



Monitoring auf regionale Erhöhungen von Krebs-
erkrankungen in Niedersachsen
Untersuchungsbericht für die Gemeinde Friedland

Oldenburg, April 2021

Herausgeber: Registerstelle des
Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen (EKN)
OFFIS CARE GmbH
Industriestr. 9
26121 Oldenburg
Tel. 0441 361056-12
E-Mail: registerstelle@krebsregister-niedersachsen.de

Verantwortlich: Joachim Kieschke (Ärztliche Leitung der Registerstelle)
Iris Urbschat

Monitoring auf regionale Erhöhungen von Krebserkrankungen in Niedersachsen

Untersuchungsbericht für die Gemeinde Friedland

Kurzfassung

Im Rahmen des Monitorings zum frühzeitigen Erkennen regionaler Häufungen von Krebserkrankungen in den Gemeinden Niedersachsens hat das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen (EKN) eine erhöhte Zahl von Neuerkrankungen für die Diagnosegruppe ‚Non-Hodgkin-Lymphome erweitert‘ (‚NHL-erweitert‘ mit Non-Hodgkin-Lymphomen (ICD-10 C82-88 + C96), Multiplen Myelomen (C90) und chronischen lymphatischen Leukämien (C91.1)) in der Bevölkerung der Gemeinde Friedland festgestellt.

Für die Gemeinde Friedland wurden für die Diagnosejahre 2008 - 2018 auf der Basis der niedersächsischen Erkrankungszahlen 33,4 Krebserkrankungen der Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘ erwartet, während in diesem Zeitraum 54 Fälle beobachtet wurden. Die erhöhte Krebshäufigkeit zeigt sich sowohl für Männer als auch für Frauen. Alle Betroffenen weisen ein Erkrankungsalter von über 40 Jahren auf, besonders deutlich ist die Erhöhung bei den über 70-Jährigen.

Es ist bekannt, dass es in der Gemeinde Friedland zu Problemen mit den Bevölkerungszahlen kommt, die vermutlich auf die hohe Fluktuation im hier liegenden Grenzdurchgangslager Friedland (GDL) zurückzuführen sind. In Sensitivitätsanalysen wurde bestätigt, dass die Auffälligkeit der Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘ für die Gemeinde Friedland auch dann besteht, wenn sich die Untersuchung ausschließlich auf die stabile Wohnbevölkerung der Gemeinde Friedland ohne das GDL bezieht.

Allgemeingültige Risikofaktoren für die gesamte Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘ können nicht benannt werden. Für einzelne NHL gelten neben einer angeborenen oder erworbenen Immunschwäche auch Autoimmunerkrankungen, radioaktive Strahlung und Chemotherapien sowie bakterielle und virale Infektionen als Risikofaktoren. Expositionen gegenüber Benzol und verwandten Stoffen können die Entstehung bestimmter NHL fördern. Zudem werden weitere Umweltgifte, Lebensstilfaktoren sowie eine genetische Disposition als Risikofaktoren diskutiert.

Übersicht

1.	Monitoring auf regionale Erhöhung von Krebsneuerkrankungen	1
1.1	Konzept	1
1.2	Wie belastbar ist das Ergebnis des Monitorings?	3
1.3	Was kann das Monitoring nicht leisten?	3
2.	Ergebnisse	5
3.	Risikofaktoren für die Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘	12
4.	Fazit	13
5.	Anhang	14

1. Monitoring auf regionale Erhöhung von Krebsneuerkrankungen

Zu den grundlegenden Aufgaben des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen (EKN) gehört es, das Auftreten und die Trendentwicklung von Tumorerkrankungen zu beobachten und statistisch-epidemiologisch auszuwerten (Gesetz über das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen (GEKN) § 1 Absatz 2 Nr. 1). Hierunter fallen auch Untersuchungen möglicher Häufungen von Krebsneuerkrankungen auf regionaler Ebene. Das EKN wurde im Jahr 2010 von dem damaligen Niedersächsischen Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration (heute Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung) beauftragt, in Zusammenarbeit mit dem Niedersächsischen Landesgesundheitsamt (NLGA) ein Konzept für die Einrichtung eines Verfahrens zum frühzeitigen Erkennen möglicher regionaler Häufungen von Krebsneuerkrankungen auf Gemeindeebene (gemeindebezogenes Krebs-Monitoring) zu entwickeln und in einer Pilotphase zu erproben.

In der bisherigen Pilotphase des gemeindebezogenen Krebs-Monitorings (2014 - 2019) hat das EKN die Möglichkeiten und Grenzen erprobt, Berichte veröffentlicht und das Konzept in Abstimmung mit den Kommunen weiterentwickelt. Seit 2020 führt das EKN ein gemeindebezogenes Krebs-Monitoring durch, das auf hämatologische Krebserkrankungen ausgerichtet ist. Für folgende Diagnosegruppen wird aktiv nach regionalen Erhöhungen gesucht:

- **Diagnosegruppe ‚akute Leukämien‘**
(ICD-10 C91.0, C92.0, C92.4, C92.5, C92.6, C92.8, C93.0, C94.0, C94.2, C94.4)
- **Diagnosegruppe ‚Non-Hodgkin-Lymphome erweitert‘** („NHL-erweitert“)
mit Non-Hodgkin-Lymphomen, Multiplen Myelomen und den chronischen lymphatischen Leukämien (ICD-10 C82 – C88 + C96, C90, C91.1)

Grundlage des Monitorings sind die im EKN erfassten Krebsneuerkrankungen auf Ebene der Gemeinden Niedersachsens. Kleinere Gemeinden werden mit Nachbargemeinden desselben Kreises zu '**regionalen Beobachtungseinheiten**' (**ReBe**) zusammengefasst.

