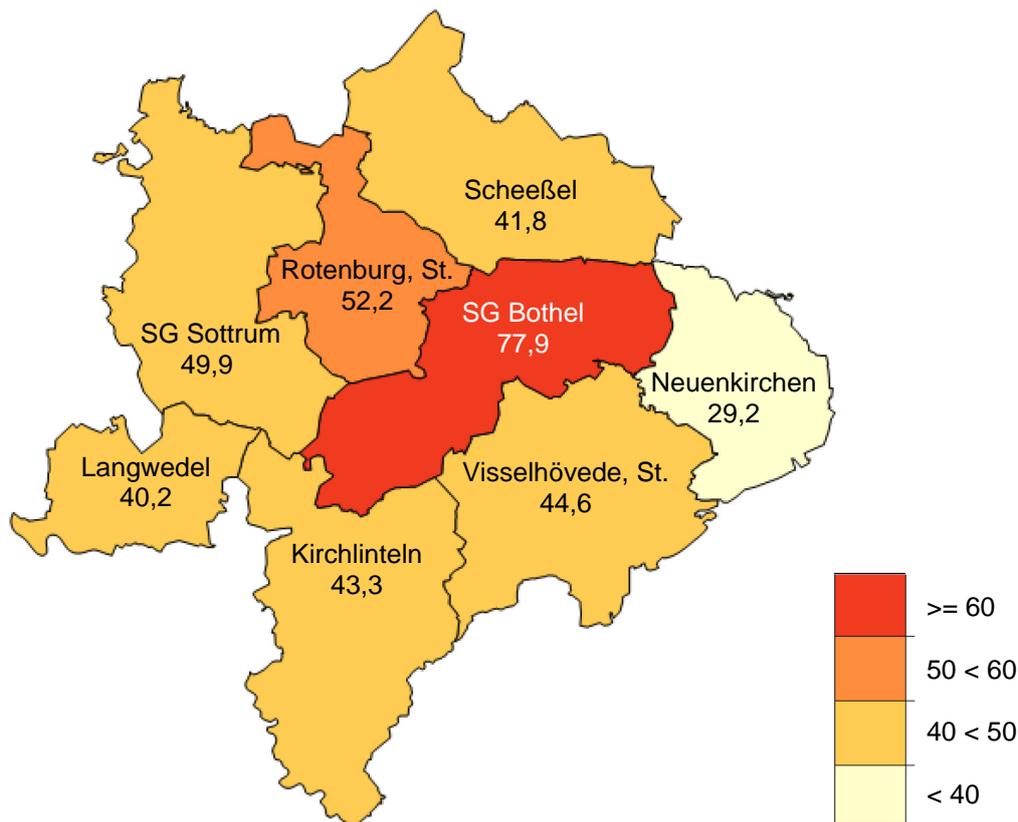


Abbildung 3: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten bei Männern für hämatologische Krebserkrankungen 2003 - 2012 in den untersuchten Gemeinden und der SG Bothel (je 100.000 Einwohner, Standardbevölkerung Europa)

5 Ergänzende deskriptive Auswertungen: Hämatologische Krebsneuerkrankungen in der Stadt Rotenburg

Aufgrund des Ergebnisses einer signifikanten Erhöhung für hämatologischen Krebserkrankungen (ICD-10: C81-C96) bei Männern in der Stadt Rotenburg wurde eine deskriptive Betrachtung der hämatologischen Neuerkrankungen bei Frauen und von Einzeldiagnosen bzw. Subgruppen, der zeitlichen Entwicklung und der Altersverteilung bei Männern angeschlossen.

5.1 Hämatologische Krebserkrankungen bei Frauen

Für Frauen wurden für den Zeitraum 2003 - 2012 in der Stadt Rotenburg 53 hämatologische Krebsneuerkrankungen (ICD-10 C81 - C96) beobachtet bei 48,4 erwarteten Fällen (SIR 1,10; 95%-KI: 0,82 - 1,43). Damit ist die Erkrankungshäufigkeit der Frauen unauffällig, die Erhöhung befindet sich im Bereich von Zufallsschwankungen.

