



Folgeauswertung des EKN zur Häufigkeit von Krebsneuerkrankungen in der Samtgemeinde Asse

Oldenburg, Oktober 2016

Registerstelle des EKN
Joachim Kieschke MPH - Ärztlicher Leiter der Registerstelle
Iris Urbschat MPH
Industriestr. 9
26121 Oldenburg
Tel. 0441 361056-12

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund.....	3
2	Strukturen des EKN.....	3
2.1	Meldeverfahren des EKN	3
2.2	Verschlüsselung der Personendaten – Kontrollnummern und Chifftrate.....	4
3	Methodik.....	4
3.1	Untersuchungsgebiet	4
3.2	Wahl der Vergleichsregion.....	6
3.3	Epidemiologische Maßzahlen	6
3.4	Hypothesen und Vorgehen.....	8
3.5	Multiples Testen.....	8
3.6	Geschätzte Vollzähligkeit der erfassten Krebsneuerkrankungen im Bezirk Braunschweig und im Landkreis Wolfenbüttel	9
3.7	Ergänzende Auswertungen außerhalb der Hauptfragestellung	10
3.8	Fallvalidierung zur Qualitätssicherung	10
4	Ergebnisse	10
5	Ergänzende Auswertungen	11
5.1	Sensitivitätsanalyse - Wahl der Vergleichsregion.....	11
5.2	Subgruppenanalysen für Schilddrüsenkarzinome	12
5.2.1	Altersverteilung.....	12
5.2.2	Geschlechterverteilung.....	13
5.2.3	Zeitliches Auftreten	14
5.2.4	Tumorgröße (T-Stadien).....	14
5.2.5	Histologien.....	15
5.2.6	Kleinräumige Verteilung.....	16
6	Diskussion	17
7	Zusammenfassung.....	19
8	Literatur.....	20
9	Anhang - Erläuterungen zum Vorgehen bei einer statistischen Bewertung.....	21

Folgeauswertung des EKN zur Häufigkeit von Krebsneuerkrankungen in der Samtgemeinde Asse

1 Hintergrund

Diese Auswertung wurde auf Anfrage des Landkreises Wolfenbüttel vom 24. Juni 2016 durchgeführt. Das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen (EKN) wird darin gebeten, zu überprüfen, ob die in der Samtgemeinde (SG) Asse in der ersten Sonderauswertung vom 16.12.2010 [1] festgestellten statistisch auffälligen Häufungen der Krebsneuerkrankungen weiterhin zu beobachten sind.

In der Anfrage wurden die zu betrachtenden Diagnosegruppen und der Untersuchungszeitraum festgelegt. Für die SG Asse sollen die in der vorausgegangenen Untersuchung von 2010 für die Diagnosejahre 2002 – 2009 auffälligen Diagnosegruppen untersucht werden: Schilddrüsenkrebs (ICD-10 C73), hämatologische Krebserkrankungen insgesamt (ICD-10 C81-96, im Weiteren auch als Leukämien und Lymphome bezeichnet) sowie davon separat die Leukämien (ICD-10 C91-95). Ausgewertet werden sollen die Diagnosejahre 2010 – 2014. Die Auswertungen werden für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst erbeten. Sollte eine statistisch signifikante Erhöhung vorliegen, wird darum gebeten, deskriptiv aufzuführen, in welcher Mitgliedsgemeinde der SG Asse wie viele Fälle aufgetreten sind.

Die Ergebnisse der Auswertungen 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 Bezirke¹ 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 ist bei Anfragen mit möglichen Umweltfaktoren als Auslöser einer vermuteten Häufung von Krebserkrankungen maßgeblich beteiligt.

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

¹ Die ehemaligen Regierungsbezirke Hannover, Braunschweig, Weser-Ems und Lüneburg wurden 2005 aufgelöst.

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). Für die Pflichtmeldungen wurde nur ein reduzierter Datensatz dauerhaft im EKN gespeichert, eine kleinräumige Zuordnung dieser Meldungen unterhalb der Ebene der Samtgemeinde 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 seit 2013 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. Zusätzlich wird ein Chifftrat aus den Personendaten gebildet, um Betroffene kontaktieren zu können und ggf. weitere Auskünfte erhalten oder Untersuchungen durchführen zu können. 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) gemeldet wurden, durfte ein Chifftrat nur bei Vorliegen einer klinischen Meldung mit Einwilligung der Betroffenen gebildet werden. Wenn im EKN zu einem gemeldeten Krebsfall nur eine Pathologiemeldung ohne Einwilligung nach altem GEKN vorliegt, ist es somit nicht möglich, die Patientin oder den Patienten zu kontaktieren und um weitere Informationen, z.B. zu möglichen Risikofaktoren, zu bitten. Ebenso kann der Wohnort dieser Betroffenen nicht auf Mitgliedsgemeindeebene zugeordnet werden.

Die in dieser Auswertung betrachteten Erkrankungsfälle umfassen sowohl nach dem alten GEKN als auch nach neuem GEKN gemeldete Krebsneuerkrankungen.

3 Methodik

Zur Auswertung kamen die dem EKN gemeldeten Krebsneuerkrankungsfälle für Schilddrüsenkrebs (ICD-10 C73), hämatologische Krebsneuerkrankungen insgesamt (ICD-10 C81-96) sowie davon die Leukämien (ICD-10 C91-95) der mit über 95% vollzählig im EKN erfassten Diagnosejahre 2010 – 2014 einschließlich der DCO-Fälle ('death certificate only', d.h. Fälle, die dem EKN ausschließlich über eine Sterbemeldung bekannt werden und für die als Diagnosejahr das Sterbejahr angenommen wird).

Datenstand ist Juli 2016.

3.1 Untersuchungsgebiet

Untersuchungsgebiet ist die SG Asse. Im Rahmen einer Gebietsreform fusionierte die SG Asse im Jahr 2015 mit der SG Schöppenstedt zu der neuen SG Elm-Asse. Auf die Auswertungen im vorliegenden Bericht hat diese Gebietsreform keinen Einfluss. Die SG Asse liegt südlich der kreisfreien Stadt Wolfenbüttel im Landkreis Wolfenbüttel, der zum

ehemaligen Regierungsbezirk Braunschweig gehört (im Weiteren ‚Bezirk Braunschweig‘ genannt). Die SG Asse umfasst die Mitgliedsgemeinden Denkte, Wittmar, Remlingen, Semmenstedt, Roklum, Hedeper und Kissenbrück (s. **Abbildung 1**).