1.1 Konzept

Das Monitoring ist konzipiert als ein in sich geschlossenes Verfahren, bestehend aus zwei aufeinander aufbauenden Phasen: einer **Suchphase**, die Daten zu Krebsneuerkrankungen über einen Zeitraum von fünf Jahren umfasst, und einer sich daran anschließenden **Beobachtungsphase**. Alle zwei Jahre wird eine neue Suchphase definiert mit den dann fortgeschriebenen Diagnosejahren.

Ziel der **Suchphase** ist es, auf Grundlage der Daten eines 5-Jahres-Zeitraumes diejenigen Gemeinden zu identifizieren, die im Vergleich zu Niedersachsen eine unerwartet hohe Zahl von Neuerkrankungen aufweisen. Die Entscheidung, welche Gemeinde als auffällig

eingestuft wird, erfolgt nach einem in der Epidemiologie etablierten statistischen Verfahren. Dabei wird das Verhältnis aus der Zahl der in der Suchphase beobachteten Fälle zu der Zahl der - bezogen auf eine Referenzbevölkerung (hier: Niedersachsen) - erwarteten Fälle berechnet und das zugehörige Konfidenz (Vertrauens-) -intervall bestimmt. Eine - zu einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit - auffällige Erhöhung liegt dann vor, wenn die Untergrenze eines entsprechenden Konfidenzintervalls größer als 1 ist. Eine nähere Darstellung dieses Verfahrens findet sich im Anhang.

Während der Suchphase besteht für jeden durchgeführten Vergleich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von jeweils 5%. Bei knapp 400 regionalen Beobachtungseinheiten bedeutet dies, dass pro Diagnosegruppe mit etwa 20 derartigen „Auffälligkeiten“ zu rechnen ist, die allein aufgrund von Zufallsschwankungen der Erkrankungsfälle erhöhte Werte aufweisen. Daher sind die in der Suchphase beobachteten Auffälligkeiten allenfalls als Verdacht auf eine mögliche Erhöhung zu interpretieren, die durch weitere eigenständige Tests bestätigt werden müssen.

Dies erfolgt in der sich unmittelbar an die Suchphase anschließenden prospektiven **Beobachtungsphase**, in der die in der Suchphase auffälligen Gemeinden mit aktuellen Daten statistisch überprüft werden. Das verwendete statistische Verfahren SPRT (siehe Anhang) ermöglicht eine Entscheidung darüber, ob der Verdacht auf eine Erhöhung bestätigt oder widerlegt werden kann oder ob eine Gemeinde weiterhin unter Beobachtung bleibt. Wird der Verdacht bestätigt oder widerlegt, gilt die Beobachtungsphase für diese Gemeinde als beendet. Bei Bestätigung des Verdachts auf eine Erhöhung werden weiterführende Subanalysen, z.B. zu Geschlecht, Alter oder zum zeitlichen Trend, durchgeführt. Daran anschließend werden die zuständigen kommunalen Behörden mit einem Untersuchungsbericht über die Ergebnisse unterrichtet.

Gemeindebezogenes Krebs-Monitoring

Das Monitoring besteht aus einer zusammengehörigen Such- und Beobachtungsphase. Erst nach Beendigung der Beobachtungsphase können belastbare Aussagen über eine Erhöhung von Krebserkrankungszahlen in einer Gemeinde getroffen werden. Die hier ausgewertete Suchphase schließt Daten der Diagnosejahre 2008 bis 2012 ein, die Beobachtungsphase Daten der Jahre 2013 bis 2018.

Grundlage des Monitorings sind die im EKN erfassten Krebsneuerkrankungen von insgesamt 372 regionalen Beobachtungseinheiten in Niedersachsen (Stand Okt. 2020). Quelle für die Bevölkerungszahlen ist das Landesamt für Statistik in Niedersachsen (LSN).

1.2 Wie belastbar ist das Ergebnis des Monitorings?

Vollzählige Erfassung

In die Suchphase werden nur Diagnosejahrgänge mit einer als vollzählig geltenden Erfassung der Neuerkrankungen aufgenommen. Als vollzählig erfasst gelten diejenigen Jahrgänge, die zwei und mehr Jahre vor dem aktuellen Erfassungsjahr liegen und einen geschätzten Erfassungsgrad von über 90% haben.

Damit wird in der Suchphase sichergestellt, dass die Identifizierung von Gemeinden mit einer auffälligen Erhöhung der Zahl der Neuerkrankungen auf einer belastbaren Datengrundlage erfolgt. Dies trifft für den hier ausgewerteten Zeitraum der Suchphase (in diesem Bericht sind dies die Diagnosejahre 2008 - 2012) zu.

In der Beobachtungsphase hingegen muss die Vollzähligkeit nicht erreicht sein, da sich eine in einer Region vermutete deutliche Krebshäufung auch auf der Basis von unvollständigen Daten bereits frühzeitig bestätigen könnte.

Liegt eine Auffälligkeit vor, werden für weitergehende deskriptive Auswertungen die Diagnosejahre der Such- und Beobachtungsphase gemeinsam weiter betrachtet.

