



Folgeauswertung des EKN zur Häufigkeit von hämatologischen Krebsneuerkrankun- gen bei Männern in der Samtgemeinde Bothel

Oldenburg, Juni 2022

Registerstelle des EKN
Joachim Kieschke MPH - Ärztlicher Leiter der Registerstelle
Eunice Sirri, Claudia Vohmann
Industriestr. 9
26121 Oldenburg
Tel. 0441 361056-12

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund.....	3
2	Meldeverfahren und Strukturen des EKN.....	3
3	Methodik.....	4
3.1	Hypothese und Vorgehen.....	4
3.2	Untersuchungsgebiet und Vergleichsregion	5
3.3	Geschätzte Vollzähligkeit der erfassten Krebsneuerkrankungen im Bezirk Lüneburg und im Landkreis Rotenburg	5
3.4	Fallvalidierung zur Qualitätssicherung	5
3.5	Ergänzende Auswertungen außerhalb der Hauptfragestellung	6
4	Ergebnisse	6
5	Ergänzende Auswertungen	6
5.1	Einzel Diagnosen	7
5.2	Zeitlicher Verlauf	7
6	Diskussion	9
7	Zusammenfassung.....	10
8	Literatur.....	10
9	Anhang	11
9.1	Epidemiologische Maßzahlen.....	11
9.2	Schließende Statistik.....	12

Folgeauswertung des EKN zur Häufigkeit von hämatologischen Krebsneuerkrankungen bei Männern in der Samtgemeinde Bothel

1 Hintergrund

Im Jahr 2014 hatte das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen (EKN) auf Anfrage des Landkreises Rotenburg einen Sonderbericht zu Krebserkrankungen in der Samtgemeinde Bothel erstellt [1]. Für die Gruppe der Leukämien und Lymphome (ICD-10 C81 - C96¹) wurden für den Zeitraum 2003 - 2012 bei Männern 41 Fälle beobachtet bei 21 erwarteten Fällen. Daraufhin hat der Landkreis Rotenburg verschiedene Untersuchungen zu möglichen Ursachen dieser Häufung (u.a. Untersuchung der Krebshäufigkeit in den Nachbargemeinden, Bürgerbefragung, Ermittlung möglicher Expositionsquellen) auf den Weg gebracht.

In diesem Rahmen wurde auch eine Nachbeobachtung der Inzidenz der vormals auffälligen Krebsdiagnosen für die Samtgemeinde Bothel vereinbart. In der Anfrage des Landkreises Rotenburg vom 03.09.2019 zur erbetenen Folgeauswertung wurden die zu betrachtenden Diagnosegruppen, der Untersuchungszeitraum und das Untersuchungsgebiet festgelegt. Für die Samtgemeinde Bothel sollte demnach untersucht werden, ob sich die Erhöhung von hämatologischen Krebsneuerkrankungen bei Männern in den Folgejahren 2013 - 2018 fortsetzt.

Die Ergebnisse der Auswertung werden in diesem Bericht vorgestellt.

2 Meldeverfahren und Strukturen des EKN

Seit 2003 erfasst das EKN flächendeckend Krebserkrankungen in Niedersachsen.

Die Meldeverfahren des EKN sind im Gesetz über das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen (GEKN) geregelt. Mit dem 1. Januar 2013 wurde in Niedersachsen für alle Ärztinnen und Ärzte, die eine Tumorerkrankung feststellen oder behandeln, eine Meldepflicht anstelle der bis dahin bestehenden Meldeberechtigung eingeführt. Seit der Betriebsaufnahme des neu gegründeten Klinischen Krebsregisters Niedersachsen (KKN) am 1. Juli 2018 erfassen KKN und EKN gemeinsam über ein Melderportal beim KKN die Meldungen zu Krebserkrankungen. Die Meldungen werden an das EKN weitergeleitet. Eine kleinräumige Zuordnung ist für alle Meldungen vorgesehen. Darüber hinaus erhält das EKN von den Meldeämtern die Angaben zu Verstorbenen und von den Gesundheitsämtern die Todesbescheinigungen.

