

Epidemiologische Bewertung der Ergebnisse der KiKK-Studien des deutschen Kinderkrebsregisters

E. Greiser

**als Mitglied des Externen Expertengremiums des BfS
(I. Brüske-Hohlfeld, E. Greiser, W. Hoffmann,
K.-H. Jöckel, A. Körblein, H. Küchenhoff, S. Pflugbeil,
H. Scherb, K. Straif, S. Walther, S. Wirth, K., K. Wurzbacher)**

Kinderkrebs und Kernkraftwerke in Deutschland

- ❖ Seit Beginn der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts haben verschiedene ökologische Studien gezeigt, dass im 5-Kilometer-Umkreis um Kernkraftwerke das Risiko für Leukämien bei unter 5-jährigen Kindern erhöht war.
- ❖ In einer ökologischen Studie wird die Erkrankungshäufigkeit bezogen auf die Gesamtbevölkerung einer Region ermittelt und mit der Erkrankungshäufigkeit einer Vergleichsregion verglichen.
- ❖ Da bei ökologischen Studien lediglich zusammenfassende Zahlen (= Erkrankungshäufigkeiten) verglichen werden und Charakteristika von einzelnen Personen unberücksichtigt bleiben, ist ihr Aussagewert für Kausalzusammenhänge sehr gering.

- ❖ Die Ermittlung von Kausalbeziehungen ist möglich bei retrospektiven Fall-Kontroll-Studien. Dabei werden die Charakteristika von Patienten mit denen von gesunden Vergleichspersonen verglichen.
- ❖ Bei einer Fall-Kontroll-Studie müssen alle wissenschaftlich etablierten Faktoren berücksichtigt werden, die zum Erkrankungsrisiko beitragen könnten.

Was ist eine Fall-Kontroll-Studie ?

- **Erfassung von (möglichst) allen Krebserkrankungen in einer definierten Region und in einem definierten Zeitraum**
- **Ermittlung von möglichen Risikofaktoren bei krebserkrankten Kindern**
- **Erfassung von Vergleichskindern ohne Krebserkrankungen (vergleichbar nach Alter und Geschlecht)**
- **Ermittlung von möglichen Risikofaktoren bei den Vergleichskindern**
- **Ist ein Faktor häufiger bei den an Krebs erkrankten Kindern kann man von einem Risikofaktor sprechen.**

Das Bundesamt für Strahlenschutz vergab 2002 den Auftrag für 2 Fall-Kontroll-Studien an das deutsche Kinderkrebs-Register in Mainz und an das Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universität Mainz (Direktorin: Prof. Dr. Maria Blettner).

Design-Entwicklung

- ❖ **Intensive Beratung des BfS durch das Externe Expertengremium in mehreren Sitzungen hinsichtlich**
 - **Studienregionen,**
 - **Modellierung der Exposition,**
 - **Fragebogenentwicklung für KiKK II**
 - **Qualitätssicherung (externe Auditgruppe)**
- ❖ **Die Ausschreibung durch das BfS entsprach in allen Punkten den Empfehlungen des Externen Expertengremiums**
- ❖ **Übernahme der Empfehlungen des Externen Expertengremiums durch die Mainzer Projektgruppe**

Externes Expertengremium

Zur wissenschaftlichen Begleitung der KiKK-Studien wurde vom Bundesamt für Strahlenschutz ein Gremium externer Experten berufen:

- 5 Epidemiologen
- 2 Pädiater
- 2 Statistiker
- 3 Physiker

- E** Dr. I. Brüske-Hohlfeld, München
- E** Prof. Dr. E. Greiser, Bremen
- E** Prof. Dr. W. Hoffmann, Greifswald
- E** Prof. Dr. K.-H. Jöckel, Essen
- Ph** Dr. A. Körblein, Nürnberg
- S** Prof. Dr. H. Küchenhoff, München
- Ph** Dr. Sebastian Pflugbeil, Berlin
- S** Dr. H. Scherb, Neuherberg
- E** Dr. K. Straif, Lyon
- P** Prof. Dr. J.U. Walther, München
- P** Prof. Dr. S. Wirth, Wuppertal
- *** Prof. Dr. Dr. H.-E. Wichmann, München
- Ph** K. Wurzbacher, München