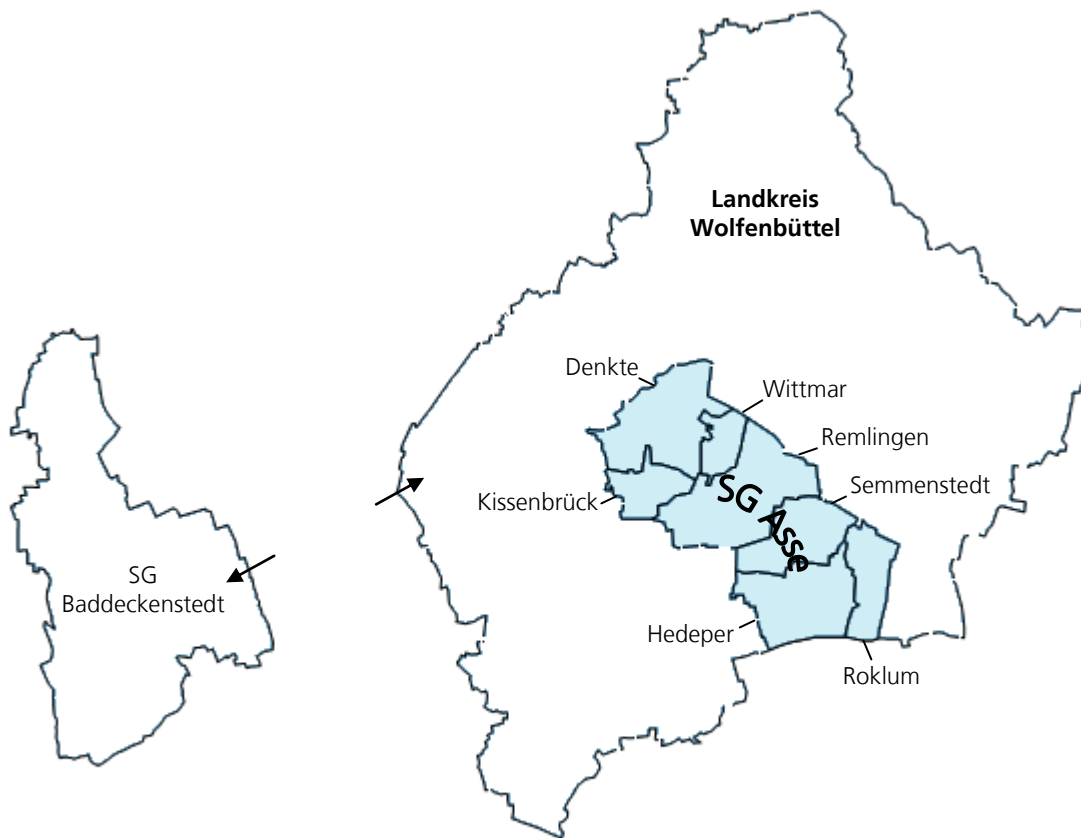


Abbildung 1: Landkreis Wolfenbüttel mit dem Untersuchungsgebiet der Samtgemeinde Asse (blau) mit den Mitgliedsgemeinden Denkte, Wittmar, Remlingen, Semmenstedt, Roklum, Hedeper, Kissenbrück

Im Untersuchungszeitraum 2010 - 2014 wohnten durchschnittlich pro Jahr 4.687 Männer und 4.752 Frauen in der SG Asse. Wie sich die Bevölkerung auf die sieben Mitgliedsgemeinden verteilt, geht aus der **Tabelle 1** hervor.

Eine datenschutzrechtliche Vorgabe in der bis zum 31. Dezember 2012 geltenden Fassung des GEKN war ein Raumbezug zur Erfassung des Wohnortes mit mindestens 5.000 Einwohnern je Gebietseinheit. Die sieben Mitgliedsgemeinden sind im EKN aus diesem Grund keine eigenständigen Gebietseinheiten, sondern werden zusammengefasst als SG Asse im EKN betrachtet (sog. Regionale Beobachtungseinheit ‚ReBe‘). Für einen Teil der Fälle (i.d.R. Erkrankungsfälle, für die ausschließlich Pathologiemeldungen nach altem GEKN – also vor 2013 – vorliegen) ist aufgrund dieser rechtlichen Vorgabe keine räumliche Zuordnung zu einer einzelnen Mitgliedsgemeinde möglich.

Tabelle 1: Bevölkerungszahlen der Samtgemeinde (SG) Asse mit den sieben Mitgliedsgemeinden (MG) sowie der Vergleichsregion Bezirk Braunschweig

Samtgemeinde/Mitgliedsgemeinde	Bevölkerung 2010-2014 (gemittelt pro Jahr)		
	Männer	Frauen	gesamt
SG Asse	4.687	4.752	9.440
MG Denkte	1.465	1.559	3.024
MG Hedeper	270	261	531
MG Kissenbrück	874	896	1.770
MG Remlingen	916	896	1.812
MG Roklum	231	225	456
MG Semmenstedt	332	318	650
MG Wittmar	600	597	1.197
Vergleichsregion Bezirk Braunschweig	786.267	812.308	1.598.575

3.2 Wahl der Vergleichsregion

Die Auswertungsstrategie für diese Folgeauswertung sollte sich so nah wie möglich an der Auswertung von 2010 orientieren. Der in der früheren Auswertung als Vergleichsregion herangezogene Landkreis (LK) Wolfenbüttel ohne die SG Asse konnte hier jedoch nicht als Vergleichsregion herangezogen werden. Im LK Wolfenbüttel ohne die SG Asse liegt - anders als im damaligen 8-Jahres-Zeitraum - im aktuell zu untersuchenden 5-Jahres-Zeitraum die Fallzahl für Schilddrüsenkarzinome und Leukämien deutlich unter 120 Fällen; bei derart geringen Fallzahlen würden auch die Fallzahlen der Vergleichsregion hohen Zufallsschwankungen unterliegen.

Die Auswertung wurde daher mit der nächst höheren regionalen Ebene, dem Bezirk Braunschweig, als Vergleichsregion durchgeführt. Hier kann von relativ vergleichbaren Versorgungsstrukturen ausgegangen werden. Allerdings weist der Bezirk Braunschweig für alle drei zu untersuchenden Diagnosegruppen eine höhere altersstandardisierte Rate auf, als sie in Niedersachsen insgesamt zu verzeichnen ist. Um zu verdeutlichen, welchen Einfluss die gewählte Referenzregion auf die Ergebnisse hat, werden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zusätzlich die Werte aufgezeigt, die sich bei einer Vergleichsregion Niedersachsen ergeben würden (siehe Kapitel 5.1). Die durchschnittliche Bevölkerungszahl der Vergleichsregion Bezirk Braunschweig geht ebenfalls aus der **Tabelle 1** hervor.

3.3 Epidemiologische Maßzahlen

Altersspezifische Raten

Die altersspezifischen Raten werden aus der Anzahl von Krebsfällen in einer Altersklasse, dividiert durch die durchschnittliche Bevölkerung der jeweiligen Altersklasse gebildet, wobei die Ergebnisse pro 100.000 der Bezugsbevölkerung angegeben werden.

Alterstandardisierte Raten

Alterstandardisierte 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 Alters-

struktur der beobachteten Bevölkerung derjenigen der Standardbevölkerung (hier Standardbevölkerung Europa) entsprochen hätte. Die Standardisierung wurde anhand von 17 Fünfjahres-Altersklassen vorgenommen (0-4, ..., 80+).