Das EKN besteht aus zwei Arbeitseinheiten: Die Vertrauensstelle (VST), die organisatorisch am NLGA in Hannover angesiedelt ist, erfasst und prüft die eingehenden Meldungen zu Krebserkrankungen; seit 2018 findet dies in Kooperation mit dem KKN statt. Sie leitet die Meldungen an die Registerstelle (RST) in Oldenburg weiter.

¹ Offizielle Bezeichnung der Diagnosegruppe lt. ICD-10: Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, im Folgenden hier als ‚Leukämien und Lymphome‘ bezeichnet.

Vor der Weiterleitung werden die Personendaten aus Datenschutzgründen in der VST verschlüsselt (pseudonymisiert). Dafür werden nicht dechiffrierbare Kontrollnummern gebildet. Zusätzlich wird ein rückverschlüsselbares Chiffprat aus den Personendaten gebildet, um Betroffene kontaktieren zu können und ggf. weitere Auskünfte erhalten oder Untersuchungen durchführen zu können. Die VST entscheidet darüber hinaus über Anträge auf Herausgabe und Nutzung von Daten, koordiniert Anfragen aus der Bevölkerung und berät die kommunalen Gesundheitsbehörden bei Krebsclusteranfragen.

Die Aufgaben der Registerstelle bestehen in der weiteren Bearbeitung und Zusammenführung von Meldungen, der langfristigen Speicherung der Registerdaten sowie der Erstellung epidemiologischer Routine- und Sonderauswertungen [2]. Über die Kontrollnummern können in der Registerstelle die verschiedenen verschlüsselten Meldungen zu einer Person zusammengeführt werden.

Der Arbeitsbereich Umweltepidemiologie des NLGA ist bei Anfragen mit möglichen Umweltfaktoren als Auslöser einer vermuteten Häufung von Krebserkrankungen maßgeblich beteiligt.

3 Methodik

Zur Auswertung kommen die dem EKN gemeldeten Krebsneuerkrankungsfälle für Leukämien und Lymphome (ICD-10 C81-C96) der Diagnosejahre 2013 - 2018 einschließlich der Fälle, die dem Krebsregister ausschließlich über eine Sterbemeldung bekannt werden. Für diese sogenannten DCO-Fälle ('death certificate only') wird als Diagnosejahr das Sterbejahr angenommen. EKN-Datenstand ist März 2022.

3.1 Hypothese und Vorgehen

Die durchgeführten Analysen sind auf die formulierte Fragestellung der Anfrage ausgerichtet.

Als statistische Nullhypothese wurde formuliert:

„Die Anzahl an Leukämien und Lymphomen bei Männern in der SG Bothel ist für den Untersuchungszeitraum 2013 - 2018 kleiner oder gleich der erwarteten Fallzahl“.

Die Alternativhypothese lautet:

„Die Anzahl an Leukämien und Lymphomen bei Männern in der SG Bothel ist für den Untersuchungszeitraum 2013 - 2018 größer als die erwartete Fallzahl“.

Gemäß der Fragestellung wird einseitig getestet. Als Signifikanzniveau wird 5 % festgelegt.

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.

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

3.2 Untersuchungsgebiet und Vergleichsregion

Untersuchungsgebiet ist die Samtgemeinde (SG) Bothel. Sie liegt im südlichen Teil des Landkreises (LK) Rotenburg, der zum ehemaligen Regierungsbezirk Lüneburg gehört. In ihr sind die Mitgliedsgemeinden Bothel, Brockel, Hemsbünde, Hemslingen, Kirchwalsede und Westerwalsede zusammengeschlossen. Im Untersuchungszeitraum 2013 - 2018 wohnten durchschnittlich 4.099 Männer in der SG Bothel. Die Bevölkerungszahlen für die Einzeljahre 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 834.791 Männer. Die in die Inzidenzanalyse eingehenden Personenjahre des Diagnosezeitraums 2013 - 2018 sind ebenfalls in Tabelle 1 aufgeführt. Für die SG Bothel liegt der Anteil der Personenjahre bei 0,5 % der Vergleichsregion.