E = Epidemiologe, **S** = Statistiker, **P** = Pädiater, **Ph** = Physiker

***** = Teilnahme nur zu Beginn der Beratungen

Studien-Design KiKK I (ohne Befragung)

- ❖ **Einbezogene KKW's: Ausschließlich Leistungsreaktoren mit Laufzeit von mehr als 1 Jahr**
 - >> Ausschluß von Hamm-Uentrop, Mühlheim-Kärlich, Forschungsreaktoren, geplanten Reaktorstandorten**
- ❖ **Fälle: alle im Kinderkrebsregister zwischen 1980 und 2003 erfassten Kinder bis 5 Jahre**
- ❖ **Matching 1:3 mit populationsbezogenen Kontrollkindern**
- ❖ **Primärhypothese: Erkrankungsrisiko für bösartige Neubildungen bei Kindern bis 5 Jahre nimmt mit zunehmendem Abstand zum nächstgelegenen KKW ab.**
- ❖ **Abstandsgradient $1/r$ wurde gewählt, weil valide Immissionsdaten nicht verfügbar waren. Berechnungen der Immissionen nach AVV wurden nach den Erfahrungen der Norddeutschen Leukämie- und Lymphomstudie (NLL) als nicht adäquat angesehen.**

Studiendesign KiKK II (mit Befragung)

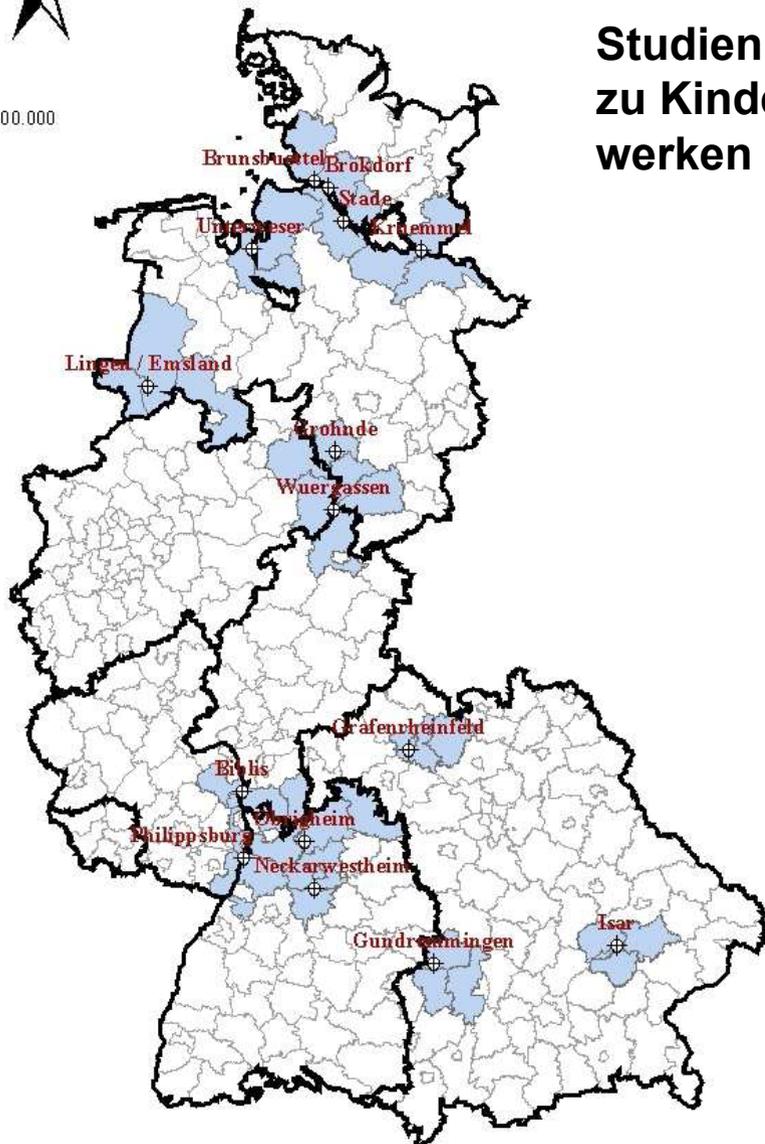
- ❖ Rationale Basis: Prüfung, ob Confounder (etablierte Risikofaktoren) einen Einfluss auf möglicherweise nachweisbaren Abstandsgradienten haben.**
- ❖ Einbezogene KKWs (wie KiKK I)**
- ❖ Studienpopulation: alle zwischen 1993 und 2003 im Kinderkrebsregister erfaßten Kinder unter 5 Jahren**
- ❖ Matching 1:2 mit populationsbezogenen Kontrollkindern**
- ❖ Befragung der Eltern mit detailliertem Fragebogen unter Einbeziehung aller etablierten Risikofaktoren**