5.2 Diagnosespezifische Subgruppenanalyse

Tabelle 6 zeigt die beobachteten und erwarteten Neuerkrankungsfälle für die spezifischen hämatologischen Krebserkrankungen bei Männern und die absolute Differenz zwischen beiden Fallzahlen für den untersuchten Zeitraum. Die Tabelle ist absteigend sortiert nach der Höhe der Differenz, d. h. an erster Stelle steht die Diagnose, mit der höchsten Abweichung zwischen beobachteten und erwarteten Fällen.

Das Multiple Myelom (C90) weist mit 13,9 zusätzlichen Fällen (23 beobachtete bei 9,1 erwarteten Neuerkrankungsfällen) die deutlichste Erhöhung auf. Für Leukämien (C91-C95) beträgt die Differenz 4,7 zusätzliche Fälle (24 beobachtete bei 19,3 erwarteten Fällen). Für die weiteren Diagnosen liegen die Zahlen der beobachteten Erkrankungen unter dem Erwartungswert.

Tabelle 6: Subgruppenanalyse für hämatologische Krebserkrankungen (C81-C96) bei Männern - beobachtete und erwartete Neuerkrankungsfälle in der Stadt Rotenburg sowie deren Differenz (Vergleichsregion Bezirk Lüneburg, Diagnosejahre 2003 - 2012)

Stadt Rotenburg, Männer		Neuerkrankungen beobachtet (a)	Neuerkrankungen erwartet (b)	Übererkrankungsfälle (a-b)
Krebsdiagnose	ICD-10-Code			
Multipl. Myelom	C90	23	9,1	13,9
Leukämien	C91 - C95	24	19,3	4,7
Non-Hodgkin-Lymphome	C82 - C86	22	22,5	-0,5
Hodgkin-Lymphome	C81	3	3,5	-0,5
Bösartige immunprolif. Krankheiten	C88	0	0,2	-0,2
Sonstige Erkrankungen	C96	0	0,2	-0,2
Summe	C81-C96	72	54,8	17,2

5.3 Zeitliche Entwicklung der Neuerkrankungshäufigkeit

Aus der **Tabelle 7** geht hervor, wie sich die in der Stadt Rotenburg bei Männern beobachteten 72 hämatologischen Krebsneuerkrankungen über die Zeit verteilen. Die Werte schwanken zwischen 4 und 11 Erkrankungsfällen im Jahr, durchschnittlich sind es 7,2. Es ist kein einheitlicher Anstieg oder Rückgang der beobachteten Fallzahlen über die Zeit zu erkennen. Der Erwartungswert nimmt über die Zeit von 4,8 auf 6,0 Fälle pro Jahr zu.

Tabelle 7: Hämatologische Krebserkrankungen (C81-C96) bei Männern, in der Stadt Rotenburg nach Jahren (Vergleichsregion Bezirk Lüneburg); beobachtete und erwartete Neuerkrankungsfälle

Stadt Rotenburg, Männer	Neuerkrankungen beobachtet	Neuerkrankungen erwartet
Diagnosejahre		
2003	8	4,8
2004	6	5,3
2005	4	5,2
2006	11	5,6
2007	7	5,2
2008	7	5,7
2009	5	5,6
2010	7	5,9
2011	10	5,6
2012	7	6,0
2003-2012	72	54,8

5.4 Altersverteilung der hämatologischen Krebserkrankungen

Die Altersverteilung der im Zeitraum 2003 - 2012 an einer bösartigen hämatologischen Neubildung erkrankten Männer der Stadt Rotenburg wird in **Tabelle 8** dargestellt. Ergänzend sind die altersspezifischen Raten für die Stadt Rotenburg je 100.000 Männer ausgewiesen. Angegeben ist jeweils das dem EKN gemeldete Alter der Erkrankten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Aufgrund der geringen Fallzahlen in den jüngsten Altersgruppen werden die Fallzahlen aus Datenschutzgründen für die Altersgruppe 0-29 Jahre nur zusammengefasst ausgewiesen.