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 Braunschweig berechnet.

SIR und Konfidenzintervall

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 SIR als Punktschätzer 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. 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 (vgl. Anhang).

3.4 Hypothesen und Vorgehen

Als statistische Nullhypothesen wurde formuliert:

*Hypothese 1: „Die Anzahl an **Schilddrüsenkarzinomen** ist für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst in der Samtgemeinde Asse kleiner oder gleich der erwarteten Fallzahl“.*

*Hypothese 2: „Die Anzahl an **Leukämien** ist für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst in der Samtgemeinde Asse kleiner oder gleich der erwarteten Fallzahl“.*

*Hypothese 3: „Die Anzahl an **hämatologischen Krebsneuerkrankungen insgesamt** ist für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst in der Samtgemeinde Asse kleiner oder gleich der erwarteten Fallzahl“.*

Die Alternativhypothesen lauten:

*Alternativhypothese 1: „In der Samtgemeinde Asse treten mehr **Schilddrüsenkarzinome** für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst auf, als zu erwarten wären“.*

*Alternativhypothese 2: „In der Samtgemeinde Asse treten mehr **Leukämien** für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst auf, als zu erwarten wären“.*

*Alternativhypothese 3: „In der Samtgemeinde Asse treten mehr **hämatologische Krebsneuerkrankungsfälle insgesamt** für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst auf, als zu erwarten wären“.*

Diese Fragestellungen sind einseitig formuliert.

Als Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit für die drei Hypothesentests wird 5% vorgegeben (s. Kapitel 3.5).

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.

3.5 Multiples Testen

Der p-Wert 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, können allein auf Grund der Vielzahl der durchgeführten Vergleiche zahlreiche p-Werte kleiner als 0,05 sein und damit unterhalb des für einen Einzelvergleich oft üblichen Schwellenwertes einer vorgegebenen nominalen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% liegen. Für Aussagen zur Signifikanz ist jedoch die

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

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

Zur Beantwortung der primären Fragestellung, ob in der SG Asse mehr Schilddrüsenkarzinome, Leukämien oder hämatologische Krebserkrankungen insgesamt beobachtet werden als zu erwarten sind, werden die drei Diagnosen getrennt untersucht. Zur Einhaltung einer Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 5% ist daher zunächst der Test mit dem dazugehörigen niedrigsten p-Wert zu betrachten. Liegt dieser unter $0,05/3 = 0,0167$, so ist dieses Testergebnis als statistisch signifikant einzustufen. Nur in diesem Fall würde auch der zweite Test bewertet: Läge dessen p-Wert dann unter $0,05/2 = 0,025$ wäre auch dieses Ergebnis als statistisch signifikant einzustufen.

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 Abweichungen vom Erwartungswert umso vorsichtiger zu bewerten.

Zuverlässige Aussagen zur Kausalität sind nur durch hypothesengeleitete weiterführende Studien zu erhalten.

3.6 Geschätzte Vollzähligkeit der erfassten Krebsneuerkrankungen im Bezirk Braunschweig und im Landkreis Wolfenbüttel

Gemäß der geschätzten Inzidenz des Robert Koch-Instituts (RKI Nds. 2012) liegt der Erfassungsgrad von Krebsneuerkrankungen sowohl für den Bezirk Braunschweig als auch für den Landkreis Wolfenbüttel für die Diagnosejahre 2010 - 2014 für Krebs insgesamt (ICD-10 C00-C97 ohne C44³, ohne DCO-Fälle) bei über 95%. Eine Vollzähligkeit von mindestens 90% gilt bundesweit als wesentliche Voraussetzung für wissenschaftlich fundierte Aussagen zur Häufigkeit von Krebsneuerkrankungen.

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

3.7 Ergänzende Auswertungen außerhalb der Hauptfragestellung

Die Wahl der Vergleichsregion hat Einfluss auf die erwartete Fallzahl im Untersuchungsgebiet und damit auf die Höhe des p-Wertes. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wird in Kapitel 5.1 auf die Stabilität der Ergebnisse unter den gewählten Auswertungsbedingungen eingegangen.

Wenn Ergebnisse zur Hauptfragestellung als signifikant einzustufen sind, ist es sinnvoll durch eine explorative Betrachtung von Subgruppen mehr Erkenntnisse über die beobachtete Auffälligkeit zu gewinnen, um möglicherweise Ansätze für eine weitere Abklärung zu finden. In Kapitel 5.2 werden deskriptiv u.a. auch alters- und geschlechtsspezifische Auswertungen vorgenommen sowie zeitliche Trends beschrieben. Des Weiteren werden bei Folgeauswertungen in diesem Kapitel auch die Ergebnisse von früheren Auswertungen dargestellt.

3.8 Fallvalidierung zur Qualitätssicherung

Routinemäßig werden die Angaben der Melder zu Wohnadressen nur auf Plausibilität geprüft - ein Abgleich der Wohnadressen der Patientinnen und Patienten mit Meldeamtsdaten erfolgt nicht. Zeigen sich im Rahmen von Sonderauswertungen auffällige Ergebnisse, werden für die Einzelfälle der Studienregion die dem EKN vorliegenden Informationen noch einmal bezüglich der Qualität der Diagnosesicherung, der Angabe der Diagnosekodierung, der Zusammenführung verschiedener Meldungen zu einem Fall und der Plausibilität der gemeldeten Wohnortangaben geprüft. Dies kann gegebenenfalls zu gezielten Nachrecherchen bei Meldern oder Einwohnermeldeämtern führen. Die im Rahmen dieser Sonderauswertung durchgeführten Validierungsschritte ergaben keine Hinweise auf Qualitätsdefizite.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen, Leukämien und hämatologischen Krebsneuerkrankungen insgesamt in der SG Asse für den Diagnosezeitraum 2010 - 2014 dargestellt und statistisch bewertet. In **Tabelle 2** wird die beobachtete Anzahl an Neuerkrankungen mit der erwarteten Anzahl - für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst - verglichen.

Tabelle 2: Häufigkeit von Schilddrüsenkrebs, Leukämien und hämatologischen Krebsneuerkrankungen insgesamt in der Samtgemeinde (SG) Asse in den Diagnosejahren 2010 - 2014 (inklusive DCO-Fällen, Vergleichsregion Bezirk Braunschweig)

SG Asse (Männer + Frauen)		Neuerkrankungen beobachtet	Neuerkrankungen erwartet*	SIR (beobachtet/erwartet)	95% KI des SIR (zweiseitig)	p-Wert (einseitig)
Diagnose(gruppe)	ICD-10					
Schilddrüsenkrebs	C73	9	3,8	2,38	1,09 - 4,51	0,0156[#]
Leukämien	C91-95	5	8,5	0,59	0,19 - 1,37	0,9252
hämatologische Krebsneuerkrankungen insgesamt	C81-96	24	24,0	1,00	0,64 - 1,49	0,5244

* Vergleichsregion Bezirk Braunschweig [#] signifikant zu einer Gesamttirrtumswahrscheinlichkeit von 5% bei 3 Tests

In der SG Asse werden in den Diagnosejahren 2010 – 2014 insgesamt 9 Schilddrüsenkarzinome beobachtet bei 3,8 erwarteten Fällen (SIR 2,38; $p = 0,0156$).