Qualitätssicherung der Studie

- ❖ **Operationshandbuch wurde nicht bis zum Ende der Studie fortgeschrieben**
- ❖ **Externe Auditgruppe**
 - **1. Audit durch einen Mitarbeiter des Robert-Koch-Institutes in der Anfangsphase der Studie**
 - **Umsetzung der Empfehlungen aus dem 1. Audit unklar, da Operationshandbuch nicht fortgeschrieben wurde**
 - **Externe Auditgruppe nicht implementiert**
 - **Vorschläge des BfS zum Audit während der Auswertungsphase (2007) von Mainzer Wissenschaftlern abgelehnt**
- ❖ **Zweitauswertung durch eine vom IMBEI unabhängige Institution erfolgte nicht**
- ❖ **Die Ergebnisse multipler Sensitivitätsanalysen sind im Abschlußbericht dokumentiert.**

Studienregionen der epidemiologischen Studie zu Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken (KiKK-Studie)

1:4.000.000



Legende

- ⊕ Studienrelevante Kernkraftwerke
- Studienrelevante Landkreise

0 50 100 200 300 Kilometer

Durchführung der Studie

- ❖ **KiKK I: 1.592 Fälle und 4.735 Kontrollen**
- ❖ **KiKK I: Zusätzlich zum Design durchgeführte Analysen:**
 - **Modellierung des Abstandsgradienten nach Box-Tidwell**
 - **zahlreiche Sensitivitätsanalysen zum Beitrag einzelner KKWs zum Gesamtrisiko und zum Einfluss von Wohnort-Anamnesen auf das Risiko und zum Einfluss möglicherweise falsch klassifizierter Kontrollen**

- ❖ **KiKK II:**
 - **360 Fälle und 696 Kontrollen**
 - **Response: Fälle 79%, Kontrollen 63%,**
 - **differentieller Response im 5-Kilometer-Kreis um KKWs:
Fälle 63%, Kontrollen 46%**

Ergebnisdarstellung der Studie I

- **Die Modellierung des Abstandsgardienten mit zwei Verfahren („confirmatorisches Modell“ & Box-Tidwell) ist adäquat.**
- **Zusammenfassung und Kommunikation zu den Medien verkürzen Ergebnisse auf einen Teilaspekt (5km vs. > 5 km)**

PRESSEERKLÄRUNG

Deutsches Kinderkrebsregister untersucht Häufigkeit von Krebserkrankungen bei Kindern in der Nähe von Kernkraftwerken

Neue Studie veröffentlicht

Immer wieder wird der Verdacht geäußert, dass Kinder in der Nähe von Kernkraftwerken ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen haben.

Pressemitteilung des Mainzer Kinderkrebs-Registers 10.12.2007

Erhöhung des Risikos bei der relativ großen Gruppe der Leukämien zustande. Die Risikoschätzungen sind allerdings wegen der zugrunde liegenden kleinen Fallzahlen mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet. Außerhalb der 5-km-Zone fanden sich keine erhöhten Erkrankungshäufigkeiten.

Seite 2 der Pressemitteilung des Mainzer Kinderkrebsregisters

Tatsächlich weisen die Ergebnisse von KiKK I ein statistisch signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko bis zu einer Entfernung von 50 Kilometer von der Wohnung zum nächstgelegenen KKW aus.