Tabelle 1: Männliche Bevölkerung der SG Bothel und des Bezirks Lüneburg für die Jahre 2013 - 2018

Bevölkerung	SG Bothel Männer	Bezirk Lüneburg Männer
2013	4.141	827.088
2014	4.072	822.373
2015	4.097	832.608
2016	4.094	841.329
2017	4.082	842.194
2018	4.107	843.157
Personenjahre 2013 - 2018	24.591	5.008.747

3.3 Geschätzte Vollzähligkeit der erfassten Krebsneuerkrankungen im Bezirk Lüneburg und im Landkreis Rotenburg

Gemäß der Inzidenz des Robert Koch-Instituts (RKI Nds. 2018) liegt der geschätzte Erfassungsgrad für Leukämien und Lymphome bei Männern für den Bezirk Lüneburg sowie den Landkreis Rotenburg für alle Einzeljahre und somit auch für den Gesamtzeitraum 2013 - 2018 bei über 95 %. Eine Vollzähligkeit von mindestens 90 % gilt bundesweit als wesentliche Voraussetzung für wissenschaftlich fundierte Aussagen zur Häufigkeit von Krebsneuerkrankungen.

3.4 Fallvalidierung zur Qualitätssicherung

Routinemäßig werden die Angaben der Meldenden zu Wohnadressen der Patientinnen und Patienten nur auf Plausibilität geprüft - ein Routineabgleich der Wohnadressen mit Meldeamtsdaten erfolgt nicht. Zeigen sich im Rahmen von Sonderauswertungen auffällige Ergebnisse, werden für die Fälle aus 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.

3.5 Ergänzende Auswertungen außerhalb der Hauptfragestellung

In Kapitel 5 werden deskriptiv diagnosespezifische und zeitliche Subanalysen dargestellt, um einen Vergleich der Ergebnisse zwischen den Untersuchungszeiträumen der aktuellen und der vorhergehenden Auswertungen vornehmen zu können.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Häufigkeit von Leukämien und Lymphomen bei Männern in der SG Bothel für den Diagnosezeitraum 2013 - 2018 dargestellt und statistisch bewertet. In Tabelle 2 wird die beobachtete Anzahl an Neuerkrankungen mit der erwarteten Anzahl verglichen.

Tabelle 2: Häufigkeit von Leukämien und Lymphomen bei Männern in der Samtgemeinde Bothel in den Diagnosejahren 2013 – 2018 (inklusive DCO-Fällen, Vergleichsregion Bezirk Lüneburg)

SG Bothel (Männer)		Neuerkrankungen beobachtet	Neuerkrankungen erwartet*	SIR	95%- KI des SIR (zweiseitig)	p-Wert (einseitig)
Diagnosegruppe	ICD-10					
Leukämien + Lymphome	C81 - C96	21	16,0	1,31	0,81 - 2,00	0,1341

*Vergleichsregion Bezirk Lüneburg

In der SG Bothel werden bei Männern in den Diagnosejahren 2013 - 2018 insgesamt 21 Leukämien und Lymphome beobachtet bei 16,0 erwarteten Fällen. Das SIR liegt bei 1,31.

Da der p-Wert mit 0,1341 über dem Signifikanzniveau von 0,05 liegt, ist das SIR statistisch nicht signifikant erhöht. Die Nullhypothese kann nicht verworfen werden, d. h. die beobachtete Anzahl an Leukämien und Lymphomen bei Männern im Zeitraum 2013 - 2018 in der SG Bothel ist bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % statistisch nicht erhöht, sondern liegt im Bereich der Zufallsschwankungen.

5 Ergänzende Auswertungen

In Anlehnung an die erste Sonderauswertung erfolgt eine deskriptive Betrachtung von Einzeldiagnosen bzw. Subgruppen und der zeitlichen Entwicklung für die Diagnosejahre 2013 - 2018 bzw. den gesamten Zeitraum 2003 - 2018, um die aktuellen Ergebnisse mit denen der vorherigen Auswertung vergleichen zu können.

5.1 Einzeldiagnosen

Tabelle 3 zeigt die beobachteten und erwarteten Neuerkrankungsfälle und die absolute Differenz zwischen beiden Fallzahlen für die Diagnosejahre 2013 - 2018.