Sensitivität und Spezifität

Die Identifizierung auffälliger Gemeinden erfolgt in der Such- und Beobachtungsphase über statistische Verfahren (siehe Anhang). Die Parameter dieser Verfahren müssen so eingestellt sein, dass möglichst viele 'echte' Inzidenzerhöhungen erkannt werden (hohe Sensitivität) und gleichzeitig die Zahl von Auffälligkeiten aufgrund von Zufallsschwankungen möglichst gering bleibt (hohe Spezifität). Vor dem Hintergrund der Erfahrungen der Pilotphase wurde das Konzept modifiziert. Die aktuell festgelegten Vorgaben versuchen eine optimale Justierung für Sensitivität und Spezifität zu erreichen.

Fallvalidierung

Grundsätzlich prüft das EKN anhand der ihm vorliegenden Informationen jeden einzelnen Fall hinsichtlich der Qualität der Diagnosesicherung, der Korrektheit der Diagnosekodierung und der Richtigkeit der Zusammenführung verschiedener Meldungen zu einem Fall.

1.3 Was kann das Monitoring nicht leisten?

Mit dem prospektiven gemeindebezogenen Krebs-Monitoring verfolgt das EKN das Ziel,

- auf einer belastbaren Datengrundlage
- mit angemessenen statistischen Verfahren

mögliche Häufungen von Krebserkrankungen in einzelnen Gemeinden Niedersachsens zu erkennen, darüber zu informieren und gegebenenfalls diese auffälligen Häufungen von Krebsneuerkrankungen näher zu beschreiben.

Die Frage nach möglichen Ursachen für die beobachtete Erhöhung kann auf der Basis der Registerdaten nicht beantwortet werden. Nur nachfolgende weitergehende Untersuchungen könnten möglicherweise Risiken identifizieren, die zu der (statistisch) erhöhten Zahl von Neuerkrankungen geführt haben könnten. Bei Planung und Durchführung derartiger Untersuchungen würden das NLGA und das EKN den kommunalen Behörden beratend und unterstützend zur Verfügung stehen.

Das Monitoring kann regionale Häufungen von den zwei ausgewählten Krebsdiagnosegruppen frühzeitig erkennen. Es liefert aber keine Erklärungen für diese Häufungen. Diese müssen Gegenstand separater Untersuchungen sein.

2. Ergebnisse

Ziel des zweistufigen Verfahrens des Monitorings ist es, eine Häufung der betrachteten Krebserkrankungen auf Gemeindeebene zu identifizieren. Das Monitoring auf der Grundlage des aktuellen Datenbestands des EKN (Stand Oktober 2020) führte für die Gemeinde Friedland zur Aufdeckung einer Erhöhung der Diagnosegruppe ‚Non-Hodgkin-Lymphome, Multiple Myelome, chronische lymphatische Leukämien‘ (nachfolgend als ‚NHL-erweitert‘ beschrieben; ICD-10 C82-88 + C96, C90, C91.1).

Die folgende **Tabelle 1** enthält für die Gemeinde Friedland die beobachteten und die auf Basis der gemittelten Inzidenz von Niedersachsen erwarteten Fallzahlen der Such- und Beobachtungsphase, das dazugehörige standardisierte Inzidenzverhältnis (SIR) sowie die untere Grenze des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls des SIR. Es wird deutlich, dass für die Gemeinde Friedland eine auffällige statistische Erhöhung der Krebsinzidenz für die Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘ vorliegt.

Tabelle 1: Ergebnisse des Monitorings: Gemeinde Friedland, Diagnosegruppe Non-Hodgkin-Lymphome, Multiple Myelome, chronische lymphatische Leukämien (‚NHL-erweitert‘: ICD-10 C82-88 + C96, C90, C91.1, Männer und Frauen insgesamt)

Gemeinde Friedland	Bevölkerung LSN* (gemittelt, je Jahr)	Neuerkrankungen Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘ (n)		standardisiertes Inzidenzverhältnis (SIR) [#]	95%-Konfidenzintervall d. SIR [#] (einseitig), untere Grenze
		Beobachtet	Erwartet ⁺		
Diagnosejahre					
Suchphase (5-Jahres-Zeitraum 2008 - 2012)	11.094	22	12,8	1,72	1,16
Beobachtungsphase (6-Jahres-Zeitraum 2013 - 2018)	10.987	32	20,7	1,54	1,12
Gesamt (2008 - 2018)	11.036	54	33,4	1,62	1.27

* Bevölkerung des Landesamts für Statistik in Niedersachsen (LSN). ⁺ erwartete Fallzahlen auf der Basis der Inzidenz für Niedersachsen, alters- und geschlechtsstandardisiert, gerundet. [#] s. Anhang

Zum Berichtszeitpunkt liegen die erfassten Krebsneuerkrankungen für die Gemeinde Friedland sowohl für die Such- als auch für die Beobachtungsphase mit einer Vollzähligkeit von über 90% vor; die weitergehenden deskriptiven Auswertungen stützen sich auf die Daten des Gesamtzeitraums der Jahre 2008 - 2018 (Such- und Beobachtungsphase).

In der Gemeinde Friedland zeigt sich für den Zeitraum 2008 - 2018 eine erhöhte Zahl von Neuerkrankungen für die Diagnosegruppe ‚Non-Hodgkin-Lymphome erweitert‘ (NHL-erweitert): Non-Hodgkin-Lymphome (ICD-10 C82-88 + C96), Multiple Myelome (C90), chronische lymphatische Leukämien (C91.1)).