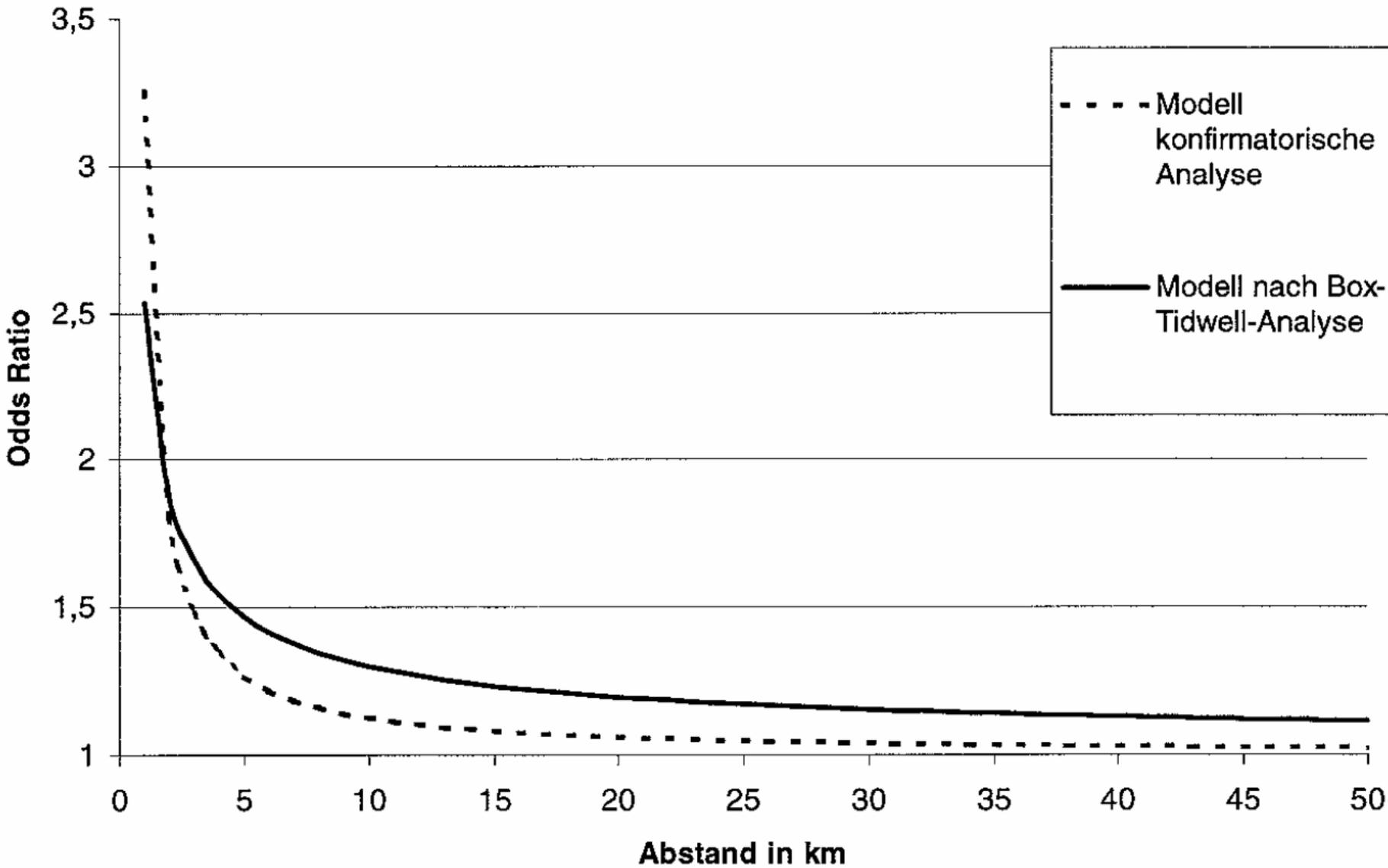