Tabelle 8: Hämatologische Krebserkrankungen (C81-C96) bei Männern, Altersverteilung der beobachteten Neuerkrankungsfälle und altersspezifischen Raten (Fälle je 100.000 Männer) in der Stadt Rotenburg, Diagnosejahre 2003 - 2012

Stadt Rotenburg	Neuerkrankungen beobachtet	altersspez. Rate pro 100.000 Männer
Altersklasse		
0-29	3	7,8
30-44	5	22,3
45-59	10	42,6
60-74	36	216,8
75+	18	271,8
Gesamt	72	66,8

Die **Abbildung 4** zeigt für Männer die altersspezifischen Raten für die Stadt Rotenburg im Vergleich zu den Raten des Bezirks Lüneburg, wobei zu beachten ist, dass die Raten der Stadt Rotenburg z.T. auf geringen Fallzahlen basieren. Für die Altersklassen 60-74

und 75+ Jahre liegen die Raten in der Stadt Rotenburg über denen der Vergleichsregion. Für Kinder und junge Erwachsene sind keine erhöhten Raten zu beobachten.

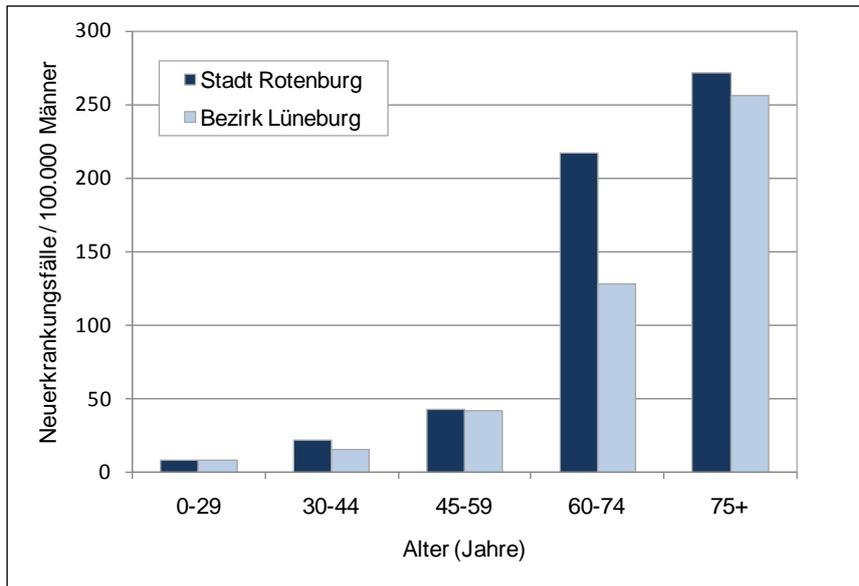


Abbildung 4: Altersspezifische Neuerkrankungsraten für hämatologische Krebserkrankungen (C81-C96) bei Männern in der Stadt Rotenburg im Vergleich zum Bezirk Lüneburg, Diagnosejahre 2003 - 2012

6 Diskussion

Mit Datenstand 31.03.2015 wurde eine Auswertung der dem EKN gemeldeten Krebsneuerkrankungsfälle für sieben an die Samtgemeinde Bothel angrenzende bzw. eng benachbarte Gemeinden vorgenommen. Die Gemeinden SG Sottrum, Kirchlinteln, Langwedel, Stadt Rotenburg, Scheeßel, Neuenkirchen und Stadt Visselhövede sind gemäß der Anfrage des Landkreises Rotenburg zu drei Regionen zusammengefasst betrachtet worden.

Die Ergebnisse der drei Regionen wurden mit denen des Bezirks Lüneburg verglichen. Für die drei Fragestellungen wurde eine Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 5 % festgesetzt. Bei den einzelnen p-Werten wurde die Korrektur nach Bonferoni-Holm angewendet.

Danach ist die beobachtete Fallzahl an hämatologischen Krebsneuerkrankungen bei Männern in der Stadt Rotenburg unter Kontrolle der Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 5% als statistisch signifikant erhöht einzustufen.