Für Leukämien liegt für die Diagnosejahre 2010 - 2014 keine Auffälligkeit vor. Die 5 beobachteten Fälle liegen unterhalb der 8,5 zu erwartenden Fälle (SIR 0,59; $p = 0,9252$).

Auch bei Betrachtung der hämatologischen Krebsneuerkrankungen insgesamt entspricht die beobachtete Fallzahl von 24 Fällen dem Erwartungswert von 24,0 Fällen (SIR 1,00; $p = 0,5244$).

Für Aussagen zur Signifikanz wird - wie in Kapitel 3.4 ausgeführt - die Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit kontrolliert. Der niedrigste p-Wert wird für Schilddrüsenkarzinome beobachtet, er liegt mit **0,0156** unter der nach der Bonferroni-Holm-Korrektur berechneten Signifikanzschwelle von **0,0167**. Die Nullhypothese muss daher für Schilddrüsenkarzinome verworfen werden, d.h. die in der SG Asse beobachtete Erhöhung der Anzahl an Schilddrüsenkarzinomen ist für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst für den Zeitraum 2010 - 2014 zu einer Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 5% statistisch signifikant.

Weitere Auffälligkeiten sind nicht zu beobachten.

5 Ergänzende Auswertungen

5.1 Sensitivitätsanalyse - Wahl der Vergleichsregion

Die Wahl der Vergleichsregion hat Einfluss auf die erwartete Fallzahl im Untersuchungsgebiet und damit auf die Höhe des p-Wertes. Kleinere Vergleichsregionen entsprechen in Meldeverhalten und Versorgungsstrukturen eher dem zu untersuchenden Clustergebiet; größere Vergleichsregionen haben stabilere Erkrankungsraten.

In dieser Sonderauswertung wurde der Bezirk Braunschweig als Vergleichsregion herangezogen (siehe Kapitel 3.2). Der Bezirk Braunschweig weist jedoch für alle drei zu untersuchenden Diagnosegruppen eine höhere altersstandardisierte Rate auf, als sie in Niedersachsen insgesamt zu verzeichnen ist. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse werden daher zusätzlich die Ergebnisse aufgezeigt, die sich bei einer Vergleichsregion Niedersachsen ergeben würden (**siehe Tabelle 3**). Es wird deutlich, dass sich - auch bei dann geringfügig niedrigeren erwarteten Fallzahlen - die Hauptaussagen des Berichts nicht verändern.

Tabelle 3: Sensitivitätsanalyse – Heranziehen der Vergleichsregion Niedersachsen für die Analyse der Häufigkeit von Schilddrüsenkrebs, Leukämien und hämatologischen Krebsneuerkrankungen insgesamt in der Samtgemeinde (SG) Asse in den Diagnosejahren 2010 – 2014

SG Asse (Männer + Frauen)		Neuerkrankungen beobachtet	Neuerkrankungen erwartet*	SIR (beobachtet/erwartet)	95% KI des SIR (zweiseitig)	p-Wert (einseitig)
Diagnose(gruppe)	ICD-10					
Schilddrüsenkrebs	C73	9	3,1	2,92	1,33 - 5,55	0,0045 [#]
Leukämien	C91-95	5	8,2	0,61	0,20 - 1,42	0,9120
hämatologische Krebs-erkrankungen insgesamt	C81-96	24	23,5	1,02	0,65 - 1,52	0,4856

* Vergleichsregion Niedersachsen [#] signifikant zu einer Gesamttirrtumswahrscheinlichkeit von 5% bei 3 Tests

5.2 Subgruppenanalysen für Schilddrüsenkarzinome

Die Ergebnisse von weiterführenden deskriptiven Analysen für die erhöht aufgetretenen Schilddrüsenkarzinome in der SG Asse werden im Folgenden dargestellt. Dazu gehören alters- und geschlechtsspezifische Auswertungen, zeitliche Trends, Auswertungen zu Tumorstadien und Histologien sowie zur Verteilung der Fälle auf die Mitgliedsgemeinden. Für die SG Asse werden dabei die Anzahl der beobachteten und erwarteten Fälle für die Subgruppen dargestellt. Dabei wird beschrieben, wie viele Fälle für die jeweilige Subgruppe mehr beobachtet werden, als zu erwarten sind („Übererkrankungsfälle“).

5.2.1 Altersverteilung

Die für die SG Asse beobachtete Altersverteilung der im Zeitraum 2010 - 2014 an einem Schilddrüsenkarzinom erkrankten Personen wird in **Tabelle 4** dargestellt. Angegeben ist jeweils das dem EKN gemeldete Alter der Erkrankten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Aufgrund der geringen Fallzahlen und der damit verbundenen Datenschutzproblematik werden die Altersgruppen 0-39 Jahre, 40-54 Jahre, 55-69 Jahre und 70+ Jahre zusammengefasst ausgewiesen. Es wird deutlich, dass die Übererkrankungsfälle sich auf alle Altersklassen über 40 Jahre verteilen. Mit 2,5 Fällen ist die Anzahl von Übererkrankungsfällen am höchsten bei den über 70-Jährigen; bei 0,5 erwarteten Fällen werden hier 3 Fälle beobachtet.

Tabelle 4: Altersspezifische Analyse der Schilddrüsenkrebserkrankungen (ICD-10 C73) in der Samtgemeinde (SG) Asse - beobachtete und erwartete Neuerkrankungsfälle sowie deren Differenz (Diagnosejahre 2010 - 2014, Männer und Frauen gesamt; Vergleichsregion Bezirk Braunschweig)

SG Asse (Männer + Frauen)	Neuerkrankungen beobachtet (a)	Neuerkrankungen erwartet* (b)	Übererkrankungsfälle (a-b)
Schilddrüsenkrebs (ICD-10 C73)			
0-39 Jahre	0	0,8	-0,8
40-54 Jahre	3	1,4	1,6
55-69 Jahre	3	1,0	2,0
70+ Jahre	3	0,5	2,5
Altersklassen gesamt	9	3,8	5,2

* Vergleichsregion Bezirk Braunschweig

In der früheren Auswertung der Diagnosejahre 2002 – 2009 waren die Hälfte der an einem Schilddrüsenkarzinom Erkrankten unter 55 Jahre alt (6 von 12 Fällen [1]), während es in dieser Auswertung nur ein Drittel der Betroffenen sind (3 von 9 Fällen).