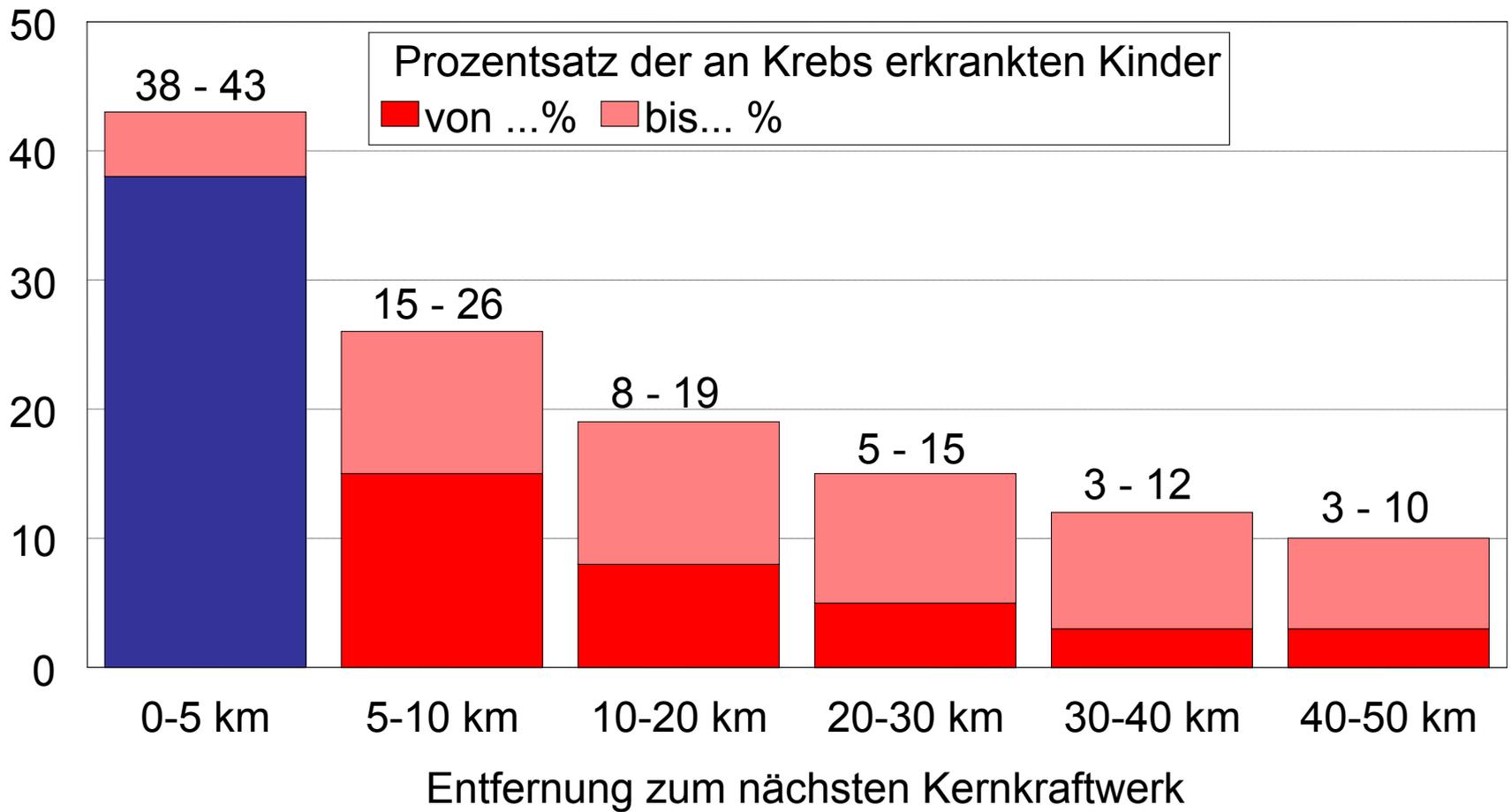