Für die Auswertung der Krebsneuerkrankungen standen die Diagnosejahre 2003 - 2012 zur Verfügung. Der Erfassungsgrad von Krebsneuerkrankungen liegt im Bezirk Lüneburg für den 10-Jahreszeitraum bei über 95%. Aufgrund von nachfolgend eingehenden Meldungen kann es für die einzelnen Diagnosejahre noch zu Veränderungen der Fallzahlen kommen. Für die ausgewerteten Fälle ist eine Verschiebung des Diagnosejahres auf einen Zeitpunkt außerhalb des Diagnosezeitraums 2003 - 2012 jedoch eher unwahrscheinlich.

Ein Selektionsfehler aufgrund eines unterschiedlichen regionalen Meldeverhaltens ist wegen der in Niedersachsen bestehenden Meldepflicht für Pathologien nicht wahrscheinlich. Systematische Meldedefizite sind daher nicht anzunehmen.

Die Auswertung wurde um die deskriptive Subgruppenanalyse der signifikant erhöhten Diagnosegruppe der hämatologischen Krebserkrankungen bei Männern in der Stadt Rotenburg ergänzt. Dabei zeigt sich, dass insbesondere das Multiple Myelom (wie auch in der Samtgemeinde Bothel beobachtet) häufiger vorkommt als zu erwarten war. Für Leukämien gilt das ebenso, allerdings weit weniger ausgeprägt.

Ein zeitlicher Trend ist im beobachteten Zeitraum für die hämatologischen Krebsneuerkrankungen bei Männern in der Stadt Rotenburg nicht erkennbar.

Mit der Stadt Rotenburg weist eine nördlich an die SG Bothel angrenzende Gemeinde ebenfalls bei Männern erhöhte Neuerkrankungsraten für hämatologische Krebserkrankungen auf. Ob es dabei einen Zusammenhang, womöglich eine gemeinsame Ursache gibt, kann anhand der dem EKN zur Verfügung stehenden Daten nicht geprüft werden. Untersuchungen anhand von Routine-Krebsregisterdaten sind alleine nicht in der Lage, kausale Zusammenhänge zu einzelnen Risikofaktoren zu beweisen. Dem EKN liegen jedoch routinemäßig keine Angaben über konkrete regionale Risikofaktoren oder Umweltexpositionen vor, die in weitergehende Untersuchungen eingebracht werden könnten. Daher wird in diesem Bericht nicht weiter auf bekannte bzw. diskutierte Risikofaktoren eingegangen.

Auffällig ist, dass in der Stadt Rotenburg wie in der SG Bothel nur bei Männern signifikant erhöhte Erkrankungsraten bei den bösartigen hämatologischen Neubildungen zu beobachten sind, während für Frauen in der Stadt Rotenburg die Fallzahl nur leicht über dem Erwartungswert liegt. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass berufliche Expositionen eine Rolle spielen könnten.

6.1 Ergebnisse Stadt Rotenburg - Fallvalidierung zur Qualitätssicherung

32% der im EKN erfassten hämatologischen Erkrankungsfälle bei Männern in Rotenburg beruhen ausschließlich auf Meldungen, für die im EKN nach der alten Fassung des GEKN keine dechiffrierbaren Personendaten für eine Kontaktaufnahme vorliegen. Dieser Anteil liegt im Vergleich zum Bezirk Lüneburg recht hoch, so dass sich die Frage stellte, ob hier ein systematischer Meldungseffekt im Zusammenhang mit den Pathologenmeldungen vorliegen könnte.

Die dem EKN vorliegenden Informationen zu jedem Einzelfall der hämatologischen Krebsneuerkrankungen bei Männern in der Stadt Rotenburg wurden daher nicht nur bezüglich der Qualität der Diagnosesicherung, der Angabe der Diagnosekodierung und der Zusammenführung verschiedener Meldungen zu einem Fall sondern auch – soweit möglich – bezüglich der Plausibilität der gemeldeten Wohnortangaben geprüft. Dabei zeigte sich, dass bei einem Fall der Wohnort zum Zeitpunkt der Diagnose nicht Rotenburg war. Dieser Fall wurde nicht der Stadt Rotenburg zugeordnet. Die durchgeführten Validierungsschritte gaben keine Hinweise auf weitere Qualitätsdefizite.