5.2.2 Geschlechterverteilung

Aus **Tabelle 5** geht hervor, dass sich die in der SG Asse beobachteten Schilddrüsenkarzinome relativ gleichmäßig auf beide Geschlechter verteilen. Für den Zeitraum 2010 – 2014 werden für Männer 4 Schilddrüsenkarzinome beobachtet bei 1,2 erwarteten Fällen. Für Frauen werden 5 Neuerkrankungen beobachtet bei 2,6 erwarteten Fällen.

Tabelle 5: Geschlechtsspezifische Analyse der Schilddrüsenkrebserkrankungen (ICD-10 C73) in der Samtgemeinde (SG) Asse - beobachtete und erwartete Neuerkrankungsfälle sowie deren Differenz (Diagnosejahre 2010 – 2014, Vergleichsregion Bezirk Braunschweig)

SG Asse	Neuerkrankungen beobachtet (a)	Neuerkrankungen erwartet* (b)	Übererkrankungsfälle (a-b)
Schilddrüsenkrebs (ICD-10 C73)			
Männer	4	1,2	2,8
Frauen	5	2,6	2,4
Männer + Frauen	9	3,8	5,2

* Vergleichsregion Bezirk Braunschweig

Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen (1 : 1,25) weicht ab von dem der früheren Auswertung der Diagnosejahre 2002 – 2009. Seinerzeit waren vor allem die Frauen betroffen; von 12 beobachteten Schilddrüsenkarzinomerkrankungen waren 10 bei Frauen aufgetreten (Verhältnis Männer zu Frauen 1 : 5) [1].

5.2.3 Zeitliches Auftreten

Der zeitliche Verlauf der Schilddrüsenkrebsinzidenz in der SG Asse wird in **Abbildung 2** dargestellt. Aufgezeigt werden die altersstandardisierten Inzidenzraten (gleitende 3-Jahres-Mittelwerte⁴, Standardbevölkerung Europa) für die Diagnosejahre des aktuellen Untersuchungszeitraums (2010 – 2014) sowie für die des vorhergehenden Untersuchungszeitraums (2002 – 2009) mit aktuellem EKN-Datenstand vom Juli 2016. Zum Vergleich werden die Inzidenzraten für den Bezirk Braunschweig ausgewiesen. Es wird deutlich, dass die Schilddrüsenkrebsinzidenz in der SG Asse in beiden Untersuchungszeiträumen überwiegend über der des Bezirks Braunschweig liegt.

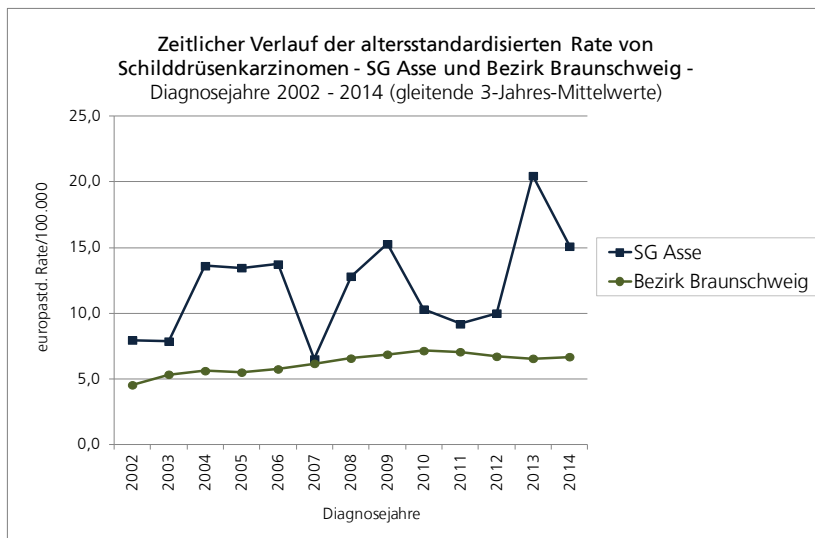


Abbildung 2: Inzidenz von Schilddrüsenkrebs in der Samtgemeinde (SG) Asse im Vergleich zum Bezirk Braunschweig (Diagnosejahre 2002 - 2014, Männer und Frauen gesamt, europastd. Rate/100.000, gleitende 3-Jahres-Mittelwerte⁴, Datenstand Juli 2016)

5.2.4 Tumorgröße (T-Stadien)

Aufgrund neuer diagnostischer Verfahren und einer sich ändernden diagnostischen Intensität wäre es möglich, dass insbesondere kleine Schilddrüsenkarzinome gehäuft diagnostiziert werden. Es wurde daher überprüft, ob die Übererkrankungsfälle in der SG Asse überdurchschnittlich häufig bei kleinen Tumoren (Tumorstadium T1) aufgetreten sind.

Im Vorfeld wurden für die 9 in der SG Asse aufgetretenen Schilddrüsenkarzinome die Angaben zum T-Stadium anhand von zusätzlich im EKN erfassten Melderangaben qualitätsgesichert. Für 2 Fälle mit vorher unbekanntem Tumorstadium (TX) wurde dadurch eine spezifische Zuordnung möglich (1 Fall = T1, 1 Fall = T2+).

⁴ Zur Verringerung von Zufallsschwankungen wird für jedes Diagnosejahr die gemittelte 3-Jahres-Inzidenz aus aktuellem, vorhergehendem und nachfolgendem Diagnosejahr aufgezeigt: Diagnosejahr 2002 = Inzidenz 2001-2003; Diagnosejahr 2003 = Inzidenz 2002-2004; ...; Diagnosejahr 2014 = Inzidenz 2013-2015)

Aus **Tabelle 6** geht hervor, dass entgegen der vorherstehenden Annahme die meisten Übererkrankungsfälle bei den größeren Tumorstadien (T2+) aufgetreten sind.

Tabelle 6: T-Stadien der Schilddrüsenkrebserkrankungen (ICD-10 C73) in der Samtgemeinde (SG) Asse - beobachtete und erwartete Neuerkrankungsfälle sowie deren Differenz (Diagnosejahre 2010 - 2014, Männer und Frauen gesamt; Vergleichsregion Bezirk Braunschweig)

SG Asse (Männer + Frauen)	Neuerkrankungen	Neuerkrankungen	Übererkrankungsfälle
Schilddrüsenkrebs (ICD-10 C73)	beobachtet (a)	erwartet* (b)	(a-b)
T1	4	1,9	2,1
T2+	5	1,2	3,8
TX	0	0,7	-0,7
T-Stadien gesamt	9	3,8	5,2

* Vergleichsregion Bezirk Braunschweig

In der früheren Auswertung der Diagnosejahre 2002 – 2009 waren abweichend zu obigen Ergebnissen überwiegend kleine Tumore (T1) beobachtet worden. Von den 12 Fällen waren seinerzeit 7 Fälle im Stadium T1, 3 Fälle im Stadium T2+ und 2 Fälle mit unbekanntem T-Stadium aufgetreten.