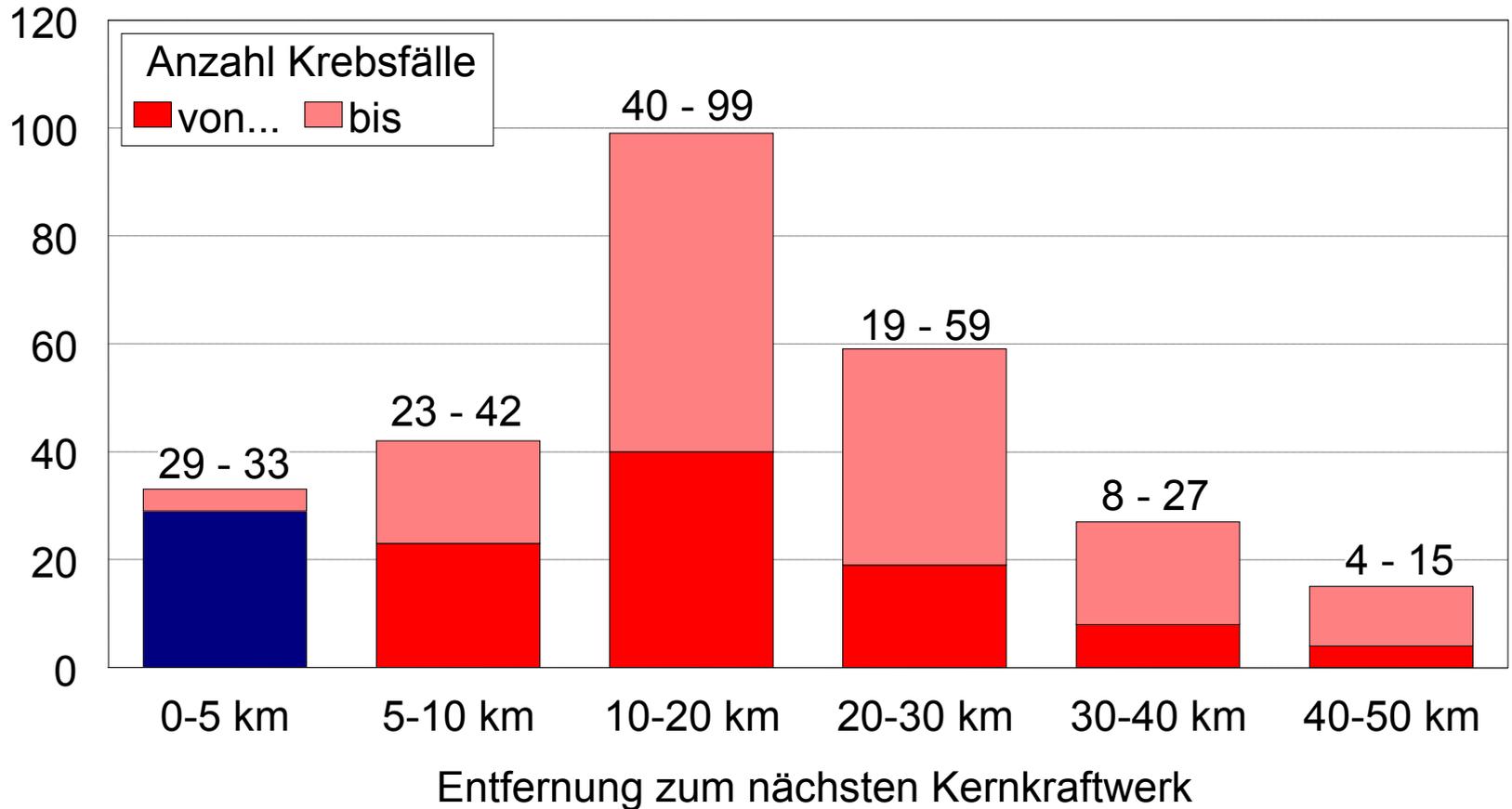
Tabelle 3.16: Geschätzte Odds Ratios (OR) für ausgewählte Abstände
 (abgeleitet aus der Regressions-Kurve aus Modell (6), Tabelle 3.15)

