



## Auswertung des EKN zur Häufigkeit von hämatologischen Krebsneuerkrankungen in der Samtgemeinde Steimbke und der Gemeinde Rodewald

Oldenburg, April 2016

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

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Hintergrund</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Strukturen des EKN</b>	<b>3</b>
2.1	Meldeverfahren des EKN	4
2.2	Verschlüsselung der Personendaten – Kontrollnummern und Chifftrate	4
<b>3</b>	<b>Methodik</b>	<b>5</b>
3.1	Untersuchungsgebiete und Vergleichsregion	5
3.2	Epidemiologische Maßzahlen	7
3.3	Hypothesen und Vorgehen	8
3.4	Berücksichtigung des multiplen Testens	9
3.5	Geschätzte Vollzähligkeit der erfassten Krebsneuerkrankungen im Bezirk Hannover und im Landkreis Nienburg/Weser	10
3.6	Ergänzende Auswertungen außerhalb der Hauptfragestellung	10
3.7	Fallvalidierung zur Qualitätssicherung	11
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>11</b>
4.1	Auswertung des Deutschen Kinderkrebsregisters zu hämatologischen Krebsneuerkrankungen von Kindern in der Samtgemeinde Steimbke und der Gemeinde Rodewald für den Diagnosezeitraum von 1987 – 2014	11
4.2	Häufigkeit von hämatologischen Krebsneuerkrankungen in der Samtgemeinde Steimbke und der Gemeinde Rodewald – Auswertung des EKN für den Diagnosezeitraum 2005 - 2013	12
<b>5</b>	<b>Ergänzende Auswertungen für die Gemeinde Rodewald: Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen</b>	<b>15</b>
5.1	Sensitivitätsanalyse	15
5.1.1	Diskussion der Verteilung der kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle	15
5.1.2	Wahl der Vergleichsregion	17
5.2.0	Beschreibung der drei kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle	19
5.2.1	Altersverteilung der hämatologischen Krebserkrankungen	19
5.2.3	Zeitliche Entwicklung der Neuerkrankungshäufigkeit	22
5.2.4	Diagnosespezifische Subgruppenanalyse	22
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>23</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>25</b>
<b>8</b>	<b>Literatur</b>	<b>26</b>
<b>9</b>	<b>Anhang - Erläuterungen zum Vorgehen bei einer statistischen Bewertung</b>	<b>27</b>

# Auswertung des EKN zur Häufigkeit von hämatologischen Krebsneuerkrankungen in der Samtgemeinde Steimbke und der Gemeinde Rodewald

## 1 Hintergrund

Diese Auswertung wurde auf Anfrage des Landkreises Nienburg/Weser vom 17. November 2015 durchgeführt. Das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen (EKN) wird darin um eine Untersuchung der Häufigkeit von hämatologischen Krebserkrankungen in der Samtgemeinde (SG) Steimbke gebeten. Außerdem wird um eine Schätzung für die Gemeinde Rodewald, einer Mitgliedsgemeinde der Samtgemeinde Steimbke, gebeten. Hintergrund ist eine Recherche des NDR-Magazins „Markt“, in der sich Hinweise auf Häufung von Leukämiefällen bei jungen Menschen in der Gemeinde Rodewald ergeben haben. Dadurch entstand ein Anfangsverdacht einer Häufung von hämatologischen Krebserkrankungen. Als mögliche Expositionsquelle wird in dem NDR-Beitrag Benzol diskutiert, welches im Rahmen der Erdölförderung auf den Betriebsplätzen der Erdölfirma BEB Erdgas und Erdöl GmbH & Co (Nachfolgeunternehmen ist ExxonMobil) in die Umwelt gelangt sein könnte.

Eine vom Landkreis Nienburg eingerichtete Arbeitsgruppe hat unter Einbindung des Niedersächsischen Ministeriums für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung, der kommunalen Gesundheitsbehörden, dem Samtgemeindebürgermeister der Samtgemeinde Steimbke, der Bürgermeisterin der Gemeinde Rodewald, dem ‚Gemeinnützigen Netzwerk für Umweltkranke e. V.‘, des Niedersächsischen Landesgesundheitsamtes (NLGA) und der Vertrauensstelle des EKN die Anfrage gemeinsam erarbeitet. Parallel dazu wurde das EKN darum gebeten, eine Anfrage an das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) zu stellen.

In der Anfrage wurden die zu betrachtenden Diagnosegruppen, der Untersuchungszeitraum und das Untersuchungsgebiet mit seiner Vergleichsregion festgelegt. Für die Samtgemeinde Steimbke und die Gemeinde Rodewald soll untersucht werden, ob für hämatologische Diagnosen (ICD-10 C81-C96) über den Zeitraum von 2005 bis 2013 im Vergleich zum ehemaligen Regierungsbezirk Hannover eine erhöhte Krebshäufigkeit vorliegt. Die Auswertungen wurden für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst erbeten. Die Ergebnisse der Auswertungen werden in diesem Bericht vorgestellt.

Parallel zu diesen Analysen ist beim Kinderkrebsregister angefragt worden. Dabei wurde eine signifikante Erhöhung für kindliche hämatologische Krebserkrankungen (Gruppe I der ICC-3 [1]) für die Gemeinde Rodewald beobachtet (s. Kapitel 4.1).

## 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 wur-

den die Bezirke<sup>1</sup> 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 Melderecht für ambulant und klinisch tätige Ärztinnen und Ärzte mit Patientenkontakt und mit Einwilligung der Betroffenen geregelt (Melderecht mit Einwilligung). Zusätzlich bestand in Niedersachsen für Ärztinnen und Ärzte, die keinen Patientenkontakt hatten, eine Meldepflicht (z. B. Pathologien, Zytologien). Die Angaben der Melder werden im EKN auf Plausibilität geprüft. Ein Abgleich der Wohnadressen der Patientinnen und Patienten mit aktuellen Meldeamtsdaten erfolgt in der Routine nicht. 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

---

<sup>1</sup> Die ehemaligen Regierungsbezirke Hannover, Braunschweig, Weser-Ems und Lüneburg; wurden 2005 aufgelöst.

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 der Patienten nicht auf Mitgliedsgemeindeebene zugeordnet werden.

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

### **3 Methodik**

Zur Auswertung kamen die dem EKN gemeldeten hämatologischen Krebsneuerkrankungsfälle der vollzählig erfassten Diagnosejahre 2005 – 2013 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 der Dezember 2015.

#### **3.1 Untersuchungsgebiete und Vergleichsregion**

Untersuchungsgebiete sind die Samtgemeinde Steimbke und die Gemeinde Rodewald. Die Samtgemeinde Steimbke liegt östlich der Kreisstadt Nienburg/Weser im Landkreis (LK) Nienburg/Weser, der zum ehemaligen Regierungsbezirk Hannover (im Weiteren ‚Bezirk Hannover‘ genannt) gehört. Die Samtgemeinde Steimbke umfasst die Mitgliedsgemeinden Rodewald, Steimbke, Linsburg und Stöckse (s. Abb. 1). Im Untersuchungszeitraum 2005 - 2013 wohnten durchschnittlich pro Jahr 3.719 Männer und 3.729 Frauen in der Samtgemeinde Steimbke. Die Bevölkerungszahlen der Gemeinde Rodewald umfassten im Durchschnitt 1.290 Männer und 1.337 Frauen (s. Tabelle 1).