5.2.5 Histologien

Die Histologien der gemeldeten Schilddrüsenkarzinome gehen aus **Tabelle 7** hervor. Es zeigt sich, dass die Übererkrankungsfälle vor allem bei den papillären und follikulären Adenokarzinomen aufgetreten sind. Medulläre Schilddrüsenkarzinome, die häufig mit einer familiären Häufung einhergehen und die zum Teil auf Gen-Defekte zurückzuführen sind, werden nicht beobachtet.

Tabelle 7: Histologien der Schilddrüsenkrebserkrankungen (ICD-10 C73) in der Samtgemeinde (SG) Asse - beobachtete und erwartete Neuerkrankungsfälle sowie deren Differenz (Diagnosejahre 2010 - 2014, Männer und Frauen gesamt; Vergleichsregion Bezirk Braunschweig)

SG Asse (Männer + Frauen)	Neuerkrankungen	Neuerkrankungen	Übererkrankungsfälle
Schilddrüsenkrebs (ICD-10 C73)	beobachtet (a)	erwartet* (b)	(a-b)
Papilläre Adenokarzinome	6	2,9	3,1
Follikuläre Adenokarzinome	2	0,3	1,7
Medulläre Adenokarzinome	0	0,2	-0,2
Sonstige Adenokarzinome	1	0,0	1,0
Anaplastische Adenokarzinome	0	0,0	0,0
Andere Karzinome	0	0,3	-0,3
Histologien gesamt	9	3,8	5,2

* Vergleichsregion Bezirk Braunschweig

In der früheren Auswertung der Diagnosejahre 2002 – 2009 waren mit 11 von 12 Fällen vor allem die papillären Adenokarzinome häufiger als erwartet aufgetreten.

5.2.6 Kleinräumige Verteilung

In der Anfrage des Landkreises Wolfenbüttel wird darum gebeten, im Falle von statistisch signifikanten Erhöhungen eine deskriptive Auswertung vorzunehmen, in welchen Mitgliedsgemeinden der SG Asse wie viele Fälle aufgetreten sind. In **Tabelle 8** wird die Verteilung der beobachteten Schilddrüsenkarzinome auf die Mitgliedsgemeinden der SG Asse dargestellt. Aus Datenschutzgründen werden beobachtete Fallzahlen < 2 nicht im Einzelnen ausgewiesen.

Von den 9 Schilddrüsenkarzinomen sind 7 Fälle einer Mitgliedsgemeinde zuordenbar. Für 2 Fälle ist eine kleinräumige Zuordnung zu einer Mitgliedsgemeinde nicht möglich. Für diese nach dem alten GEKN gemeldeten Fälle durfte seinerzeit als Wohnort nur ‚SG Asse‘ gespeichert werden. In der Gesamtsumme werden diese beiden kleinräumig nicht zuordenbaren Schilddrüsenkarzinome hinzuaddiert. 4 der 7 kleinräumig zuordenbaren Schilddrüsenkarzinome sind in der Mitgliedsgemeinde Denkte aufgetreten – bei einer erwarteten Fallzahl von 1,2 entspricht dies 2,8 Übererkrankungsfällen. Den übrigen Mitgliedsgemeinden konnte jeweils maximal 1 Fall zugeordnet werden.

Tabelle 8: Kleinräumige Analyse zum Wohnort der Schilddrüsenkrebserkrankten (ICD-10 C73) in der Samtgemeinde (SG) Asse - beobachtete und erwartete Neuerkrankungsfälle sowie deren Differenz (Diagnosejahre 2010 - 2014, Männer und Frauen gesamt; Vergleichsregion Bezirk Braunschweig)

SG Asse (Männer + Frauen)	Neuerkrankungen beobachtet [#]	Neuerkrankungen erwartet*	Übererkrankungsfälle
Schilddrüsenkrebs (ICD-10 C73)	(a)	(b)	(a-b)
MG Denkte	4	1,2	2,8
MG Hedeper	(0 - 1)	(0,2)	} 0,4
MG Kissenbrück	(0 - 1)	(0,7)	
MG Remlingen	(0 - 1)	(0,7)	
MG Roklum	(0 - 1)	(0,2)	
MG Semmenstedt	(0 - 1)	(0,3)	
MG Wittmar	(0 - 1)	(0,5)	
SG Asse gesamt	7 + 2 **	3,8	3,2 + 2**

[#] aus Datenschutzgründen werden Erkrankungszahlen von 0 - 1 hier nicht einzeln ausgewiesen

* Vergleichsregion Bezirk Braunschweig

** + 2: Zwei der neun in der SG Asse beobachteten Fälle sind kleinräumig nicht zuordenbar

In der früheren Auswertung der Diagnosejahre 2002 – 2009 war eine kleinräumige Zuordnung der 12 Schilddrüsenkarzinomfälle zu den Mitgliedsgemeinden noch nicht möglich. Für den damaligen Zeitraum liegen nur für 2 Fälle kleinräumige Angaben zum Wohnort vor. Diese beiden kleinräumig zuordenbaren Fälle sind nicht in der Mitgliedsgemeinde Denkte aufgetreten.

6 Diskussion

Die vorliegende Untersuchung wurde als Folgeauswertung im Nachgang zu einer Sonderauswertung zur Krebshäufigkeit in der SG Asse aus dem Jahr 2010 durchgeführt [1]. Für die Diagnosejahre 2002 – 2009 erfolgte seinerzeit eine hypothesengeleitete Auswertung zur Häufigkeit von Leukämien. Ergänzend fand die deskriptive Analyse von Leukämien und Lymphomen insgesamt statt, um einen eventuellen Effekt von Missklassifikationen zwischen diesen beiden z.T. schwer voneinander abgrenzbaren Erkrankungsgruppen zu überprüfen. Zusätzlich wurde eine explorative Analyse von 37 weiteren Krebsdiagnosen durchgeführt. Das Ergebnis der Sonderauswertung 2010 war, dass die Krebshäufigkeit für die Diagnosen Leukämien, Leukämien und Lymphome insgesamt sowie für Schilddrüsenkrebs erhöht war.

In der aktuellen Folgeauswertung der Diagnosejahre 2010 – 2014 wurde als Vergleichsregion der Bezirk Braunschweig herangezogen. Die Vollständigkeit der Erfassung von Krebserkrankungen liegt für den Untersuchungszeitraum bei über 95%. Es zeigt sich, dass die Krebshäufigkeit in der SG Asse sowohl für Leukämien als auch für Leukämien und Lymphome insgesamt für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst unauffällig ist, wogegen für Schilddrüsenkrebs weiterhin eine auffällige Krebshäufung besteht. Im Einzelnen werden für die Diagnosejahre 2010 – 2014 folgende Erkrankungszahlen beobachtet:

An einer **Leukämie** (ICD-10 C91-95) erkrankten in der SG Asse 5 Personen bei 8,5 erwarteten Fällen. Es traten somit weniger Fälle auf, als zu erwarten waren (SIR 0,59; $p = 0,9252$).