Tabelle 3: Subgruppenanalyse für Einzeldiagnosen der Leukämien und Lymphome (C81 - C96) bei Männern - beobachtete und erwartete Neuerkrankungsfälle sowie die Differenz (Vergleichsregion Bezirk Lüneburg, Diagnosejahre 2013 - 2018)

SG Bothel (Männer)		Neuerkrankungen beobachtet (a)	Neuerkrankungen erwartet (b)	Übererkrankung (a-b)
Diagnosegruppe	ICD-10			
Hodgkin Lymphome	C81	2	0,8	1,2
NH-Lymphome	C82 - C88, C96	8	7,0	1,0
Multiples Myelom	C90	4	2,8	1,2
Leukämien	C91 - C95	7	5,4	1,6
Gesamt	C81 - C96	21	16,0	5,0

Die Differenz zwischen beobachteten und erwarteten Fällen verteilt sich über alle hämatologischen Diagnosen bzw. Diagnosegruppen. Die größte Differenz zeigt sich für Leukämien (C91 - C95) mit 1,6 Fällen mehr beobachtet als erwartet (7 beobachtete und 5,4 erwartete Neuerkrankungsfälle).

5.2 Zeitlicher Verlauf

Aus der Tabelle 4 geht hervor, wie sich die in der SG Bothel beobachteten Leukämie- und Lymphom-Erkrankungen bei Männern über die Zeit verteilen. Es werden Daten für die Diagnosejahre des aktuellen Untersuchungszeitraums 2013 - 2018 sowie für die des vorhergehenden Untersuchungszeitraum (2003 - 2012) mit aktuellem EKN-Datenstand vom März 2022 gezeigt (auftretende Differenzen zum vorhergehenden Bericht sind durch Nachmeldungen bedingt).

Über den 6-Jahres-Zeitraum 2013 - 2018 betrachtet liegt die beobachtete Neuerkrankungsfallzahl für Leukämien und Lymphome in der SG Bothel bei Männern bei durchschnittlich 3,5 Fällen im Jahr (*für 2003 -2012 bei 4,3 Fällen*). Der Erwartungswert liegt im Beobachtungszeitraum 2013-2018 bei durchschnittlich 2,7 Fällen pro Jahr (*für 2003 - 2012 bei 2,2 Fällen*). Aufgrund der geringen beobachteten Fallzahlen in den einzelnen Diagnosejahren werden die Diagnosejahre aus Datenschutzgründen in Zweijahresperioden ausgewiesen.

Tabelle 4: Leukämien und Lymphome (C81 - C96) bei Männern - beobachtete und erwartete Neuerkrankungsfälle in der SG Bothel (Vergleichsregion Bezirk Lüneburg) für die Diagnosejahre der Erstuntersuchung 2003 - 2012 und für den aktuellen Untersuchungszeitraum 2013 - 2018, Datenstand: März 2022

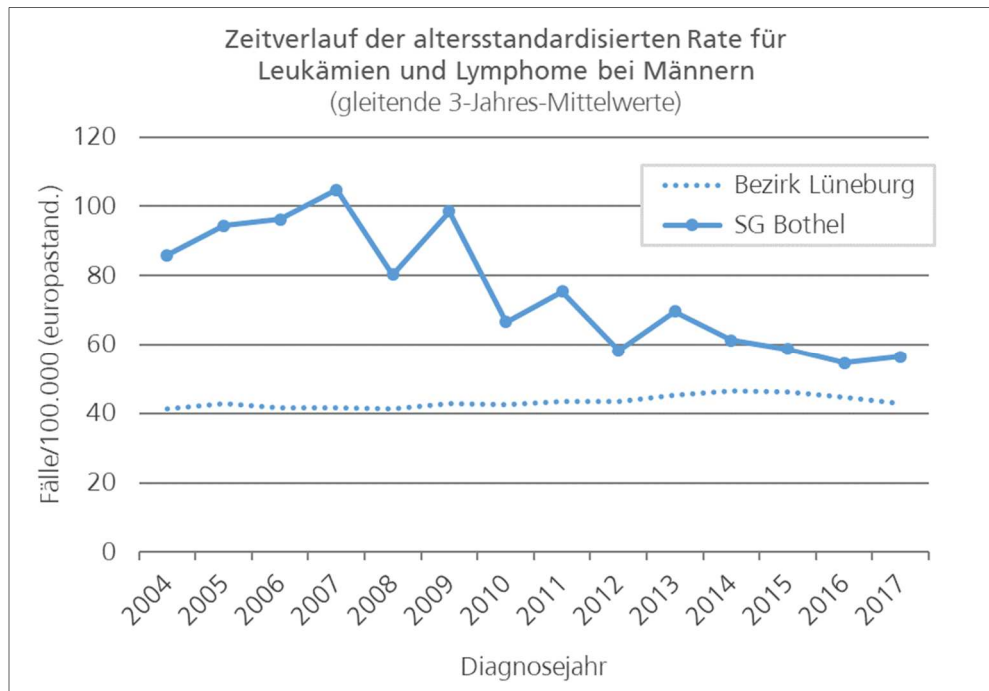
SG Bothel (Männer)	Neuerkrankungen beobachtet	Neuerkrankungen erwartet
Diagnosejahre		
2003 - 2004	8	4,0
2005 - 2006	9	4,3
2007 - 2008	12	4,4
2009 - 2010	9	4,8
2011 - 2012	5	4,8
2003 - 2012	43	22,4
2013 - 2014	8	5,3
2015 - 2016	7	5,6
2017 - 2018	6	5,1
2013 - 2018	21	16,0

Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate (Standardbevölkerung Europa) für Leukämien und Lymphome bei Männern für den aktuellen Beobachtungszeitraum 2013 - 2018 beträgt in der SG Bothel 60,8 je 100.000 Einwohner. Für die Vergleichsregion Bezirk Lüneburg liegt die altersstandardisierte Rate bei 44,5. Deutschlandweit gibt das Robert Koch-Institut für 2013 - 2018 eine Rate von 40,2 [3] an.

Der zeitliche Verlauf der Neuerkrankungsrate für Leukämien und Lymphome bei Männern in der SG Bothel wird in Abbildung 1 grafisch dargestellt. Es werden die altersstandardisierten Inzidenzraten (gleitende 3-Jahres-Mittelwerte³, Standardbevölkerung Europa) für die Diagnosejahre des aktuellen Untersuchungszeitraums 2013 - 2018 sowie für die des vorhergehenden Untersuchungszeitraums (2003 - 2012) gezeigt. Zum Vergleich werden die Inzidenzraten für Männer für den Bezirk Lüneburg ausgewiesen. Die Inzidenzraten für Leukämien und Lymphomen bei Männern in der SG Bothel liegen in beiden Untersuchungszeiträumen über denen des Bezirks Lüneburg, das gilt insbesondere für die Jahre 2004 bis 2009.

³ Zur Verringerung von Zufallsschwankungen wird für jedes Diagnosejahr die gemittelte 3-Jahres-Inzidenz aus aktuellem, vorhergehendem und nachfolgendem Diagnosejahr dargestellt (das Diagnosejahr 2013 z. B. zeigt die gemittelte Inzidenz für die Jahre 2012 - 2014, das Diagnosejahr 2017 die gemittelte Inzidenz für 2016 - 2018).

Abbildung 1: Inzidenz von Leukämien und Lymphomen bei Männern in der SG Bothel im Vergleich zum Bezirk Lüneburg in den Diagnosejahren 2004* – 2017* (europastand. Rate, gleitende 3-Jahres-Mittelwerte³), Datenstand März 2022



*Die Raten der Jahre 2003 und 2018 fließen in die gemittelten Werte des ersten bzw. letzten dargestellten Diagnosejahres ein.

Dem EKN liegen inzwischen die Daten des Diagnosejahres 2019 mit ausreichender Vollständigkeit vor (> 95 % im Landkreis Rotenburg und im Bezirk Lüneburg). Würde man die Daten des Jahres 2019 mit in die Untersuchung einbeziehen, hätte das keine Änderung am Gesamtergebnis zur Folge.

6 Diskussion

Die vorliegende Untersuchung wurde als Folgeauswertung im Nachgang zu einer Sonderauswertung aus dem Jahr 2014 zur Inzidenz ausgewählter Krebsdiagnosen in der Samtgemeinde Bothel durchgeführt [1]. Für die Diagnosejahre 2003 - 2012 erfolgte seinerzeit eine hypothesengeleitete Auswertung zur Häufigkeit von Krebserkrankungen. Für die Gruppe der Leukämien und Lymphome wurde bei Männern in der SG Bothel eine signifikant erhöhte Krebshäufigkeit festgestellt (41 beobachtete bei 21,3 erwarteten Fällen, SIR 1,93; 95%-KI 1,38 - 2,61). Vertiefende deskriptive Analysen zeigten, dass insbesondere bei Multiplen Myelomen und Non-Hodgkin-Lymphomen mehr Fälle beobachtet wurden als zu erwarten waren.