6.2 Ergebnisse Neuenkirchen – Zuordnung der Pathologenmeldungen

Die Gemeinde Neuenkirchen bildet zusammen mit der Stadt Schneverdingen eine ReBe (vgl. Kap. 3.1), so dass Fälle, die ausschließlich auf Pathologenmeldungen basieren, nicht sicher einer der beiden Gemeinden zugeordnet werden können. Aufgrund der geringen Häufigkeit dieser ausschließlich auf Pathologenmeldungen basierenden Fälle wurde Neuenkirchen dennoch einzeln betrachtet. Dazu wurde zu den regional zuordenbaren klinischen Meldungen aus Neuenkirchen ein Anteil der insgesamt neun „reinen Pathologenmeldungen“ aus der ReBe Neuenkirchen-Schneverdingen der Gemeinde Neuenkirchen zugeschlagen. Der für den Bericht gewählte Anteilswert (2 von 9) entsprach dabei proportional dem Verhältnis der klinischen Meldungen der Gemeinde Neuenkirchen an allen klinischen Meldungen der ReBe und ist somit die intuitiv nahe liegende Schätzung.

Aber auch wenn man mit einem deutlich höheren Anteilswert operieren würde, bliebe die Hauptaussage, dass die Region C statistisch unauffällig ist, unverändert: Selbst mit der unrealistischen „worst case“ Annahme, dass alle in der ReBe nicht eindeutig auf Neuenkirchen oder Schneverdingen zuordenbare Fälle aus Neunkirchen stammen, würde sich die Schätzung der „beobachteten Neuerkrankungen“ für die Region C von 74 auf 81 erhöhen (vgl. Tabelle 4). Das würde zu einem Maximalschätzer für den SIR von 1,08, verbunden mit einem nach wie vor unauffälligen p-Wert von 0,2546 führen. Mit hin sind die Ergebnisse für die Region C diesbezüglich stabil.

6.3 Ausblick

Das EKN schlägt vor, sich bei eventuellen weitergehenden Untersuchungen auf das Multiple Myelom zu fokussieren. Bei der Nachbeobachtung wird das EKN ab dem Diagnosejahr 2013 für die Stadt Rotenburg und die Samtgemeinde Bothel aber weiterhin die hämatologischen Erkrankungen insgesamt bei Männern betrachten, um zu klären, ob die beobachtete Erhöhung anhält.

Parallel bietet es sich an, dass neben der ausstehenden Analyse der Befragungsergebnisse der SG Bothel die epidemiologische Literatur zu möglichen Risikofaktoren für das Multiple Myelom systematisch aufgearbeitet wird, um so weitere Ansatzpunkte zu erhalten.

7 Zusammenfassung

Diese Sonderauswertung wurde auf Grundlage einer Anfrage des Landkreises Rotenburg, abgestimmt mit den Landkreisen Verden und Heidekreis, durchgeführt. Hintergrund der Anfrage ist eine vom EKN im September 2014 belegte Erhöhung von Leukämien und Lymphomen bei Männern in der Samtgemeinde Bothel für die Diagnosejahre 2003 - 2012.

In der Anfrage wurden die zu betrachtende Diagnosegruppe und der Untersuchungszeitraum den Ergebnissen der vorausgegangenen Untersuchung in der SG Bothel entsprechend festgelegt. Als Untersuchungsgebiete wurden die sieben Nachbargemeinden der SG Bothel, zu drei Regionen zusammengefasst, definiert.

Das EKN hat entsprechend der Anfrage die Häufigkeit für hämatologische Krebsneuerkrankungen bei Männern untersucht, unter Berücksichtigung einer Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 5%. Als Vergleichsregion wurde der Bezirk Lüneburg gewählt.