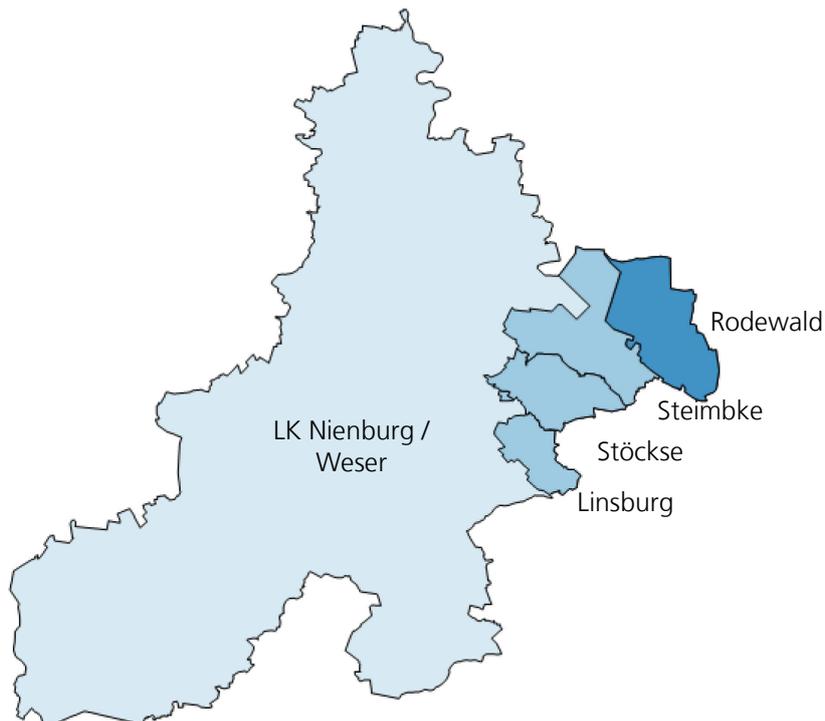


Abbildung 1: Landkreis Nienburg/Weser mit dem Untersuchungsgebiet der Samtgemeinde Steimbke mit den Mitgliedsgemeinden Rodewald, Steimbke, Stöckse und Linsburg

Vergleichsregion für diese Untersuchung ist der Bezirk Hannover, dessen altersspezifische Raten zur Berechnung der zu erwartenden Fallzahlen genutzt werden. Die durchschnittliche jährliche Bevölkerungszahl der Vergleichsregion Bezirk Hannover beläuft sich auf 1.044.302 Männer und 1.102.362 Frauen.

Tabelle 1: Bevölkerungszahlen des Bezirks Hannover, der SG Steimbke und der Gemeinde Rodewald

<b>Bevölkerung (2005-2013)</b> (gemittelt)	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer + Frauen</b>
Bezirk Hannover	1.044.302	1.102.362	2.146.664
Samtgemeinde Steimbke	3.719	3.729	7.448
Gemeinde Rodewald	1.290	1.337	2.627

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 Gemeinde Rodewald ist im EKN aus diesem Grund keine eigenständige Gebietseinheit, sondern wird zusammengefasst mit den Gemeinden Steimbke, Linsburg und Stöckse als Samtgemeinde Steimbke im EKN betrachtet (sog. Regionale Beobachtungseinheit ‚ReBe‘). Für einen Teil der Fälle (i.d.R. Erkrankungsfälle, für die ausschließlich Pathologiemeldungen nach GEKN vor 2013 vorliegen) ist aufgrund dieser rechtlichen Vorgabe keine räumliche Zuordnung unterhalb der

ReBe-Ebene möglich (hier 3 Fälle in der Samtgemeind Steimbke). Für diese Fälle wird eine Verhältnisschätzung innerhalb der ReBe vorgenommen).

Hierfür wird das Verhältnis der beobachteten Fallzahlen des Teilgebietes zur beobachteten Fallzahl der gesamten ReBe berechnet. Da bei der Angabe der beobachteten Fälle ganze Fallzahlen erwartet werden, erfolgt nach der Verhältnisschätzung eine Rundung auf ganzzahlige Werte (s. Kapitel 4.2).

Aufgrund der kleinräumig nicht eindeutig zuordenbaren Fälle wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Mit dieser wird - unter der Annahme eines „Worst case“- und „Best case“-Ansatzes die Verteilung der nicht zuordenbaren Fälle auf das Teilgebiet - die theoretisch maximal mögliche Spannweite der Ergebnisse beschrieben (s. Kapitel 5.1).

## **3.2 Epidemiologische Maßzahlen**

### **Altersspezifische Raten**

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

### **Altersstandardisierte Raten**

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

### **Erwartete Fallzahl**

Die erwartete Fallzahl gibt an, wie viele Krebsneuerkrankungsfälle in einer Region zu erwarten sind, wenn für die einzelnen Altersgruppen der Wohnbevölkerung dieser Region die altersspezifischen Krebsneuerkrankungsraten der Vergleichsregion herangezogen werden. Die erwartete Fallzahl für die jeweilige Region wird anhand der Vergleichsregion Bezirk Hannover 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 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. Dieser einseitige p-Wert dient der statistischen Induktion (vgl. Anhang).

### 3.3 Hypothesen und Vorgehen

Als statistische Nullhypothesen wurde formuliert:

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

*Hypothese 2: „Die Anzahl an hämatologischen Krebsneuerkrankungen für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst, ist in der **Gemeinde Rodewald** kleiner oder gleich der erwarteten Fallzahl“.*

Die Alternativhypothesen lauten:

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

*Alternativhypothese 2: „In der **Gemeinde Rodewald** treten mehr hämatologische Krebsneuerkrankungsfälle für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst auf, als zu erwarten wären“.*

Diese Fragestellungen sind einseitig formuliert.

Als Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit für die beiden Hypothesentests wird 5% vorgegeben (s. Kapitel 3.4).

Die Berechnungen wurden überwiegend mit der für Krebsregister spezifischen Auswertungssoftware CARESS durchgeführt. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mit der R-Routine Exact Poisson test<sup>2</sup>.

### 3.4 Berücksichtigung des multiplen Testens

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 Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit zu berücksichtigen, die angibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit über die Gesamtheit aller durchgeführten Vergleiche mindestens eine Hypothese irrtümlich abgelehnt wird. Soll das Niveau der Fehlerrate für alle durchgeführten Tests gelten, muss dieses für die Signifikanzbestimmung berücksichtigt werden.

Das hierfür verwendete Verfahren ist die Prozedur nach Bonferroni-Holm [3, 4]. Hierbei werden alle p-Werte der Größe nach sortiert und mit wachsenden Schwellenwerten verglichen. Die Prozedur beginnt mit der Region mit dem geringsten p-Wert im Einzelvergleich. Ist dieser p-Wert größer als die gewählte Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit dividiert durch die Anzahl der durchgeführten Einzelvergleiche, dann wird die Hypothese beibehalten und es werden keine weiteren Einzelvergleiche durchgeführt. Im anderen Fall wird die Hypothese verworfen und das Gebiet mit dem nächst höheren p-Wert wird

---

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

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 Samtgemeinde Steimbke bzw. Gemeinde Rodewald mehr hämatologische Krebserkrankungen beobachtet wurden als zu erwarten sind, werden die zwei Gebiete getrennt untersucht. Zur Einhaltung einer Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 5% ist daher zunächst der Test mit dem dazugehörigen niedrigeren p-Wert zu betrachten. Liegt dieser unter  $0,05/2 = 0,025$ , so ist dieses Testergebnis als statistisch signifikant einzustufen. Nur in diesem Fall würde auch der zweite Test bewertet: Läge dessen p-Wert dann unter  $0,05/1 = 0,05$  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.

### **3.5 Geschätzte Vollzähligkeit der erfassten Krebsneuerkrankungen im Bezirk Hannover und im Landkreis Nienburg/Weser**

Gemäß der geschätzten Inzidenz des Robert Koch-Instituts (RKI Nds. 2012) liegt der Erfassungsgrad von Krebsneuerkrankungen sowohl für den Bezirk Hannover als auch für den Landkreis Nienburg/Weser für die Diagnosejahre 2005 - 2013 für Krebs insgesamt (ICD-10 C00-C97 ohne C44<sup>3</sup>, ohne DCO-Fälle) bei über 95%. Eine Vollzähligkeit von mindestens 90% gilt bundesweit als wesentliche Voraussetzung für wissenschaftlich fundierte Aussagen zur Häufigkeit von Krebsneuerkrankungen. Da der Erfassungsgrad für den Landkreis Nienburg/Weser für die Jahre 2003 und 2004 unter 90% lag, wurden nur die Diagnosejahre 2005 bis 2013 in die Auswertung einbezogen.