	OR	Untere eins. 95%-Konfidenzgrenze
Vergleichskategorie: Außerhalb der Studienregion (Abstandsmaß = 0 per Definition)	1	-
5km	1,27	1,10
10km	1,13	1,05
20km	1,06	1,02
30km	1,04	1,02
40km	1,03	1,01
50km	1,02	1,01

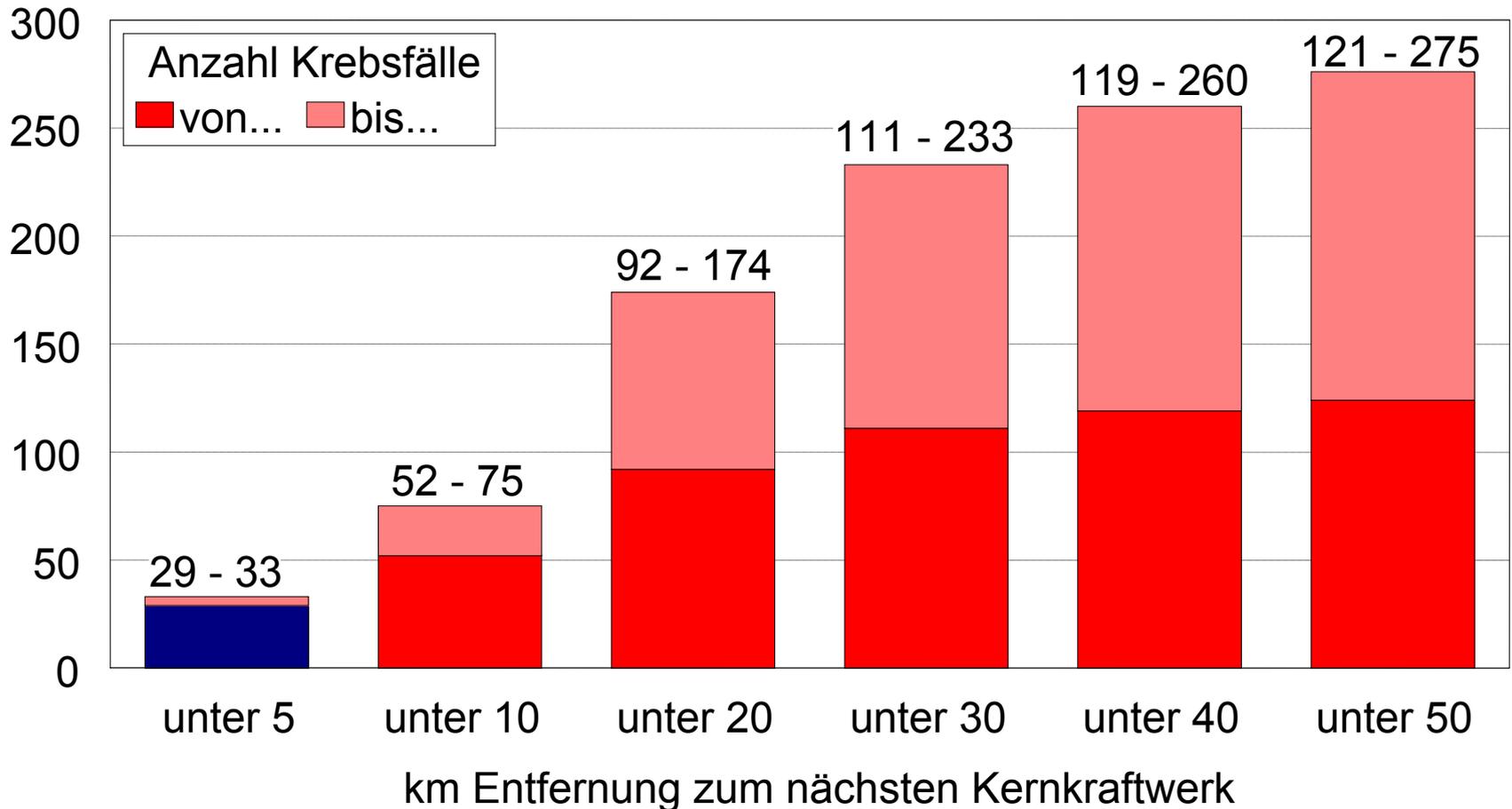
Von allen im Umkreis deutscher Kernkraftwerke 1980-2003 an Krebs erkrankten Kindern unter 5 Jahren erkrankten durch Wohnen in der Nähe...