In den Diagnosejahren 2003 – 2012 erkrankten in der Region B (Stadt Rotenburg) 72 Männer neu an einer hämatologischen Krebserkrankung bei 54,8 erwarteten Fällen (SIR 1,31). Der berechnete p-Wert liegt mit 0,0147 unter der nach Bonferroni-Holm korrigierten Signifikanzschwelle von 0,0167, so dass die beobachtete Erhöhung bei einer Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 5% als signifikant einzustufen ist. Das EKN weist damit auch für die nordwestlich an die Samtgemeinde Bothel angrenzende Stadt Rotenburg eine erhöhte Neuerkrankungsrate für hämatologische Krebserkrankungen bei Männern nach.

Für die beiden anderen Regionen A (Sottrum, Langwedel, Kirchlinteln) und C (Scheeßel, Visselhövede und Neuenkirchen) wurden keine statistisch auffälligen Erhöhungen beobachtet.

In ergänzenden Analysen zeigte sich, dass in der Stadt Rotenburg bei Frauen mit 53 beobachteten hämatologischen Krebsneuerkrankungen bei 48,4 erwarteten Fällen keine auffällige Erhöhung zu erkennen ist.

Eine Analyse der Diagnosegruppen der hämatologischen Krebsneuerkrankungen bei Männern in der Stadt Rotenburg ergab, dass insbesondere für das Multiple Myelom mehr Fälle aufgetreten sind als erwartet. Diese Auffälligkeit beim Multiplen Myelom war zuvor auch in den Inzidenzanalysen zur Samtgemeinde Bothel identifiziert worden.

Ob es einen Zusammenhang, womöglich eine gemeinsame Ursache für die Erhöhungen hämatologischer Krebsneuerkrankungen bei Männern in der SG Bothel und der Stadt Rotenburg gibt, kann anhand der dem EKN zur Verfügung stehenden Daten nicht geprüft werden. Untersuchungen anhand von Routine-Krebsregisterdaten sind alleine nicht in der Lage, kausale Zusammenhänge zu einzelnen Risikofaktoren zu beweisen.

Das EKN wird die Daten zu hämatologischen Krebsneuerkrankungen bei Männern der Stadt Rotenburg sowie der Samtgemeinde Bothel weiter betrachten, um zu klären, ob die beobachteten Erhöhungen anhalten. Weitergehende Untersuchungen sollten sich auf das Multiple Myelom konzentrieren.

8 Literatur

- (1) EKN-Registerstelle: Auswertungen des EKN zur Häufigkeit von Krebsneuerkrankungen in der Samtgemeinde Bothel, Oldenburg, Sept. 2014
- (2) Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Registerstelle (Hrsg.): Krebs in Niedersachsen 2012, Jahresbericht, Oldenburg, 2015
- (3) Horn M, Vollandt R: Multiple Tests und Auswahlverfahren, Stuttgart, Jena, New-York, 1995
- (4) Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M: Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Dtsch Arztebl Int 2010; 107(4): 50–6 DOI: 10.3238/arztebl.2010.0050

9 Anhang

Schließende Statistik

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

Aufstellung einer statistischen Hypothese und Prinzip des indirekten Beweises

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

- Möchte man statistisch nachweisen, dass ein neues Medikament besser ist als das alte, formuliert man die Nullhypothese, das neue Medikament habe höchstens so gute Erfolgsaussichten wie das alte. Die Alternativhypothese besagt, dass das neue Medikament besser sei. Zeigt sich nach der Prüfung anhand der Daten, dass das neue Medikament deutlich bessere Wirkungen erzielt hat, „muss“ die Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese verworfen werden. Dies führt dann zu dem (beabsichtigten) Nachweis, dass das neue Medikament besser ist.
- Um zu prüfen, ob in einer Untersuchungsregion die Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Krebserkrankung höher ist als normalerweise, stellt man die Hypothese auf, dass diese Wahrscheinlichkeit höchstens genauso hoch ist. Liegen dann derartig viele Fallmeldungen vor, dass die Hypothese zu verwerfen ist, wird der Schluss gezogen, dass die Wahrscheinlichkeit für diese Krebserkrankung erhöht ist.

Die nachzuweisende Aussage tritt somit in der Alternativhypothese auf.