### **3.6 Ergänzende Auswertungen außerhalb der Hauptfragestellung**

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.

Bei der explorativen Betrachtung von Subgruppen außerhalb der primären Fragestellung dürfen eventuell angegebene p-Werte nur rein deskriptiv verstanden werden. Ohne genauen Analyseplan mit vorheriger Festlegung der Gesamtzahl der durchzuführenden

---

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

Vergleiche kann keine für das Multiple Testen korrigierte Signifikanzschwelle bestimmt werden, um die Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit zu kontrollieren (s. Kapitel. 3.4).

In Kapitel 5 werden deskriptiv auch alters-, geschlechts- und diagnosespezifische Auswertungen vorgenommen sowie zeitliche Trends beschrieben. Alle dort angegebenen p-Werte sollten zurückhaltend interpretiert und nicht im Sinne einer schließenden Statistik aufgefasst werden.

### **3.7 Fallvalidierung zur Qualitätssicherung**

Routinemäßig werden die Angaben der Melder zu Wohnadressen nur auf Plausibilität geprüft - ein Abgleich der Wohnadressen der Patientinnen und Patienten mit aktuellen Meldeamtsdaten erfolgt nicht. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die dem EKN vorliegenden Informationen zu jedem Einzelfall der hämatologischen Krebsneuerkrankungen in der Samtgemeinde Steimbke 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 durchgeführten Validierungsschritte ergaben keine Hinweise auf Qualitätsdefizite. Drei Erkrankungsfälle konnten jedoch auch nach dieser Fallvalidierung keiner spezifischen Mitgliedsgemeinde innerhalb der Samtgemeinde Steimbke zugeordnet werden (s. Kapitel 3.1 und 4.2)

## **4 Ergebnisse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die zwei Untersuchungsgebiete dargestellt und statistisch bewertet. Zunächst erfolgt in Kapitel 4.1. eine Zusammenfassung der Ergebnisse des Deutschen Kinderkrebsregisters, in Kapitel 4.2 folgen die Ergebnisse des EKN.

### **4.1 Auswertung des Deutschen Kinderkrebsregisters zu hämatologischen Krebsneuerkrankungen von Kindern in der Samtgemeinde Steimbke und der Gemeinde Rodewald für den Diagnosezeitraum von 1987 – 2014<sup>4</sup>**

Die Arbeitsgruppe des Landkreises Nienburg hatte das EKN darum gebeten, eine Anfrage an das Deutsche Kinderkrebsregister über die Häufigkeit kindlicher hämatologischer Krebsneuerkrankungen zu stellen. Bereits im Dezember 2015 teilte das Deutsche Kinderkrebsregister aus Mainz seine Ergebnisse mit [5].

Untersucht wurden die kindlichen hämatologischen Krebserkrankungen (Gruppe I der ICC-3 [1]) sowohl für die Samtgemeinde Steimbke, wie auch für die Gemeinde Rodewald mit Datenstand November 2015.

Für die Altersgruppe der 0-14jährigen schätzt das DKKR in der gesamten Bundesrepublik die Vollständigkeit des Erfassungsgrad von Krebsneuerkrankungen seit 1987 auf über 95%.

Aufgrund der Seltenheit kindlicher Krebserkrankungen wird für die Untersuchung der maximal verfügbare Zeitraum von 1987 (ab hier ausreichend hohe Vollständigkeit) bis

---

<sup>4</sup> Dieses Kapitel ist mit Frau Cornelia Becker und Dr. Peter Kaatsch vom Deutschen Kinderkrebsregister inhaltlich abgestimmt worden

2014 zugrunde gelegt. Aus dem gleichen Grund wird als Vergleichsregion die gesamte Bundesrepublik herangezogen.

Zusätzlich ermöglicht die systematische Registrierung der 15-17jährigen seit 2009, die Auswertung von Leukämieerkrankungen dieser Gruppe zwischen 2009 und 2014.

Für den Zeitraum 1987 bis 2014 wären bei den unter 15jährigen in der Gemeinde Rodewald 0,6 Leukämiefälle zu erwarten gewesen, beobachtet wurden jedoch vier Fälle. Damit ist das SIR statistisch signifikant erhöht (SIR: 6,8; 95%-KI: 1,9- 17,4). In der Samtgemeinde Steimbke stehen 1,7 erwarteten sechs beobachtete Fälle gegenüber (SIR: 3.6; 95%-KI: 1,3-7,8), vier davon sind die in Rodewald beobachteten. Drei der vier Fälle in Rodewald traten zwischen 2004 und 2007 auf. Die zwei weiteren Fälle in der Samtgemeinde, die nicht in Rodewald aufgetreten sind, wurden ebenfalls in diesem Zeitraum diagnostiziert. Zwischen 1987 und den auffälligen Jahren 2004 - 2007 ist lediglich eine Leukämie aufgetreten; nach 2007 gab es keinen weiteren Erkrankungsfall in der Samtgemeinde Steimbke.

Bei den 15- bis 17jährigen, traten in Steimbke seit der systematischen Registrierung 2009 keine Leukämiediagnosen auf.

Somit ist für den Zeitraum 1987-2014 sowohl für die Gemeinde Rodewald, als auch für die Samtgemeinde Steimbke, eine statistisch signifikante Erhöhung kindlicher hämatologischer Krebserkrankungen (Gruppe I der ICC-3 [1]) bei Kindern (jünger als 15 Jahre) zu beobachten. Die Fälle konzentrieren sich dabei auf die Gemeinde Rodewald. Darüber hinaus ist eine zeitliche Häufung zu beobachten: Allein in den Jahren 2004 - 2007 erkrankten drei Kinder in der Gemeinde Rodewald und zwei weitere in der übrigen Samtgemeinde Steimbke.

#### **4.2 Häufigkeit von hämatologischen Krebsneuerkrankungen in der Samtgemeinde Steimbke und der Gemeinde Rodewald – Auswertung des EKN für den Diagnosezeitraum 2005 - 2013**

Für die Samtgemeinde Steimbke wurden in den Diagnosejahren 2005 - 2013 insgesamt 46 hämatologische Krebsneuerkrankungen (ICD-10 C81-C96) erfasst. Davon konnten 19 der Gemeinde Rodewald und 24 den restlichen Mitgliedsgemeinden Steimbke, Stöckse bzw. Linsburg (also der Samtgemeinde Steimbke ohne die Gemeinde Rodewald), zugeordnet werden. Drei Erkrankungsfälle (6,5% von 46 Fällen) beruhen ausschließlich auf Meldungen, für die im EKN nach der alten Fassung des GEKN keine kleinräumigen Wohnortangaben vorliegen.

**Tabelle 2** zeigt, dass entsprechend der Verhältnisschätzung der beobachteten Fälle einer dieser drei Fälle der Gemeinde Rodewald und zwei Fälle den restlichen Mitgliedsgemeinden der Samtgemeinde Steimbke zugeordnet wurden (nach Rundung).

Tabelle 2: Verteilung der beobachteten Fälle auf die Gemeinde Rodewald und die restlichen Mitgliedsgemeinden der SG Steimbke, Verhältnisschätzung der Fälle ohne kleinräumige Zuordnung (Diagnosejahre 2005 - 2013, alle Altersklassen, Männer und Frauen gesamt, ICD-10 C81-C96)

Fallmeldungen	Fälle mit kleinräumiger Zuordnung	Verhältnisschätzung der Fälle ohne kleinräumige Zuordnung	Gesamte Fallzahl für diese Auswertung
Gemeinde Rodewald	19	1 (1,33 ungerundet)	20
SG Steimbke ohne die Gemeinde Rodewald	24	2 (1,67 ungerundet)	26
<b>SG Steimbke</b>	<b>43</b>	<b>3 (6,5%)</b>	<b>46</b>

Die folgenden Untersuchungen gehen von einer Verteilung von 20 Fällen in der Gemeinde Rodewald und 26 Fällen in der Samtgemeinde Steimbke ohne die Gemeinde Rodewald aus. Zu weiteren Verteilungsannahmen (Sensitivitätsanalyse) s. Kapitel 5.1.1.