Für **Leukämien und Lymphome insgesamt** (ICD-10 C81-96) werden in der SG Asse 24 Fälle beobachtet bei 24,0 erwarteten Fällen. Es liegen somit keine Auffälligkeiten vor (SIR 1,00; $p = 0,5244$).

Für **Schilddrüsenkrebs** (ICD-10 C73) besteht in der SG Asse bei 9 beobachteten und 3,8 erwarteten Fällen weiterhin eine Übererkrankungshäufigkeit; diese ist nach Korrektur durch Bonferroni-Holm zu einer Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 5% statistisch signifikant (SIR 2,38; $p = 0,0156$).

Schilddrüsenkarzinome in der SG Asse

Im zeitlichen Verlauf liegt die Schilddrüsenkrebsinzidenz sowohl in den einzelnen Diagnosejahren des früheren Untersuchungszeitraums 2002 – 2009 als auch in denen des aktuellen Untersuchungszeitraums 2010 – 2014 überwiegend über der Inzidenz der Vergleichsregion des Bezirks Braunschweig.

Ergänzende deskriptive Auswertungen für die 9 beobachteten Schilddrüsenkarzinome zeigen, dass sich die Übererkrankungsfälle im aktuellen Untersuchungszeitraum 2010 – 2014 gleichermaßen auf Männer und Frauen verteilen (Männer: 4 Fälle beobachtet, 1,2 erwartet; Frauen 5 Fälle beobachtet, 2,6 erwartet). Dieses Ergebnis weicht von der früheren Auswertung der Diagnosejahre 2002 – 2009 ab; seinerzeit waren 10 der 12 beobachteten Schilddrüsenkarzinome bei Frauen aufgetreten.

Die These, dass es sich eventuell um das Resultat einer vermehrten regionalen Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen oder einer intensiveren Diagnostik handeln könnte, lässt sich anhand der EKN-Daten für die Diagnosejahre 2010 – 2014

nicht erhärten. Insbesondere bei größeren Tumoren (T2+) werden in dieser Auswertung mehr Fälle beobachtet als erwartet.

Die häufig mit einer familiären Disposition einhergehenden medullären Schilddrüsenkarzinome werden in dieser Auswertung nicht beobachtet.

Die kleinräumige Analyse zeigt, dass 4 der 9 in der SG Asse beobachteten Schilddrüsenkarzinome in der Mitgliedsgemeinde Denkte aufgetreten sind (erwartet: 1,2 Fälle). In allen anderen Mitgliedsgemeinden entspricht die Erkrankungshäufigkeit in etwa den Erwartungswerten. Allerdings konnten 2 der 9 beobachteten Fälle keiner Mitgliedsgemeinde zugeordnet werden, da die Meldungen nach altem Gesetz erfolgt sind und ausschließlich eine Pathologiemeldung im EKN vorliegt – diese Meldungen nach altem GEKN lassen keine genauere räumliche Zuordnung zu einer Mitgliedsgemeinde zu. Für den früheren Untersuchungszeitraum der Diagnosejahre 2002 – 2009 sind nur 2 der 12 Schilddrüsenkarzinomfälle kleinräumig zuordenbar, wobei keiner der beiden zuordenbaren Fälle in der Mitgliedsgemeinde Denkte aufgetreten ist.

Das EKN hat keine Erklärung für die Erhöhung von Schilddrüsenkrebskrankungen in der SG Asse. Untersuchungen anhand von Routine-Krebsregisterdaten sind nicht in der Lage, kausale Zusammenhänge zu einzelnen Risikofaktoren zu sichern.

Risikofaktoren für Schilddrüsenkarzinome

In der Stellungnahme der Strahlenschutzkommission (SSK) zur Krebshäufigkeit in der SG Asse vom Februar 2013 [5; S. 16] wurde ausführlich auf Risikofaktoren für Schilddrüsenkarzinome eingegangen. Die SSK schreibt in ihrer Stellungnahme:

„Von zahlreichen Faktoren wird vermutet, dass sie entweder Schilddrüsenkrebs auslösen können oder an der Auslösung zumindest beteiligt sind. Ein Teil der relativ seltenen medullären Karzinome ist auf Gen-Defekte zurückzuführen, was die häufig zu beobachtende familiäre Häufung dieses Typs erklärt. Auch für andere Formen des Schilddrüsenkrebses wird eine genetische Komponente vermutet. Die in Jodmangelgebieten beobachteten Strumaerkrankungen erhöhen das Risiko, ein Schilddrüsenkarzinom zu entwickeln. Anfälliger für Schilddrüsenkrebs sind auch Personen mit Schilddrüsen-Adenomen (also gutartigen Tumoren) und mit chronischen Schilddrüsen-Entzündungen. Schon lange wird vermutet, dass das TSH (thyroid stimulating hormone), wenn es im Überschuss vorkommt, eine maßgebliche Rolle bei der Entwicklung von Schilddrüsenkrebs spielt.

Widersprüchlich sind die Ergebnisse zur Jod-Supplementierung. Festzustehen scheint, dass sich zumindest das Spektrum der Schilddrüsenkrebs-Formen verändert. Ob die Schilddrüsenkrebs-Häufigkeit insgesamt durch diese Maßnahme ansteigt, ist umstritten, da die in manchen ökologischen Studien beobachteten Anstiege auf eine intensivere Diagnostik und verbesserte diagnostische Methoden rückführbar sein könnten.

Ein bisher ungeklärter Zusammenhang besteht zwischen Vulkanen und der Häufigkeit von Schilddrüsenkrebs. Auffällig ist, dass in Gebieten mit zahlreichen Vulkanen (Hawaii, Philippinen, Island) Schilddrüsenkrebs besonders häufig ist. Als Auslöser verdächtigt werden einige arsen- und zinkhaltige Mineralien.

Ionisierende Strahlung kann Schilddrüsenkrebs auslösen. Dies gilt jedoch insbesondere für Strahlenexpositionen während der Kindheit. Dagegen ist das Risiko nach Exposition

im Erwachsenenalter (älter als etwa 20 Jahre) gering. Insbesondere fehlt bis heute der Nachweis, dass I-131 bei Erwachsenen Schilddrüsenkrebs hervorruft.

Ein Problem, das bei der Ermittlung des Strahlenrisikos für die Schilddrüse unbedingt beachtet werden muss, ist der sogenannte Screening-Effekt. Es gibt eine ganze Reihe von Mikrokarzinomen (Durchmesser kleiner 1 cm) in der Schilddrüse, die normalerweise nie entdeckt werden, da sie keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen nach sich ziehen. Wenn nun eine Population systematisch im Hinblick auf das Vorliegen von Schilddrüsen-Veränderungen untersucht wird („screening“), so werden diese Mikrokarzinome zusätzlich entdeckt und können dann zumindest teilweise irrtümlich als Strahleneffekt interpretiert werden. Auffällig und auf einen Screening-Effekt hinweisend ist das Auffinden vieler früher Tumor-Stadien. Ein intensives Screening kann durchaus die absolute Anzahl gefundener Schilddrüsen-Tumoren um den Faktor 3 bis 4 erhöhen.“

Auf die wissenschaftlichen Studien, die den o.g. Aussagen zu Risikofaktoren zugrunde liegen, kann an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden. In der wissenschaftlichen Begründung zur Stellungnahme der SSK sind diese jedoch etwas ausführlicher dargestellt [5, S. 52 ff].