In der aktuellen Folgeauswertung der Diagnosejahre 2013 - 2018 zeigt sich, dass die Krebshäufigkeit in der SG Bothel für Leukämien und Lymphome bei Männern nicht mehr signifikant erhöht ist (21 beobachtete bei 16,0 erwarteten Fällen; SIR 1,31; 95%-KI 0,81 - 2,00; $p = 0,1341$). Die beobachtete Fallzahl für die Samtgemeinde Bothel liegt unterhalb des kritischen Wertes von 23 Fällen, ab dem eine signifikante Erhöhung vorliegen würde.

Für Multiple Myelome und Non-Hodgkin-Lymphome wurden in der vorliegenden Analyse keine größeren Abweichungen zwischen beobachteten und erwarteten Fällen beobachtet als für andere hämatologische Krebserkrankungen.

Die Altersverteilung zeigt keine besonderen Auffälligkeiten. Die altersstandardisierte Inzidenzrate liegt für den Untersuchungszeitraum 2012 – 2018 in der SG Bothel über den Vergleichsraten für den Bezirk Lüneburg und für Deutschland. Der zeitliche Verlauf der altersstandardisierten Inzidenzrate in der SG Bothel deutet auf einen Rückgang hin.

Aufgrund von nachfolgend eingehenden Meldungen kann es für die einzelnen Diagnosejahre noch zu Veränderungen der Fallzahlen kommen.

7 Zusammenfassung

In einer Sonderauswertung des EKN von 2014 wurde für die Samtgemeinde Bothel für die Diagnosejahre 2003 - 2012 eine erhöhte Häufigkeit für die Diagnosen Leukämien und Lymphome (ICD-10 C81 - C96) bei Männern festgestellt [1]. Der Landkreis Rotenburg bat das EKN mit Schreiben vom 03.09.2019 um eine Folgeauswertung. Für die Samtgemeinde Bothel sollte demnach untersucht werden, ob sich die Erhöhung von hämatologischen Krebsneuerkrankungen bei Männern in den Jahren 2013 - 2018 fortsetzt.

In der aktuellen Folgeauswertung zeigt sich, dass die Krebshäufigkeit der Diagnosejahre 2013 - 2018 in der SG Bothel für Leukämien und Lymphome bei Männern mit 21 beobachteten Fällen und 16,0 erwarteten Fällen nicht statistisch signifikant erhöht ist (SIR 1,31; 95%-KI 0,81 - 2,00; $p = 0,1341$). Als Vergleichsregion diente der Bezirk Lüneburg.

8 Literatur

- (1) Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Registerstelle (Hrsg.): Auswertungen des EKN zur Häufigkeit von Krebsneuerkrankungen in der Samtgemeinde Bothel. Oldenburg, September 2014
- (2) Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Registerstelle (Hrsg.): Krebs in Niedersachsen, Jahresbericht 2020. Oldenburg/Hannover, 2020
- (3) Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten [www.krebsdaten.de], Abrufdatum: 09.05.2022

9 Anhang

9.1 Epidemiologische Maßzahlen

Altersspezifische Raten

Die altersspezifischen 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 Rate

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 (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 - hier 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 Vertrauens- bzw. 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. Wenn das KI den Wert 1,00 nicht überdeckt, so kann die Hypothese, dass das wahre SIR 1 betrage, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von α verworfen werden. In diesem Bericht werden ausschließlich zweiseitige 95%-KI angegeben.

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 nicht erhöht bzw. das wahre SIR nicht erhöht ist, zu verwerfen.

9.2 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 verschenkt, 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 Wert⁴ berechnet, so dass die Wahrscheinlichkeit dafür, dass die Teststatistik größer als dieser kritische Wert ist, maximal der Irrtumswahr-

⁴ 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.

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.