Irrtumswahrscheinlichkeiten

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

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

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

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

Teststatistik

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

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

Für ein Testproblem können somit konkurrierende Teststatistiken bestehen, die anhand verschiedener Gütekriterien verglichen werden können. So sind viele der standardmäßig eingesetzten Testverfahren in dem Sinne optimal, dass es unter den getroffenen statistischen Annahmen keine Tests mit einer höheren Power gibt.

Die Entscheidungsregel und der Begriff der Signifikanz:

Für die Teststatistik wird ein kritischer Wert⁵ berechnet, so dass die Wahrscheinlichkeit dafür, dass die Teststatistik größer als dieser kritische Wert ist, maximal der Irrtumswahrscheinlichkeit entspricht. Überschreitet die Teststatistik diesen kritischen Wert, so kann die Nullhypothese verworfen werden. Das Ergebnis ist signifikant.

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

Ein signifikanter Test gibt nur an, dass der aus den konkreten Daten resultierende Wert des Tests unter der Nullhypothese unwahrscheinlich ist und zwar höchstens so wahrscheinlich wie die vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit. Eine Aussage zur Wahrschein-

⁵ Dies bezieht sich auf einseitig formulierte Testprobleme, bei denen allein hohe Werte der Teststatistik gegen die Nullhypothese sprechen. Es gibt aber auch zweiseitig formulierte Testprobleme, bei denen sowohl sehr kleine wie große Werte gegen die Nullhypothese sprechen. So werden Abweichungen von Normwerten, die bspw. in der Produktion eingehalten werden müssen, meist zweiseitig überprüft. D.h. Abweichungen in beide Richtungen führen zur Ablehnung der Hypothese, 'die Normwerte werden eingehalten', und somit zur Neu-Adjustierung der Maschine.

lichkeit von Null- oder Alternativhypothese wird damit nicht getroffen. Entweder wird anhand der Daten die Nullhypothese verworfen oder aber sie muss beibehalten werden. Die Nullhypothese wird damit aber keineswegs „bestätigt“ oder gar „bewiesen“.

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

p-Wert – „Signifikanztest“ als Alternative zum „Hypothesentest“

Das Konzept des p-Wertes bzw. des „Signifikanztests“ stellt ein induktives Verfahren dar, von der Stichprobe auf die Grundgesamtheit zu schließen. Es wurde parallel zum Konzept des Hypothesentests entwickelt. Diese beiden Konzepte werden allerdings in den allermeisten Statistikeinführungen nicht klar voneinander abgegrenzt, sondern vermischt und als einheitliches Konzept dargestellt.

Dabei benötigt jedoch der Signifikanztest keine ausformulierte Alternativhypothese, sondern beschränkt sich auf Aussagen zur Hypothese. Der p-Wert gibt dabei die Wahrscheinlichkeit der beobachteten oder extremeren Daten unter der Hypothese an. Je kleiner der p-Wert ist, desto mehr Evidenz spricht gegen die aufgestellte Hypothese. Ein p-Wert von 0,001 scheint mehr Sicherheit in die Entscheidung, eine Hypothese zum Signifikanzniveau von 5 % zu verwerfen, zu vermitteln als ein deutlich größerer p-Wert von 0,049, der aber zur selben Entscheidung führt.

Der enge Zusammenhang zum Hypothesentest besteht darin, dass ein p-Wert unter der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit (1. Art) zur Ablehnung der Hypothese führt. Somit kann anhand des p-Wertes bewertet werden, ob ein entsprechend formuliertes Testproblem zu einem signifikanten oder nicht-signifikanten Ergebnis führt.

Der p-Wert darf aber keinesfalls, wie häufig fälschlich angegeben, als Irrtumswahrscheinlichkeit für die getroffene Entscheidung oder gar als die Wahrscheinlichkeit der Hypothese selbst interpretiert werden: Es wird schließlich die Wahrscheinlichkeit von Beobachtungen unter einer Hypothese, nicht jedoch die Wahrscheinlichkeit einer Hypothese unter den Beobachtungen betrachtet.