Ergänzende deskriptive Auswertungen für die Gemeinde Friedland

Die für die Gemeinde Friedland beobachtete Erhöhung der Diagnosegruppe ‚Non-Hodgkin-Lymphome erweitert‘ wurde im Rahmen einer deskriptiven Auswertung weiter analysiert. Neben dem zeitlichen Verlauf werden alters- und geschlechtsspezifische sowie diagnosespezifische Analysen vorgenommen. Der Ergebnisteil schließt ab mit einer Sensitivitätsanalyse für die Gemeinde Friedland ohne das Grenzdurchgangslager Friedland (GDL, s. S. 10).

Inzidenz im zeitlichen Verlauf

Die Inzidenz im zeitlichen Verlauf geht aus der **Abbildung 1** hervor. Da es sich um sehr kleine Fallzahlen je Jahr handelt, wurden jeweils 2 (einmal 3) Jahre zusammengefasst. Insbesondere in den Diagnosejahren 2008 - 2010 liegt die Häufigkeit der Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘ in der Gemeinde Friedland besonders deutlich über dem niedersächsischen Durchschnitt und geht danach zurück. Sie bleibt aber über den Vergleichswerten von Niedersachsen.

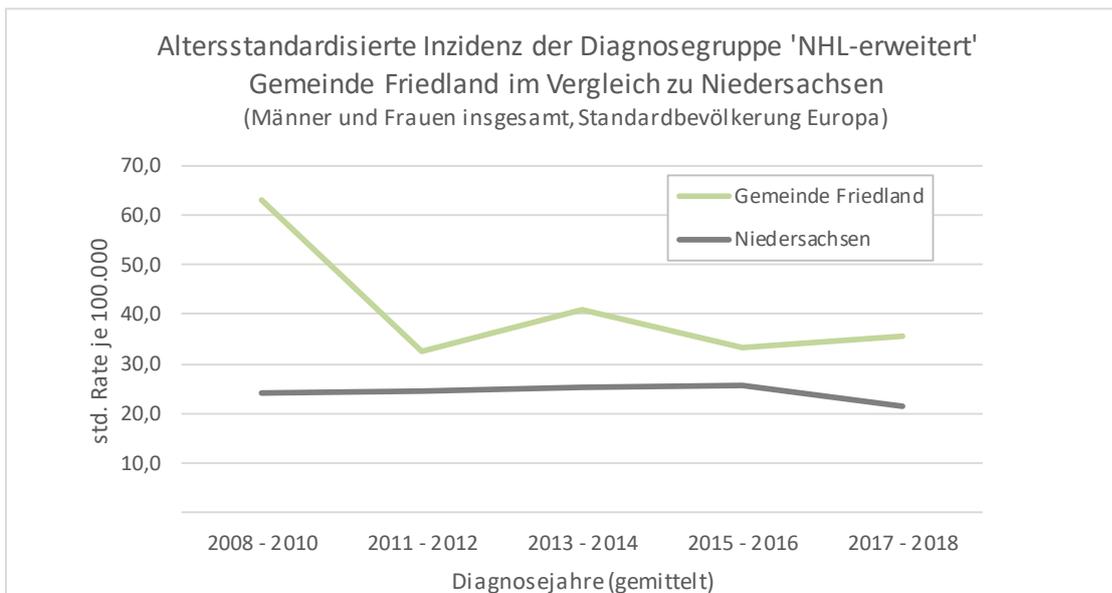


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der altersstandardisierten Inzidenz der Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘ (ICD-10 C82-88 + C96, C90, C91.1) für die Gemeinde Friedland im Vergleich zu Niedersachsen (Diagnosejahre 2008 - 2018, Männer und Frauen insgesamt).

Geschlechtsspezifische Auswertung

Die geschlechtsspezifische Auswertung zeigt, dass sowohl Männer als auch Frauen von der Erhöhung betroffen sind, wobei diese bei Frauen etwas ausgeprägter ist (**siehe Tabelle 2**). Im Untersuchungszeitraum 2008 - 2018 wurden bei Männern 29 Erkrankungen der Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘ beobachtet bei 18,6 erwarteten Fällen [SIR 1,56]; bei Frauen traten 25 Fälle auf bei 14,9 erwarteten Fällen [SIR 1,68].

Tabelle 2: Geschlechtsspezifische Auswertung der Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘ (ICD-10 C82-88 + C96, C90, C91.1) für die Gemeinde Friedland (Diagnosejahre 2008 - 2018)

Gemeinde Friedland	Bevölkerung LSN* (gemittelt, je Jahr)	Neuerkrankungen ‚NHL-erweitert‘ 2008 - 2018 (n)		standardisiertes Inzidenz- verhältnis (SIR) [#]
		Beobachtet	Erwartet ⁺	
Geschlecht				
Männer	5.486	29	18,6	1,56
Frauen	5.550	25	14,9	1,68
Gesamt	11.036	54	33,4	1,62

* Bevölkerung des Landesamts für Statistik in Niedersachsen (LSN). ⁺ erwartete Fallzahlen auf der Basis der Inzidenz für Niedersachsen 2008 - 2018, alters- und geschlechtsstandardisiert, gerundet. [#] s. Anhang

Altersspezifische Auswertung

Die altersspezifischen Raten der Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘ für die Gemeinde Friedland sind in **Abbildung 2** im Vergleich zu Niedersachsen dargestellt. Es gibt keine Erkrankungsfälle in der Altersgruppe der unter 40-Jährigen in der Gemeinde Friedland. Für die Altersklassen über 40 Jahre zeigt sich, dass alle Altersklassen über dem niedersächsischen Durchschnitt liegen.