In **Tabelle 3** wird die beobachtete Anzahl an Neuerkrankungen mit der erwarteten Anzahl - für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst - verglichen.

Tabelle 3: Häufigkeit von hämatologischen Krebsneuerkrankungsfällen in der SG Steimbke und der Gemeinde Rodewald in den Diagnosejahren 2005 - 2013 (inklusive DCO-Fällen, Vergleichsregion Bezirk Hannover, EKN-Stand Dezember 2015)

Gebiete	Neuerkrankungen beobachtet	Neuerkrankungen erwartet	SIR (beobachtet/erwartet)	95% Konfidenz-Intervall des SIR (zweiseitig)	p-Wert (einseitig)
SG Steimbke	46	36,2	1,27	0,93 - 1,69	0,0661
Gemeinde Rodewald	20*	12,7	1,57	0,96 - 2,43	0,0358

\*Beobachtete Fälle inkl. einem geschätzten Fall

Für die beiden Gebiete wurden mehr hämatologische Krebsneuerkrankungen beobachtet als erwartet (SIR >1). In dem untersuchten 9-Jahres-Zeitraum 2005 - 2013 wurden für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst in der Samtgemeinde Steimbke inklusive der Gemeinde Rodewald 46 hämatologische Krebsneuerkrankungen beobachtet bei 36,2 erwarteten Fällen (SIR 1,27; p = 0,0661). In der Gemeinde Rodewald wurden 20 hämatologische Krebsneuerkrankungen beobachtet bei 12,7 erwarteten Fällen (SIR 1,57; p = 0,0358). Diese Erhöhung um 57 % entspricht 7,3 Übererkrankungsfällen, d.h. Fällen, die mehr beobachtet wurden, als in diesem Zeitraum zu erwarten waren.

Für Aussagen zur Signifikanz wird - wie in Kapitel 3.4 ausgeführt - die Gesamttirrtumswahrscheinlichkeit kontrolliert. Der niedrigere p-Wert für die Gemeinde Rodewald liegt mit 0,0358 über der nach der Bonferroni-Holm-Korrektur berechneten Signifikanzschwelle von 0,025. Die Nullhypothese muss daher für die Gemeinde Rodewald – wie auch für die Samtgemeinde Steimbke - beibehalten werden, d.h. die Erhöhung der beobachteten Anzahl an hämatologischen Krebsneuerkrankungen für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst ist für den Zeitraum 2005 - 2013 unter Berücksichtigung der Gesamttirrtumswahrscheinlichkeit von 5% statistisch nicht signifikant.

Nach der Fragestellung und dem Auswertungsplan ist das Ergebnis für die Gemeinde Rodewald zwar nicht statistisch signifikant, aber aufgrund

- der Instabilität der Daten (sowohl bezüglich der Annahmen zur Verteilung der drei kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle als auch bzgl. der Wahl der Vergleichsregion, s. Kapitel. 5.1),
- der Grenzwertigkeit des p-Wertes an der vorgegebenen Signifikanzschwelle<sup>5</sup>
- und den Ergebnissen des Kinderkrebsregisters, die in der Gemeinde Rodewald bereits eine signifikante Häufung von hämatologischen Krebserkrankungen bei Kindern (unter 15 Jahren) belegen (s. Kapitel. 4.1)

wurden für die Gemeinde Rodewald weitere Subgruppenanalysen durchgeführt.

Bei der Einschätzung der Relevanz der beobachteten Erhöhung sollte der grenzwertig niedrige p-Wert nur zusammen mit den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse (s. Kapitel. 5.1) zu einer Gesamtbeurteilung führen.

Die Erhöhung in der Samtgemeinde Steimbke beruht hauptsächlich auf der erhöhten Neuerkrankungszahl in der Gemeinde Rodewald. In den zusammengefassten restlichen Mitgliedsgemeinden Steimbke, Stöckse und Linsburg entsprechen die beobachteten Erkrankungszahlen in etwa den Erwartungswerten: bei 26 beobachteten Erkrankungsfällen wären 23,5 zu erwarten gewesen. Die Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen beschränken sich daher ausschließlich auf die Gemeinde Rodewald.

---

<sup>5</sup> p-Werte zwischen 0,05 und 0,1 werden in epidemiologischen Studien häufig als „grenzwertig signifikant“ bezeichnet. In dieser Untersuchung mit einer Signifikanzschwelle nach Bonferroni-Holm von 0,025 werden p-Werte kleiner als der 2-fache Schwellenwert als „grenzwertig signifikant“ bezeichnet, also p-Werte zwischen 0,025 und 0,05 (s. Anhang).

## 5 Ergänzende Auswertungen für die Gemeinde Rodewald: Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen

### 5.1 Sensitivitätsanalyse

Mit den 20 Fällen, die in dieser Auswertung für die Gemeinde Rodewald berücksichtigt wurden, wird eine Erhöhung von hämatologischen Krebsneuerkrankungen (SIR 1,57) beschrieben, deren p-Wert mit  $p = 0,0358$  nur knapp oberhalb der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,025 liegt. Die Fallzahl liegt also nur knapp unterhalb des sogenannten „kritischen Wertes“, ab dem von einer signifikanten Erhöhung zu sprechen wäre. Es kann daher auch von einem „grenzwertig signifikanten“ Ergebnis gesprochen werden.

Gerade bei derartigen Ergebnissen sind die den Auswertungen zu Grunde gelegten Annahmen näher zu diskutieren, um zu klären, wie stabil das Ergebnis ist. D.h.: Hängt das Ergebnis wesentlich von einer oder mehreren Annahmen bzw. Festsetzungen ab, die vor der Auswertung/Untersuchung festgelegt wurden? (Sensitivitätsanalyse).

Zwei Annahmen haben in dieser Untersuchung besonderen Einfluss auf das Ergebnis:

- die Annahmen zur Verteilung der drei innerhalb der Samtgemeinde Steimbke kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle (beeinflusst unmittelbar die Anzahl der „beobachteten Fälle“),
- die Wahl der Vergleichsregion (beeinflusst die Anzahl der „erwarteten Fälle“).

#### 5.1.1 Diskussion der Verteilung der kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle

Die Aussagekraft der Untersuchung ist dadurch eingeschränkt, dass drei der in der Samtgemeinde Steimbke beobachteten Fälle nicht kleinräumig zuzuordnen sind. Mittels Verhältnisschätzung ist von diesen drei Fällen ein Fall der Gemeinde Rodewald zugeschrieben worden (s. Kapitel 4.2).

Bei einer Sensitivitätsanalyse werden verschiedene Verteilungsannahmen (u.a. ein ‚Worst case‘- und ‚Best case‘-Szenario) getroffen und ihre Auswirkung auf das Ergebnis beschrieben. Schon die Annahme, dass von den drei kleinräumig nicht zuordenbaren Fällen nicht einer sondern zwei in der Gemeinde Rodewald wohnen, würde dazu führen, dass die Erhöhung in der Gemeinde Rodewald unter Berücksichtigung der Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit als signifikant einzustufen wäre (d.h. es würden 21 beobachtete Fälle für die Gemeinde Rodewald angenommen werden;  $p = 0,0206$ ). Dies gilt natürlich umso mehr, wenn als ‚Worst case‘-Szenario alle drei kleinräumig nicht zuordenbare Fälle in der Gemeinde Rodewald beheimatet wären ( $p=0,0114$ ).