7 Zusammenfassung

In einer Sonderauswertung des EKN von 2010 [1] war für die SG Asse für die Diagnosejahre 2002 – 2009 eine Auffälligkeit für die Diagnosen Leukämien (ICD-10 C91-95), Leukämien und Lymphome insgesamt (ICD-10 C81-96) sowie Schilddrüsenkrebs (ICD-10 C73) festgestellt worden.

Der Landkreis Wolfenbüttel bat das EKN mit Schreiben vom 24.06.2016 um eine Folgeauswertung der seinerzeit in der SG Asse auffälligen Krebsdiagnosen. Hierfür konnten die Diagnosejahre 2010 – 2014 ausgewertet werden, wobei als Vergleichsregion der Bezirk Braunschweig herangezogen wurde. Folgende Krebshäufigkeiten werden beobachtet:

- Für **Leukämien** bestehen in der SG Asse in dem untersuchten 5-Jahres-Zeitraum 2010 – 2014 für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst mit 5 beobachteten Fällen bei 8,5 erwarteten Fällen keine Auffälligkeiten mehr (SIR 0,59; $p = 0,9252$).
- Auch für **Leukämien und Lymphome insgesamt** haben sich in der SG Asse für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst die damaligen Auffälligkeiten nicht weiter fortgesetzt: Mit 24 beobachteten bei 24,0 erwarteten Fällen ist auch diese Diagnosegruppe im untersuchten Zeitraum 2010 – 2014 unauffällig (SIR 1,00; $p = 0,5244$).
- Für **Schilddrüsenkarzinome** besteht in der SG Asse für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst weiterhin eine erhöhte Erkrankungshäufigkeit: In den Diagnosejahren 2010 - 2014 sind 9 Schilddrüsenkarzinome aufgetreten bei 3,8 erwarteten Fällen. Die Erhöhung ist auch nach der Korrektur durch Bonferroni-Holm zu einer Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 5% statistisch signifikant (SIR 2,38; $p = 0,0156$).

Die vom Landkreis Wolfenbüttel beantragte kleinräumige Zuordnung war für 7 der 9 Schilddrüsenkarzinome möglich. Für 2 der 9 Fälle liegen im EKN nur Pathologiemeldun-

gen aus den Jahren vor 2013 vor – diese nach altem Gesetz übermittelten Pathologiemeldungen lassen keine genauere räumliche Zuordnung zu einer Mitgliedsgemeinde zu. Von den 7 kleinräumig zuordenbaren Fällen sind 4 in der Mitgliedsgemeinde Denkte aufgetreten (erwartet: 1,2 Fälle). Den übrigen Mitgliedsgemeinden konnte jeweils maximal ein Fall zugeordnet werden.

Das EKN hat keine Erklärung für die Erhöhung von Schilddrüsenkarzinomen in der SG Asse. Untersuchungen anhand von Routine-Krebsregisterdaten sind nicht in der Lage, kausale Zusammenhänge zu einzelnen Risikofaktoren zu sichern.

8 Literatur

- (1) EKN-Registerstelle: Auswertung des EKN zur Krebshäufigkeit in der Samtgemeinde Asse. Oldenburg, 16. Dezember 2010
- (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
- (5) SSK Strahlenschutzkommission: Krebshäufigkeit in der Samtgemeinde Asse. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung. 260. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 28. Februar/1. März 2013 www.ssk.de/sharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/2013/Krebshäufigkeit_Asse.pdf?_blob=publicationFile (Abfrage vom 12.09.2016)

9 Anhang - Erläuterungen zum Vorgehen bei einer statistischen Bewertung Autor: Michael Hoopmann, NLGA Hannover

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.
- Bei Auswertungen des EKN wird hingegen geprüft, ob die beobachtete Häufigkeit an Krebserkrankungen in der Untersuchungsregion mit der Annahme vereinbar ist, dass die zu Grunde liegende Wahrscheinlichkeit einer Krebserkrankung in der Region genauso hoch ist wie anderswo. Etwaige beobachtete Erhöhungen gegenüber dem rechnerischen Erwartungswert wären somit dem Zufall geschuldet. Formal wird die zu testende Hypothese formuliert, dass die Wahrscheinlichkeit in der Untersuchungsregion höchstens genauso hoch wie in der Vergleichsregion 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 Irrtumswahr-

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.

scheinlichkeit 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 Wahrscheinlichkeit 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.

Grenzwertig signifikante Ergebnisse

Während in statistischen Lehrbüchern die Frage, ob ein Ergebnis (zu einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit) als statistisch signifikant zu bewerten ist, eine reine „ja – nein“-Entscheidung ist, wurde insbesondere im Bereich der praktischen Epidemiologie der „Signifikanz-Begriff“ weiter abgestuft. Dabei werden beispielsweise Ergebnisse, deren p-Werte knapp oberhalb des vorgegebenen Signifikanzniveaus liegen, als „grenzwertig signifikant“ bezeichnet. Bei dem weit verbreiteten 5%-Irrtumsniveau werden demnach Ergebnisse mit p-Werten von 5% bis 10% als grenzwertig signifikant beschrieben. (vgl. z.B. http://www.laermstudie.de/fileadmin/files/Laermstudie/Blutdruck_Stellungnahme_WBQ.pdf, http://www.apug.de/archiv/pdf/laermstress_epidem.pdf, http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000015581/Diss_F.Aurich.pdf)

Falls sich das Irrtumsniveau auf die Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit bezieht, so ist konsequenterweise auch die „grenzwertige Signifikanz“ auf die Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit zu beziehen. Insofern: Falls zur Einhaltung der Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit der p-Wert eines Einzelvergleichs maximal 2,5% betragen darf, um von einem signifikanten Ergebnis zu sprechen, so könnte dieser Vergleich in dem Bereich 2,5% bis 5% als grenzwertig signifikant angesprochen werden.

Auch in Guidelines für Krebsclusteruntersuchungen hat diese Begrifflichkeit einer „grenzwertig signifikanten Erhöhung“ Einzug genommen. So ist gemäß der Empfehlungen des „Washington State Department of Health“ zu Clusteruntersuchungen [<http://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/1200/EP2-2-2whatcom.pdf>] der Übergang von der orientierenden zur vertiefenden Evaluation unter anderem an die Bedingung geknüpft, dass eine zumindest grenzwertig signifikante Fallzahlerhöhung vorläge [„ .. an excess of cases that is at least marginally statistically significant“].

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.