Aus der **Tabelle 3** geht hervor, wie hoch die Abweichungen der einzelnen Altersklassen vom niedersächsischen Durchschnitt sind. Am deutlichsten ist die Erhöhung bei den 70-79-Jährigen mit 18 beobachteten Fällen bei 9,4 erwarteten [SIR 1,92].

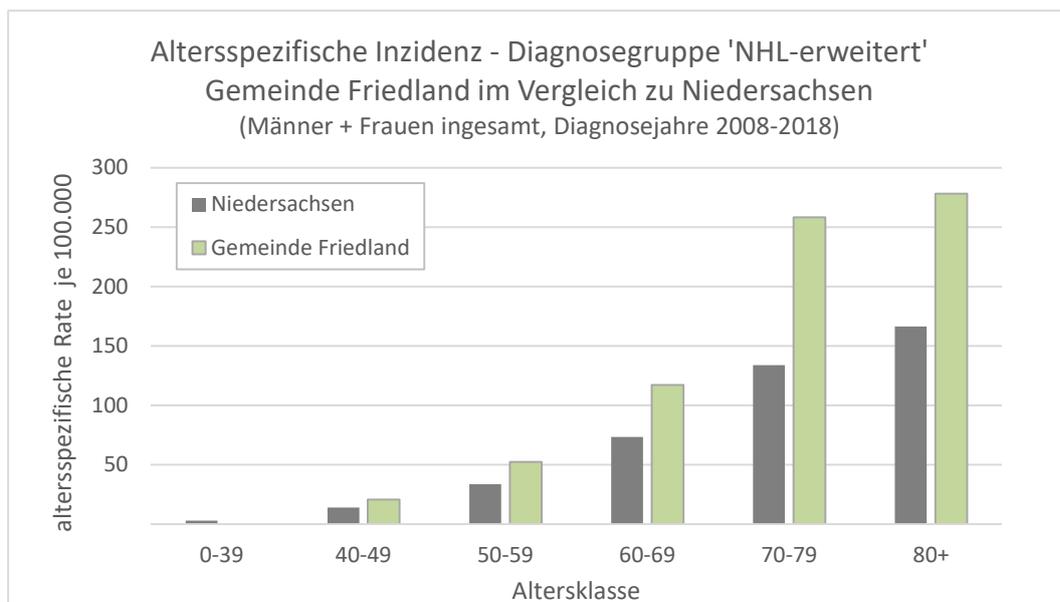


Abbildung 2: Altersspezifische Inzidenzraten der Diagnosegruppe 'NHL-erweitert' (ICD-10 C82-88 + C96, C90, C91.1) für die Gemeinde Friedland im Vergleich zu Niedersachsen (Diagnosejahre 2008 - 2018, Männer und Frauen insgesamt)

Tabelle 3: Altersspezifische Häufigkeit der Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘ (ICD-10 C82-88 + C96, C90, C91.1) in der Gemeinde Friedland (Diagnosejahre 2008 - 2018, Männer und Frauen insgesamt)

Gemeinde Friedland Altersgruppe	Bevölkerung LSN* (gemittelt, je Jahr)	Neuerkrankungen ,NHL-erweitert' 2008 - 2018 (n)		standardisiertes Inzidenz- verhältnis (SIR) [#]
		Beobachtet	Erwartet ⁺	
0-39 Jahre	5.688	0	1,9	-
40-49 Jahre	1.764	4	2,7	1,47
50-59 Jahre	1.737	10	6,3	1,60
60-69 Jahre	853	11	6,7	1,64
70-79 Jahre	634	18	9,4	1,92
80+ Jahre	360	11	6,5	1,70
Gesamt	11.036	54	33,4	1,62

* Bevölkerung des Landesamts für Statistik in Niedersachsen (LSN). ⁺ erwartete Fallzahlen auf der Basis der Inzidenz für Niedersachsen 2008 - 2018, alters- und geschlechtsstandardisiert, gerundet. [#] s. Anhang

Diagnosespezifische Auswertung

In einer weiteren Auswertung wurde geprüft, auf welche Diagnosen der Diagnosegruppe 'NHL-erweitert' die Erhöhung in der Gemeinde Friedland zurückzuführen ist. Mehr beobachtete Erkrankungsfälle als erwartet zeigen sich für Non-Hodgkin-Lymphome (ICD-10 C82-88 + C96) und chronische lymphatische Leukämien (C91.1). Die Häufigkeit von Multiplen Myelomen ist dagegen unauffällig (**siehe Tabelle 4**).