In dem gegenteiligen Szenario, bei dem angenommen wird, dass alle drei kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle außerhalb der Gemeinde Rodewald wohnen (‚Best case‘-Szenario) – würde die Gemeinde Rodewald ein unauffälliges Ergebnis ausweisen (19 beobachtete Fälle, SIR 1,49;  $p = 0,0597$ ). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 4** dargestellt. Entsprechend würden in diesem Szenario in den restlichen Mitgliedsgemeinden der Samtgemeinde Steimbke (ohne die Gemeinde Rodewald) 27 Fälle beobachtet werden bei 23,5 erwarteten Fällen. Mit einem SIR von 1,15 und einem p-Wert von 0,2617 blie-

ben die restlichen Mitgliedsgemeinden der Samtgemeinde Steimbke in diesem Szenario weiterhin unauffällig.

*Tabelle 4: „Worst case“- und „Best case“-Szenarien zur Häufigkeit von hämatologischen Krebserkrankungsfällen in der Gemeinde Rodewald: alle Altersklassen (0-85+ Jahre); Vergleichsregion Bezirk Hannover*

Vergleichsregion Bezirk Hannover	Alle Altersklassen (0-85+ Jahre)		
	Neuerkrankungen beobachtet	Neuerkrankungen erwartet	p-Wert (einseitig)
Beobachtet*	20	12,7	0,0358
"Worst case" **	22	12,7	0,0114
"Best case" ***	19	12,7	0,0597

\*Beobachtete Fälle inkl. einem geschätzten Fall (s. Kapitel 4.2)

\*\*Annahme: alle kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle wohnen in der Gemeinde Rodewald

\*\*\*Annahme: alle kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle wohnen außerhalb der Gemeinde Rodewald

Darüber hinaus lässt sich ein über alle Szenarien der Verteilung der drei Fälle zusammenfassender p-Wert ableiten: Man nimmt an, dass die drei nicht-zuordenbaren Fälle zufällig auf Rodewald bzw. die übrige Samtgemeinde Steimbke verteilt werden. Die Wahrscheinlichkeit für die Gemeinde Rodewald betrage die Rate der für Rodewald sicher kleinräumig zugeordneten Fälle zu allen sicher kleinräumig zuordenbaren Fällen, i.e. (**Tabelle 2**):  $19 / 43 = 0,44$ . Damit folgt die Verteilung der drei nicht zuordenbaren Fälle auf Rodewald einer Binomialverteilung mit den Parametern  $n = 3$  und  $p = 0,44$ . **Tabelle 5** zeigt die vier verschiedene Szenarien, wie drei nicht zuordenbare Fälle verteilt werden können (auf Rodewald:  $k = 0, 1, 2, 3$ ). Es lässt sich die jeweilige Wahrscheinlichkeit „r“ eines Szenarios ausrechnen und damit über die Summe der Produkte dieser Wahrscheinlichkeiten mit den vorherigen p-Werten auch ein zusammenfassender p-Wert.

Tabelle 5: Verteilungsannahmen, p-Wert und Wahrscheinlichkeit der angenommenen Fallzahl für die drei innerhalb der SG Steimbke kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle (Diagnosejahre 2005 - 2013, inklusive DCO-Fälle; Vergleichsregion Bezirk Hannover)

Angenommenen Fallzahl für Rodewald	Dazugehörige p-Werte für Gesamtinzidenz: p	Wahrscheinlichkeit für diese Fallzahl: r	p*r
<b>k = 0</b>	0,0597	0,1756	0,0105
<b>k = 1</b>	0,0358	0,4140	0,0148
<b>k = 2</b>	0,0206	0,3252	0,0067
<b>k = 3</b>	0,0114	0,0852	0,0010
<b>Gesamtergebnis</b>			<b>0,0330</b>

Danach ergibt sich ein zusammengefasster p-Wert von 0,0330, der aber über dem Wert 0,025 verbleibt. Insofern ergibt sich aus dieser wahrscheinlichkeitstheoretischen Ableitung des p-Wertes, die eine Zufallsverteilung der drei Fälle auf die einzelnen Gemeinden berücksichtigt, ebenfalls kein signifikantes Ergebnis.

Die Szenarien k=2 und k=3 mit ihren p-Werten < 0,025 belegen jedoch, dass die Verteilung dieser drei Fälle allein für die rein statistische Signifikanzaussage entscheidend ist.

### 5.1.2 Wahl der Vergleichsregion

Als Vergleichsregion wurde in der Anfrage an das EKN der Bezirk Hannover festgelegt. Die altersstandardisierte Rate hämatologischer Krebserkrankungen ist in Niedersachsen höher als im Bundesdurchschnitt (Niedersachsen 33,6 je 100.000 Einwohner, Deutschland 30,9 je 100.000 Einwohner) und liegt im Bezirk Hannover noch einmal höher (35,3 je 100.000 Einwohner). 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 Erkrankungs-raten. Aus fachlicher Sicht wäre ein Vergleich mit Niedersachsen insgesamt alternativ zur gewählten Vergleichsregion ebenfalls begründbar gewesen.

Bei einem Vergleich mit Niedersachsen insgesamt würde man weniger hämatologische Krebserkrankungen in der Samtgemeinde Steimbke wie auch in Rodewald erwarten. Damit steigt das SIR, welches die beobachteten zu den erwarteten Fällen in Beziehung setzt, und entsprechend fallen die zu dem Test dazu gehörigen p-Werte geringer aus. Für die Gemeinde Rodewald bedeutet dies konkret, dass nur 12,2 Fälle erwartet werden würden. Bei 20 aufgetretenen Fällen (alle Altersgruppen) läge das SIR bei 1,64 und der p-Wert beträgt  $p = 0,0242$ . Insofern liegt letzterer unterhalb von 0,025, so dass das Er-

gebnis (unter Berücksichtigung der Gesamttirrtumswahrscheinlichkeit von 5%) als signifikant einzustufen wäre.

Diese Sensitivitätsanalyse zeigt, dass aufgrund der grenzwertigen Signifikanz des Ergebnisses auch die Wahl der Vergleichsregion allein entscheidend ist für eine Aussage zur statistischen Signifikanz.

Wird die Sensitivitätsanalyse der Verteilungsannahme der drei kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle mit der Vergleichsregion Niedersachsen insgesamt kombiniert, so ergibt sich für das ‚Worst case‘-Szenario ein p-Wert von  $p=0,0071$  ( $k=3$ , 22 beobachtete Fälle, SIR 1,81) und für das ‚Best case‘-Szenario ein p-Wert von  $p=0,0420$  ( $k=0$ , 19 beobachtete Fälle, SIR 1,56). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 6** dargestellt.

*Tabelle 6: „Worst case“- und „Best case“-Szenarien zur Häufigkeit von hämatologischen Krebserkrankungsfällen in der Gemeinde Rodewald: alle Altersklassen (0-85+ Jahre); Vergleichsregion Niedersachsen insgesamt*

Vergleichsregion Niedersachsen	Alle Altersklassen (0-85+ Jahre)		
	Neuerkrankungen beobachtet	Neuerkrankungen erwartet	p-Wert (einseitig)
Beobachtet*	20	12,2	0,0242
"Worst case" **	22	12,2	0,0071
"Best case" ***	19	12,2	0,0420

\*Beobachtete Fälle inkl. einem geschätzten Fall (s. Kapitel 4.2)

\*\*Annahme: alle kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle wohnen in der Gemeinde Rodewald

\*\*\*Annahme: alle kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle wohnen außerhalb der Gemeinde Rodewald

## 5.2 Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse von weiterführenden deskriptiven Analysen für die hämatologischen Krebsneuerkrankungen der Gemeinde Rodewald werden im Folgenden dargestellt. Dazu gehören alters-, geschlechts- und diagnosespezifische Auswertungen sowie eine Auswertung zum zeitlichen Auftreten der Fälle. Für die Gemeinde Rodewald 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 wurden, als zu erwarten waren („Übererkrankungsfälle“).