Tabelle 4: Diagnosespezifische Auswertung der Häufigkeit der Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘ (ICD-10 C82-88 + C96, C90, C91.1) in der Gemeinde Friedland (Diagnosejahre 2008 - 2018, Männer und Frauen insgesamt)

Gemeinde Friedland	Neuerkrankungen ‚NHL-erweitert‘ 2008 - 2018 (n)		standardisiertes Inzidenz- verhältnis (SIR) [#]
Diagnose (ICD-10)	Beobachtet	Erwartet ⁺	
Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) (C82-C88 + C96)	31	19,7	1,57
<i>davon: Follikuläres NHL (C82)</i>	5	3,8	1,32
<i>Nicht-Follikuläres NHL (C83)</i>	15	9,1	1,65
<i>Sonstige NHL (C84-C88 + C96)</i>	11	6,9	1,60
Multiple Myelome (synonym: Plasmozytome) (C90)	8	7,7	1,04
Chronische lymphatische Leukämien (CLL) (C91.1)	15	6,0	2,48
Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘ insgesamt (C82-C88 + C96, C90, C91.1)	54	33,4	1,62

⁺ erwartete Fallzahlen auf der Basis der Inzidenz für Niedersachsen 2008 - 2018, alters- und geschlechtsstandardisiert, gerundet. [#] s. Anhang

Sensitivitätsanalysen - Gemeinde Friedland ohne Grenzdurchgangslager (GDL)

Grundlage für die Berechnung der erwarteten Fallzahlen sind nach dem Monitoring-konzept einheitlich die Bevölkerungsdaten des Landesamtes für Statistik Niedersachsen (LSN). Die Gemeinde Friedland ist jedoch mitgeprägt durch das Grenzdurchgangslager Friedland (GDL). Im GDL findet die Erstversorgung von nach Deutschland migrierten Menschen statt. Das GDL spiegelt sich auch in der Bevölkerungsstatistik wider. So fließen die im GDL aufgenommenen Menschen trotz einer nur kurzen Verweildauer vor Ort (ca. 14 Tage) in die Bevölkerungsstatistik des LSN mit ein.

Während des Aufenthaltes im GDL erfolgt auch eine medizinische Versorgung. Deshalb ist bei dem gemeindebezogenen Krebs-Monitoring zu berücksichtigen, dass eine Krebserkrankung, die während des kurzen Aufenthaltes im GDL diagnostiziert wird, aufgrund der langen Latenzzeit von Krebserkrankungen nicht ursächlich mit dem Gemeindegebiet in Beziehung stehen kann.

Um auszuschließen, dass die beobachtete Erhöhung auf die Bevölkerung aus dem GDL zurückzuführen ist, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt (**siehe Tabelle 5**). Diese prüft, ob die Auffälligkeit der Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘ für die Gemeinde Friedland auch besteht, wenn sich die Untersuchung ausschließlich auf die Wohnbevölkerung der Gemeinde Friedland ohne die Bevölkerung des GDL bezieht. Hierfür werden die Erkrankten mit einem Wohnsitz im GDL aus der Untersuchung ausgeschlossen.

Im gleichen Zuge muss der Bevölkerungsbezug für die Untersuchung angepasst werden: Menschen, die dem GDL zuzuordnen sind, müssen aus der Anzahl der Wohnbevölkerung herausgenommen werden.

Grundlage für die Sensitivitätsanalysen sind folgende Daten:

- **Bevölkerung in der Gemeinde Friedland ohne GDL:**

Die Bevölkerungsdaten unterhalb der Gemeindeebene wurden vom Meldeamt der Gemeinde Friedland zur Verfügung gestellt (2008 - 2018, Stand jeweils 31.11. des Jahres¹).

- Für die Gemeinde Friedland insgesamt weist das Meldeamt eine gemittelte jährliche Bevölkerung von 9.260 Einwohnern aus (*LSN: 11.036 Einwohner²*).
- Für das GDL alleine wird eine gemittelte jährliche Bevölkerung von 1.771 Einwohnern angegeben.
- Für die Gemeinde Friedland ohne GDL liegt die gemittelte jährliche Bevölkerung bei 7.488 Einwohnern.
→ Diese Bevölkerung wird für die Sensitivitätsanalysen herangezogen.

¹ Rechenzentrum des Landkreises Göttingen, schriftliche Mitteilung 28.12.2020

² LSN-Zahlen basieren auf fortgeschriebene Bevölkerungsschätzungen des letzten Mikrozensus. Es gibt für die Gemeinde Friedland Abweichungen zwischen den Bevölkerungsdaten des LSN und des Meldeamtes.

- **Erkrankte in der Gemeinde Friedland ohne GDL**
 - Von den 54 Erkrankten in der Gemeinde Friedland hatten 2 Betroffene einen Wohnsitz im Grenzdurchgangslager Friedland.
→ Diese 2 Fälle im GDL wurden in der 1. Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen (es verbleiben 52 Fälle).
 - Für weitere 3 Fälle war der Wohnsitz innerhalb der Gemeinde Friedland nicht eindeutig zuordenbar (die genauen Wohnortadressen wurden im EKN vor 2013 nicht für alle Erkrankten erfasst).
→ Diese 3 Fälle wurden in der 2. Sensitivitätsanalyse zusätzlich ausgeschlossen (es verbleiben 49 Fälle).

*Tabelle 5: Sensitivitätsanalysen - Gemeinde Friedland ohne Grenzdurchgangslager (GDL)
Häufigkeit der Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘ (ICD-10 C82-88 + C96, C90, C91.1)
(Diagnosejahre 2008 - 2018, Männer und Frauen insgesamt)*

Gemeinde Friedland ohne Grenzdurchgangs- lager (GDL)	Bevölkerung* (gemittelt, je Jahr)	Neuerkrankungen ,NHL-erweitert' 2008 - 2018 (n)		standardisiertes Inzidenz- verhältnis (SIR) [#]
		Beobachtet	Erwartet ⁺	
Sensitivitätsanalysen				
1) Gemeinde Friedland ohne GDL <i>(n = 54 - 2 Fälle aus GDL = 52 Fälle)</i>	7.488	52	32,3	1.61
2) Gemeinde Friedland ohne GDL und ohne drei räumlich nicht zuordenbare Fälle <i>(n = 52 - 3 Fälle = 49 Fälle)</i>	7.488	49	32,3	1,52

* Bevölkerung des Meldeamtes für Gemeinde Friedland ohne GDL. ⁺ Erwartete Fallzahlen für Gemeinde Friedland ohne GDL, Vgl. Niedersachsen 2008 - 2018, alters- und geschlechtsstandardisiert, gerundet. [#] s. Anhang

Die Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die erhöhte Krebshäufigkeit für die Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘ auch dann besteht, wenn nur die Erkrankungsfälle berücksichtigt werden, die eindeutig der Bevölkerung der Gemeinde Friedland ohne den Menschen aus dem GDL zuzuordnen sind.

3. Risikofaktoren für die Diagnosegruppe ‚NHL-erweitert‘

Auf Grundlage der Auswertungen des EKN können keine Aussagen getroffen werden, welche spezifischen Ursachen für die nachgewiesene Erhöhung in Frage käme. Ohnehin ist der Wissensstand zu den Ursachen von Non-Hodgkin-Lymphomen, Multiplen Myelomen und chronischen lymphatischen Leukämien limitiert. Dies geht auch aus den eher orientierenden Aussagen des Robert Koch-Instituts in ‚Krebs in Deutschland (KID)‘ zu Risikofaktoren für die einzelnen Diagnosen hervor. Demnach können folgende Aussagen zu den bekannten oder auch nur diskutierten Risiken getroffen werden (KID, 2019, S. 126, 130):

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL, ICD-10 C82-88 + C96): Für die Gruppe der NHL gibt es keine allgemein geltenden Risikofaktoren. Es wird angenommen, dass für die Entwicklung eines NHL verschiedene Faktoren zusammenwirken müssen. Eine angeborene oder erworbene Immunschwäche, einige seltene Autoimmunerkrankungen, radioaktive Strahlung und Chemotherapien erhöhen das Risiko für einzelne NHL. Je nach Typ spielen offenbar bakterielle und virale Infektionen eine wichtige Rolle bei der Entstehung (z.B. Epstein-Barr-Virus, *Helicobacter pylori*). Expositionen gegenüber Benzol und verwandten Stoffen können die Entstehung bestimmter NHL fördern. Weiter werden Umweltgifte und Lebensstilfaktoren sowie eine genetische Disposition als Risikofaktoren diskutiert.

Multiple Myelome (synonym: Plasmozytome, ICD-10 C90): Die Ursachen für die Entstehung eines Multiplen Myeloms sind weitgehend unbekannt. Als Vorstufe des Multiplen Myeloms gilt eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). Das Risiko für ein Multiples Myelom ist für Männer und Menschen fortgeschrittenen Alters erhöht. Ebenso gilt eine familiäre Häufung als Risikofaktor, wobei eine Erbllichkeit bisher nicht belegt wurde. Chronische Infektionen, wie eine HIV-Infektion oder eine Hepatitis-C-Virusinfektion, sollen das Risiko ebenso erhöhen wie starkes Übergewicht. Widersprüchlich sind die Einschätzungen, ob bestimmte Lebensgewohnheiten, eine Belastung mit Umweltgiften oder eine Strahlenbelastung das Erkrankungsrisiko erhöhen.

Chronische lymphatische Leukämien (CLL, ICD-10 C91.1): Nach der WHO-Nomenklatur wird die CLL ab 2001 zu den Non-Hodgkin-Lymphomen gerechnet. Für Risikofaktoren wird auf die Erläuterungen zu NHL verwiesen.

4. Fazit

Die im Rahmen des gemeindebezogenen Krebs-Monitorings beobachtete Erhöhung von Krebserkrankungen in der Diagnosegruppe ‚Non-Hodgkin-Lymphome erweitert‘ in der Gemeinde Friedland bezieht sich auf die Diagnosejahre 2008 - 2018. Beide Geschlechter zeigen eine Erkrankungshäufigkeit, die über dem niedersächsischen Durchschnitt liegt. Es gibt keine Erkrankten unter 40 Jahre; am deutlichsten ist die Erhöhung in der Altersklasse der über 70-Jährigen. Die diagnosespezifische Auswertung zeigt, dass Non-Hodgkin-Lymphome und chronische lymphatische Leukämien überdurchschnittlich häufig auftreten, wogegen die Häufigkeit des Multiplen Myeloms unauffällig ist. In der Sensitivitätsanalyse wird aufgezeigt, dass die Erhöhung auch dann besteht, wenn nur die Gemeinde Friedland ohne das Grenzdurchgangslager Friedland (GDL) betrachtet wird.

5. Anhang

A. *Struktur und Meldeverfahren des EKN*

Struktur

Im Jahr 2000 hat das Land Niedersachsen das EKN 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 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 aus der Bevölkerung. 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.

Der Arbeitsbereich Umweltepidemiologie des NLGA unterstützt VST und RST bei Anfragen mit Umweltfaktoren als mögliche Auslöser einer vermuteten oder auch bestätigten Häufung von Krebserkrankungen.