Da entsprechend dem Ergebnis der Verhältnisschätzung einer der drei kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle aus der Gemeinde Rodewald stammen dürfte, wird in der Gesamtsumme der Beobachtungs- und der Übererkrankungsfälle dieser zusätzliche Fall hinzuaddiert.

## 5.2.0 Beschreibung der drei kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle

Um einschätzen zu können, zu welcher Subgruppe dieser zusätzliche Fall gehören könnte, werden die Ausprägungen der drei hämatologischen Fälle, die kleinräumig nicht zuordenbar sind, vorweg in der **Tabelle 7** beschrieben.

*Tabelle 7: Spezifische Angaben zu den drei kleinräumig nicht zuordenbaren hämatologischen Krebserkrankungen in der SG Steimbke*

<b>Merkmale der drei kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle in der SG Steimbke</b>		<b>Anzahl der Fälle</b>
Altersgruppe	45-59 Jahre	2
	60-74 Jahre	1
Geschlecht	Männer	1
	Frauen	2
Diagnosejahre	2009-2010	2
	2011-2013	1
Diagnosegruppe	Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C86)	2
	Leukämien (C91-C95)	1

## 5.2.1 Altersverteilung der hämatologischen Krebserkrankungen

Das Deutsche Kinderkrebsregister hat mit seiner Auswertung den Anfangsverdacht einer zeitlich-räumlichen Häufung – zumindest für kindliche hämatologische Erkrankungen – bereits bestätigt. Eine zusammengefasste Betrachtung des Altersbereiches ab 15 Jahren war in dieser Auswertung keine primäre Fragestellung. Nach dem vorliegenden Ergebnis der Untersuchung des Deutschen Kinderkrebsregisters stellt sich jedoch die Frage, ob unter Ausschluss der Fälle kindlicher Krebserkrankungen eine Erhöhung vorliegt. Als ergänzende deskriptive Auswertung wird deshalb die Erkrankungshäufigkeit in der Gemeinde Rodewald für den zusammengefassten Altersbereich ab 15 Jahren noch einmal gesondert - einschließlich einer Sensitivitätsanalyse - ausgewiesen.

Die für die Gemeinde Rodewald beobachtete Altersverteilung der im Zeitraum 2005 - 2013 an einer bösartigen hämatologischen Neubildung erkrankten Personen wird in **Tabelle 8** dargestellt. Angegeben ist jeweils das dem EKN gemeldete Alter der Erkrankten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Aufgrund der geringen Fallzahlen in einzelnen Altersgruppen werden die Fälle aus Datenschutzgründen für die Altersgruppen 0-14 Jahre, 15-44 Jahre, 45-59 Jahre, 60-74 Jahre und 75+ Jahre zusammengefasst ausgewiesen. Es wird deutlich, dass die Übererkrankung vor allem bei den 0-14-jährigen und den 45-59-jährigen Menschen zu beobachten ist. Bei den Kindern (0-14 Jahre) wurden 2 hämatologische Erkrankungen (C81-C96) beobachtet bei 0,3 erwarteten Neuerkrankungsfällen. In der Gruppe der 45-59-Jährigen wurden 7 Fälle beobachtet bei 2,1 erwarteten Fällen. Zwei der drei kleinräumig nicht auf die Mitgliedsgemeinden zuordenbaren Fälle gehören ebenfalls zu dieser Altersklasse.

Tabelle 8: Altersspezifische Analyse der hämatologischen Krebserkrankungen (ICD-10 C81-C96) in der Gemeinde Rodewald - beobachtete und erwartete Neuerkrankungsfälle sowie deren Differenz (Diagnosejahre 2005 - 2013, Männer und Frauen gesamt; Vergleichsregion Bezirk Hannover)

<b>Gemeinde Rodewald</b>	<b>Neuerkrankungen beobachtet (a)</b>	<b>Neuerkrankungen erwartet (b)</b>	<b>Übererkrankungsfälle (a-b)</b>
<b>Altersklasse</b>			
0-14 Jahre	2	0,3	1,7
15-44 Jahre	0	1,0	-1,0
45-59 Jahre	7	2,1	4,9
60-74 Jahre	3	3,8	-0,8
75 + Jahre	7	5,6	1,4
<b>Gesamt</b>	<b>19 + 1*</b>	<b>12,7</b>	<b>6,3 + 1*</b>

\*+1 = der geschätzte kleinräumig nicht zuordenbare Fall

Somit wären für den Altersbereich ab 15 Jahren 18 Fälle beobachtet worden, bei einem Erwartungswert von 12,5 Fällen ergibt dies ein SIR von 1,44 ( $p = 0,0823$ ). Die Erhöhung bei den Erwachsenen ist insofern statistisch betrachtet weniger ausgeprägt als über alle Altersgruppen zusammen betrachtet. In **Tabelle 9** sind ergänzend das ‚Worst-case‘-Szenario (20 beobachtete Fälle; SIR 1,61;  $p=0,0298$ ) und das ‚Best-case‘-Szenario (17 beobachtete Fälle; SIR 1,36;  $p = 0,1282$ ) beschrieben.

Tabelle 9: „Worst case“- und „Best case“-Szenarien zur Häufigkeit von hämatologischen Krebserkrankungsfällen in der Gemeinde Rodewald:  
Altersbereich ab 15 Jahren; Vergleichsregion Bezirk Hannover

Vergleichsregion Bezirk Hannover	Altersbereich ab 15 Jahre		
	Neuerkrankungen beobachtet	Neuerkrankungen erwartet	p-Wert (einseitig)
Beobachtet*	18	12,5	0,0823
"Worst case" **	20	12,5	0,0298
"Best case" ***	17	12,5	0,1282

\*Beobachtete Fälle inkl. einem geschätzten Fall (s. Kapitel 4.2)

\*\*Annahme: alle kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle wohnen in der Gemeinde Rodewald

\*\*\*Annahme: alle kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle wohnen außerhalb der Gemeinde Rodewald

Bei Änderung der Vergleichsregion von Bezirk Hannover auf Niedersachsen insgesamt würde für den Altersbereich ab 15 Jahren der Erwartungswert auf 11,9 Neuerkrankungen sinken, was bei 18 beobachteten Fällen einem SIR von 1,51 und einem p-Wert von 0,0603 entspräche.

## 5.2.2 Geschlechterverteilung der hämatologischen Krebserkrankungen

Aus **Tabelle 10** geht hervor, wie sich die Erkrankungsfälle in der Gemeinde Rodewald auf die Geschlechter verteilen. Für den Zeitraum 2005 – 2013 wurden für Männer 7 hämatologische Krebsneuerkrankungen (ICD-10 C81 - C96) beobachtet bei 6,4 erwarteten Fällen. Für Frauen wurden 10 Neuerkrankungen beobachtet bei 6,0 erwarteten Fällen. In der Gesamtsumme wird ein kleinräumig nicht zuordenbarer Fall hinzuaddiert.

Tabelle 10: Geschlechtsspezifische Analyse der hämatologischen Krebserkrankungen (ICD-10 C81-C96) in der Gemeinde Rodewald - beobachtete und erwartete Neuerkrankungsfälle sowie deren Differenz (Diagnosejahre 2005 - 2013, Vergleichsregion Bezirk Hannover)

Gemeinde Rodewald	Geschlecht	Neuerkrankungen beobachtet (a)	Neuerkrankungen erwartet (b)	Übererkrankungsfälle (a-b)
Altersklasse				
0-14 Jahre	nicht differenziert	2	0,3	1,7
ab 15 Jahre	Frauen	10	6,0	4,0
ab 15 Jahre	Männer	7	6,4	0,6
<b>Gesamt</b>		<b>19 + 1*</b>	<b>12,7</b>	<b>6,3 + 1*</b>

\*+1 = der geschätzte kleinräumig nicht zuordenbare Fall

### 5.2.3 Zeitliche Entwicklung der Neuerkrankungshäufigkeit

Aus der **Tabelle 11** geht hervor, wie sich die in der Gemeinde Rodewald beobachteten hämatologischen Krebsneuerkrankungen über die Zeit verteilen. Die Werte schwanken zwischen 0 und 3 Erkrankungsfällen pro Jahr, durchschnittlich sind es 2,2 Fälle pro Jahr. Aufgrund der kleinen Fallzahlen werden bei den Erkrankten ab 15 Jahren die Angaben über zwei bzw. drei Jahre zusammengefasst, bei den Kindern (0-14 Jahre) findet keine Differenzierung nach Diagnosejahren statt. In der Gesamtsumme wird der kleinräumig nicht zuordenbare Fall hinzuaddiert.