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), das für die Datenerfassung und -speicherung der aktuellen Suchphase Anwendung findet, 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). Aus Datenschutzgründen durfte für die Pflichtmeldungen nur ein reduzierter Datensatz dauerhaft im EKN gespeichert werden, der eine Zuordnung des Wohnortes der Betroffenen nur auf der Ebene von Gemeinden mit mindestens 5000 Einwohnern zuließ. Diese Beschränkung hat der Gesetzgeber aufgehoben. Ab dem 1. Januar 2013 besteht in Niedersachsen für alle Ärztinnen und Ärzte, die eine Tumorerkrankung feststellen oder behandeln, eine Meldepflicht (NdsGVBL. Nr. 31/2012, 13.12.2012); eine kleinräumige Zuordnung ist für alle Meldungen möglich. Ab Juli 2018 hat das Klinische Krebsregister Niedersachsen (KKN) seine Arbeit aufgenommen. Meldungen erfolgen seitdem über das gemeinsame Melderportal von EKN und KKN.

B. Methodisch-statistische Aspekte

Autor: Michael Hoopmann, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt

Berechnung und Interpretation des standardisierten Inzidenz-Verhältnisses und des Konfidenzintervalls

(Suchphase)

Das standardisierte Inzidenz-Verhältnis ('Standardized Incidence Ratio', kurz: SIR) gibt den Quotienten zwischen der Anzahl beobachteter und erwarteter Krebsneuerkrankungsfälle an. Bei der Berechnung der Zahl der erwarteten Fälle wird eine geeignete Referenzbevölkerung herangezogen.

Das SIR ist genau dann 1, wenn die Zahl der beobachteten und die der erwarteten Neuerkrankungen 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 und der Diagnose einer Erkrankung unterliegt einem Zufallsprozess. Die Aussage, dass das SIR ober- oder unterhalb des Wertes 1 liegt, hat allein 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 Vertrauens- bzw. Konfidenzintervalle [KI] sowie Hypothesen- bzw. Signifikanztests für das SIR abgeleitet werden.

Das beobachtete SIR kann auch als Schätzung für das „wahre SIR“ betrachtet werden, das sich auf einen längeren Zeitraum oder eine größere Population bezieht. Das KI gibt den geschätzten Wertebereich an, der das ‚wahre‘ SIR mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit $(1 - \alpha)$ überdeckt. Ein 95%-KI überdeckt somit das wahre SIR mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit. Je schmaler das KI ausfällt, desto präziser ist die Schätzung. Wenn das KI den Wert 1,00 nicht überdeckt, kann die statistische Hypothese, dass das wahre SIR 1 beträgt, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von α verworfen werden.

In der Suchphase des Monitorings ist die Irrtumswahrscheinlichkeit α mit 0,05 festgelegt und es wird ausschließlich die untere Grenze des 95%-KI betrachtet (einseitiger Test auf Erhöhung der beobachteten Fallzahlen).

Sequential Probability Ratio Test (SPRT)

(Beobachtungsphase)

Ausgangspunkt der Beobachtungsphase sind die in der Suchphase als auffällig indizierten Gemeinden. In der Beobachtungsphase wird nun unter Verwendung von neu hinzu gekommenen Beobachtungen (Fällen) überprüft, ob eine deutliche Erhöhung der Fallzahlen weiterbesteht, eine Verringerung erkennbar ist oder, weil eine Entscheidung nicht möglich ist, die Gemeinden weiter unter Beobachtung bleiben. Das hierbei verwendete statistische Verfahren wird als sequentieller Test bezeichnet (Sequential Probability Ratio Test, SPRT).

Bei diesem Test wird nicht nur die Wahrscheinlichkeit, sich fälschlicherweise für das Vorliegen einer Erhöhung zu entscheiden (Irrtumswahrscheinlichkeit 1. Art: α) berücksichtigt (obwohl tatsächlich keine besteht), sondern auch die Fehlerwahrscheinlichkeit 2. Art: β , sich umgekehrt fälschlicherweise gegen das Vorliegen einer Erhöhung zu entscheiden (obwohl tatsächlich eine vorliegt). Unter Verwendung der für α und β vorgegebenen Werte lassen sich Grenzen für einen Toleranzbereich bestimmen: liegt die für eine Gemeinde errechnete Teststatistik innerhalb des Toleranzbereichs, wird diese weiter beobachtet. Liegt der Wert jedoch über der oberen Grenze, gilt die in der Suchphase erkannte Erhöhung als bestätigt, liegt er hingegen unterhalb der unteren Grenze, entsprechend als widerlegt. Die Fehlerwahrscheinlichkeiten für α und β sind im Monitoring des EKN auf 0,05 gesetzt. Vorgaben über die Dauer der Beobachtungsphase sind für die Durchführung des SPRT nicht erforderlich.

Literaturauswahl

Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Klinisches Krebsregister Niedersachsen und Klinische Landesauswertungsstelle Niedersachsen (2020), Krebs in Niedersachsen, Jahresbericht, Oldenburg, [www.krebsregister-niedersachsen.de/index.php/aktueller-jahresbericht]

Hartung J, Elpelt B, Klösener K-H (2005). Statistik: Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik, 8. Aufl., München

Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019

Kreienbrock L, Pigeot I, Ahrens W (2012). Epidemiologische Methoden, München

Spiegelhalter D, Grigg O, Kinsman R, Treasure T (2003). Risk-adjusted sequential probability ratio tests: applications to Bristol, Shipman and adult cardiac surgery, International Journal for Quality in Health Care, 15, 1:7-13