*Tabelle 11: Zeitliches Auftreten der hämatologischen Krebserkrankungen (ICD-10 C81-C96) in der Gemeinde Rodewald - beobachtete und erwartete Neuerkrankungsfälle sowie deren Differenz (Männer und Frauen gesamt; Vergleichsregion Bezirk Hannover)*

<b>Gemeinde Rodewald</b>	<b>Diagnosejahre</b>	<b>Neuerkrankungen beobachtet (a)</b>	<b>Neuerkrankungen erwartet(b)</b>	<b>Übererkrankungsfälle (a-b)</b>
0-14 Jahre	2005-2013	2	0,3	1,7
ab 15 Jahre	2005-2006	5	2,7	2,3
ab 15 Jahre	2007-2008	4	2,8	1,2
ab 15 Jahre	2009-2010	3	2,8	0,2
ab 15 Jahre	2011-2013	5	4,1	0,9
<b>Gesamt</b>	<b>2005-2013</b>	<b>19 + 1*</b>	<b>12,7</b>	<b>6,3 + 1*</b>

\*+1 = der geschätzte kleinräumig nicht zuordenbare Fall

In der Vierjahresspanne 2005 - 2008 wurden 3,5 Übererkrankungsfälle beobachtet gegenüber 1,1 Übererkrankungsfälle in der Fünfjahresspanne 2009 – 2013. Allerdings traten alle drei kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle zwischen 2009 und 2013 auf (**vgl. Tabelle 7**). Insofern ergibt sich eine leichte Häufung in der ersten Vierjahresspanne, ohne dass von einer belastbaren Häufung oder einem Trend innerhalb der gesamten Neunjahresspanne gesprochen werden kann.

### 5.2.4 Diagnosespezifische Subgruppenanalyse

**Tabelle 12** zeigt die beobachteten und erwarteten Neuerkrankungsfälle für die spezifischen hämatologischen Krebserkrankungen und die absolute Differenz zwischen beiden Zahlen für den untersuchten Zeitraum. Mit Ausnahme der 0-14-jährigen Kinder, deren beobachtete 2 Fälle bei 0,3 erwarteten Fällen nicht weiter diagnosespezifisch differenziert wurden, ist die Tabelle absteigend sortiert nach der Höhe der Differenz, d. h. an erster Stelle steht die Diagnose, mit der höchsten Abweichung zwischen beobachteten und erwarteten Fällen.

Das Multiple Myelom (C90) weist mit 4,8 zusätzlichen Fällen (7 beobachtete bei 2,2 erwarteten Neuerkrankungsfällen) die deutlichste Erhöhung auf. Von den 7 beobachteten

Erkrankungen sind 5 bei Frauen und 2 bei Männern aufgetreten. Leukämien (C91-C95), Non-Hodgkin Lymphome (C82-C86) und die restlichen Diagnosen (C81, C88, C96) liegen für Erkrankte ab 15 Jahren im Bereich der erwarteten Werte

*Tabelle 12: Diagnosespezifische Analyse der hämatologischen Krebserkrankungen (ICD-10 C81-C96) in der Gemeinde Rodewald - beobachtete und erwartete Neuerkrankungsfälle sowie deren Differenz (Diagnosejahre 2005 - 2013, Männer und Frauen gesamt; Vergleichsregion Bezirk Hannover)*

<b>Gemeinde Rodewald</b>	<b>Diagnosegruppe</b>	<b>ICD-10 Code</b>	<b>Neuerkrankungen beobachtet (a)</b>	<b>Neuerkrankungen erwartet (b)</b>	<b>Übererkrankungsfälle (a-b)</b>
<b>Altersklasse</b>					
0-14 Jahre	Leukämien + Lymphome	C81-C96	2	0,3	1,7
ab 15 Jahre	Multipl. Myelom	C90	7	2,2	4,8
ab 15 Jahre	Leukämien	C91-C95	5	4,4	0,6
ab 15 Jahre	Non-Hodgkin-Lymphome	C82-C86	5	5,0	0,0
ab 15 Jahre	Restliche Diagnosen	C81, C88, C96	0	0,8	-0,8
<b>Gesamt</b>		<b>C81-C96</b>	<b>19 + 1*</b>	<b>12,7</b>	<b>6,3 + 1*</b>

\*+1 = der geschätzte kleinräumig nicht zuordenbare Fall

In der Gesamtsumme wird ein kleinräumig nicht zuordenbarer Fall hinzuaddiert, wobei zu berücksichtigen ist, dass bei keinem der drei kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle ein Multipl. Myelom vorliegt (s. Tabelle 7).

## 6 Diskussion

In der Samtgemeinde Steimbke wurden 46 Fälle beobachtet bei 36,2 erwarteten Neuerkrankungen (ICD-10 C81-C96, alle Altersgruppen). Bei einem SIR von 1,27 ergibt sich ein statistisch nicht signifikanter p-Wert von  $p=0,0661$ . Die Erhöhung in der Samtgemeinde Steimbke beruht hauptsächlich auf der erhöhten Neuerkrankungszahl in der Gemeinde Rodewald.

In den restlichen Mitgliedsgemeinden Steimbke, Stöckse und Linsburg entsprechen die beobachteten Erkrankungszahlen in etwa den Erwartungswerten: bei 26 beobachteten Erkrankungsfällen wären 23,5 zu erwarten gewesen. Die weiteren Untersuchungen und Aussagen konzentrieren sich daher auf die Gemeinde Rodewald.

In der Gemeinde Rodewald traten mit 20 beobachteten Fällen (ICD-10 C81-C96, alle Altersgruppen) mehr hämatologische Neuerkrankungsfälle auf, als erwartet wurden (erwartet: 12,7 Fälle; SIR 1,57,  $p = 0,0358$ , Vergleichsregion Bezirk Hannover). Diese Erhöhung ist zwar gemäß vorher festgelegter Fragestellung und Auswertungsstrategie als nicht statistisch signifikant einzustufen, unterschreitet aber die Fallzahl ab der von einer statistisch signifikanten Erhöhung gesprochen werden kann, nur um einen Fall.

Gerade bei grenzwertig statistisch signifikanten Ergebnissen sind die zu Grunde gelegten Annahmen zu diskutieren, um die Stabilität der Aussagen dieser Studie zu prüfen. In den Kapiteln 5.1.1 und 5.1.2 wurde aufgezeigt, dass in dieser Untersuchung sowohl andere Annahmen zur Verteilung der drei kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle als auch die Wahl der Vergleichsregion die Hauptaussage ändern würden, ob die Erhöhung in Rodewald als statistisch signifikant einzustufen ist oder nicht.

Werden nicht ein sondern zwei der drei kleinräumig nicht zuordenbaren Fälle der Gemeinde Rodewald zugeordnet, läge der p-Wert mit  $p=0,0206$  unterhalb der Signifikanzschwelle von 0,025. Gleiches gilt bei Wahl der Vergleichsregion Niedersachsen (12,2 Fälle erwartet; SIR = 1,64;  $p = 0,0242$ ).

Die Anfrage des Landkreises Nienburg / Weser bezog sich sowohl auf die Samtgemeinde Steimbke als auch auf deren Mitgliedsgemeinde Rodewald.

Der bei einer parallelen Untersuchung der Gemeinde Rodewald und der Samtgemeinde Steimbke ist zur Einhaltung einer Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 5 % für das multiple Testen eine Korrektur der Signifikanzschwelle erforderlich. Damit ist für die vorliegende Fragestellung nach dem Verfahren von Bonferroni-Holm ein p-Wert unterhalb von 0,025 als signifikant einzustufen.

Bei Betrachtung der Gemeinde Rodewald unter Ausschluss der kindlichen Neuerkrankungen (Zusammenfassung des Altersbereichs ab 15 Jahren) waren 18 Fälle beobachtet und 12,5 erwartet worden (SIR 1,44;  $p = 0,0823$ ).

Bei der Analyse der Altersgruppen zeigte sich, dass insbesondere in der Altersklasse 45-59 Jahre mehr Fälle beobachtet wurden, als zu erwarten waren (7-8 Fälle beobachtet, 2,1 erwartet).

Die Differenzierung nach Diagnosegruppen zeigte, dass bei den Erkrankten ab 15 Jahren insbesondere mehr Erkrankungsfälle an Multiplem Myelom (ICD-10 C90) beobachtet wurden als erwartet (7 Fälle beobachtet, 2,2 erwartet). Diese Diagnose war auch bei den Auswertungen des EKN zu fraglichen Krebshäufungen in der Samtgemeinde Bothel und der Stadt Rotenburg auffällig [6, 7]. Andererseits waren z.B. in der Samtgemeinde Bothel insbesondere Männer betroffen, während in der Gemeinde Rodewald vor allem Frauen betroffen sind. Ob eine Häufung des Multiplen Myeloms in diesen unterschiedlichen Untersuchungen zufällig ist, oder ob ein Zusammenhang besteht, lässt sich mit den vorliegenden Routinedaten nicht klären.

Auch wenn die Erhöhung in der Gemeinde Rodewald nach Fragestellung und Auswertungsplan nicht als statistisch signifikant einzustufen ist, sieht das EKN Hinweise auf ein räumlich-zeitliches Cluster und unterstützt damit die bereits angelaufenen Schritte für eine vertiefende Evaluation. Gründe dafür sind:

- Das bereits vorliegende Ergebnis des Kinderkrebsregisters mit der Bestätigung eines Anfangsverdacht für ein räumlich-zeitliches Cluster für hämatologische Neuerkrankungen bei Kindern in der Gemeinde Rodewald,
- das geringe Überschreiten des kritischen Wertes einerseits („grenzwertig signifikant“), sowie die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse andererseits, bei denen p-Werte z.T. unterhalb der Signifikanzschwelle liegen,
- die Übereinstimmung der in der Gemeinde Rodewald deskriptiv auffälligen Diagnose ‚Multiples Myelom‘ mit den in der Samtgemeinde Bothel (5) und der Stadt Rotenburg (6) beschriebenen Erhöhungen des Multiplen Myeloms.

Das EKN hat keine plausible Erklärung für die Beobachtungen. Die beobachtete Erhöhung beim Multiplen Myelom erscheint konsistent zu den anderen Berichten. Allerdings sind in der Gemeinde Rodewald eher die Frauen betroffen, als die Männer. Eine vertiefende Evaluation erscheint daher auch im Altersbereich über 15 Jahre gerechtfertigt.

## 7 Zusammenfassung

In dem untersuchten 9-Jahres-Zeitraum 2005 - 2013 wurden für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammengefasst in der Samtgemeinde Steimbke (inklusive der Gemeinde Rodewald) 46 hämatologische Krebsneuerkrankungen beobachtet bei 36,2 erwarteten Fällen (SIR 1,27;  $p = 0,0661$ ).

Von den insgesamt 46 hämatologischen Krebsneuerkrankungen konnten 19 der Gemeinde Rodewald und 24 den restlichen Mitgliedsgemeinden Steimbke, Stöckse bzw. Linsburg (also der Samtgemeinde Steimbke ohne die Gemeinde Rodewald), zugeordnet werden. Drei weitere Erkrankungsfälle (6,5 % von 46 Fällen) beruhen ausschließlich auf Meldungen, für die im EKN nach der alten Fassung des GEKN keine kleinräumigen Wohnortangaben vorliegen. Für die Auswertung wurde als Ergebnis einer Verhältnisschätzung davon ausgegangen, dass einer dieser drei Fälle der Gemeinde Rodewald zuzuordnen ist, so dass in dieser Untersuchung für die Gemeinde Rodewald von 20 beobachteten Neuerkrankungsfällen auszugehen ist.

In der Gemeinde Rodewald wurden 12,7 Fälle erwartet (Vergleichsregion Hannover). Damit wurden 7,3 Fälle mehr beobachtet als erwartet wurden, was einer Erhöhung um 57 % entspricht (SIR 1,57;  $p = 0,0358$ ).

Das Ergebnis der Untersuchung ist nach der Fragestellung und dem Auswertungsplan bei Einhaltung einer Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 5 % (Signifikanzschwelle nach Bonferroni-Holm  $p < 0,025$ ) zwar nicht statistisch signifikant, dennoch sieht das EKN auf Grund der Instabilität der Daten (siehe Sensitivitätsanalyse), der Grenzwertigkeit des p-Wertes und dem vorliegenden Ergebnis des Deutschen Kinderkrebsregisters Hinweise für ein räumlich-zeitliches Cluster für die Gemeinde Rodewald. Die Ergebnisse sollten bei der weiteren Planung der vertiefenden Evaluation berücksichtigt werden. Dies schließt auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse ein.

Die Erhöhung beim Multiplen Myelom erscheint konsistent zu den vorliegenden Berichten zur Samtgemeinde Bothel und der Stadt Rotenburg. Allerdings sind in der Gemeinde

Rodewald vor allem Frauen betroffen, zusätzlich wird in der Gemeinde Rodewald als Besonderheit eine Häufung bei kindlichen Leukämien beschrieben.

## **8 Literatur**

- (1) Steliarova-Foucher, Eva; Stiller, Charles; Lancour, Brigitte; Kaatsch, Peter (2005): International Classification of Childhood Cancer, third edition. In: Cancer 103 (7), S. 1457-1467. DoI: 10.1002/cncr.20910.
- (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) <https://www.lk-nienburg.de/portal/meldungen/kinderkrebsregister-bestaetigt-erhoehte-leukaemiezahlen-in-rodewald-901002485-21500.html?rubrik=8>
- (6) EKN-Registerstelle : Auswertungen des EKN zur Häufigkeit von Krebsneuerkrankungen in der Samtgemeinde Bothel, Oldenburg, September 2014
- (7) EKN-Registerstelle: Auswertungen des EKN zur Häufigkeit von Krebsneuerkrankungen in den Nachbargemeinde der Samtgemeinde Bothel, Oldenburg, Juni 2015

## 9 Anhang - Erläuterungen zum Vorgehen bei einer statistischen Bewertung M. Hoopmann, Dipl. Stat, 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.
- 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 „ $\alpha$ -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 „ $\beta$ -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  $\beta$ -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 Wert<sup>6</sup> berechnet, so dass die Wahrscheinlichkeit dafür, dass die Teststatistik größer als dieser kritische Wert ist, maximal der Irrtumswahr-

---

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.laermstudie.de/fileadmin/files/Laermstudie/Blutdruck_Stellungnahme_WBQ.pdf), [http://www.apug.de/archiv/pdf/laermstress\\_epidem.pdf](http://www.apug.de/archiv/pdf/laermstress_epidem.pdf), [http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_000000015581/Diss\\_F.Aurich.pdf](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000015581/Diss_F.Aurich.pdf))

Falls sich das Irrtumsniveau 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 Bedin-

gung 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 spräche 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.