Anzahl von Krebserkrankungen bei Kindern durch Wohnen in der Nähe von Kernkraftwerken 1980-2003



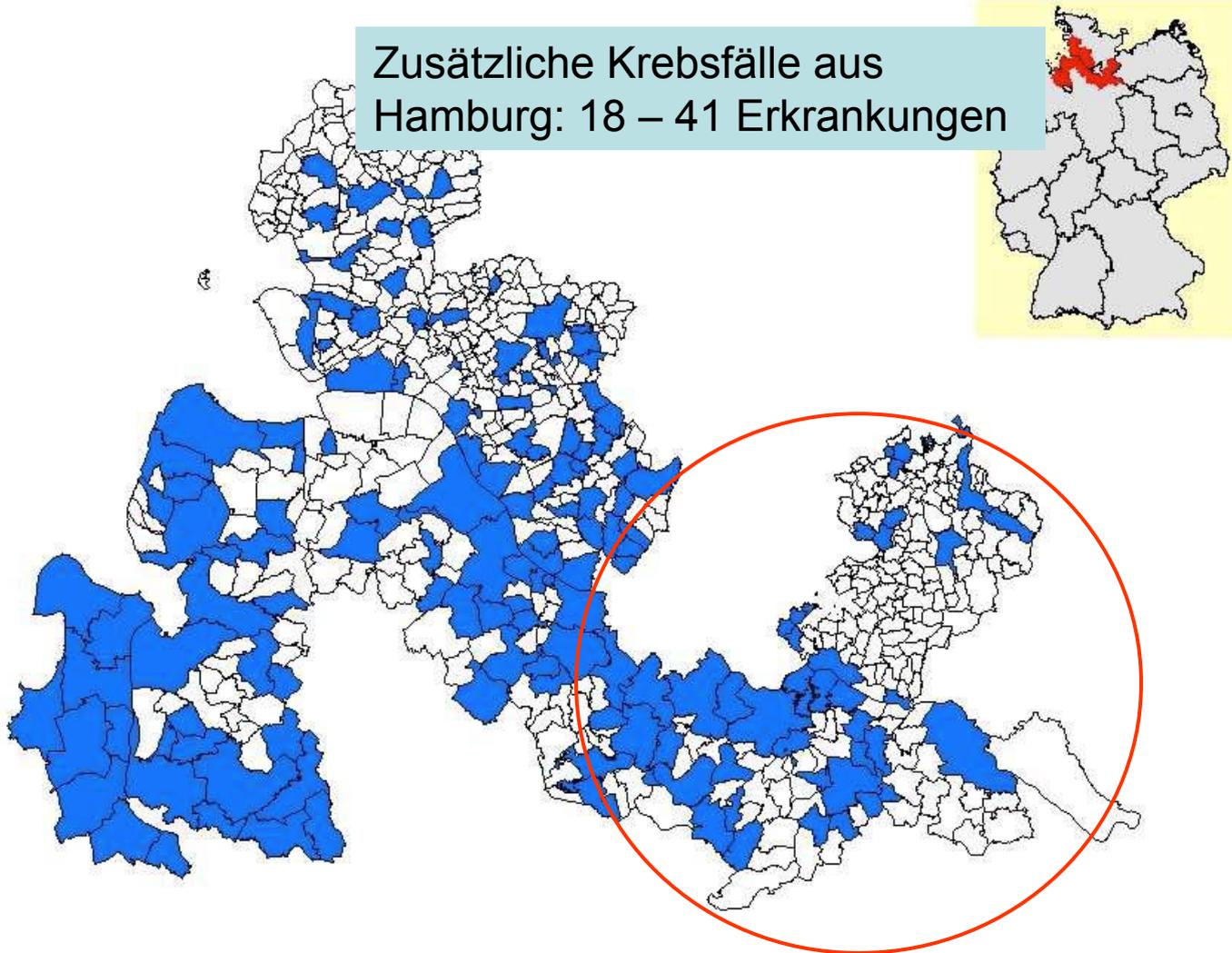
Anzahl von Krebserkrankungen bei Kindern durch Wohnen in der Nähe von Kernkraftwerken 1980-2003



Die zusätzlichen Krebsfälle stellen möglicherweise Minimal-Schätzungen dar, weil bei weitem nicht alle Krebserkrankungen im 50-Kilometer-Kreis berücksichtigt wurden.

Studienregion für Krümmel, Stade, Brunsbüttel 50-Kilometer-Kreis um das Kernkraftwerk Krümmel

Zusätzliche Krebsfälle aus
Hamburg: 18 – 41 Erkrankungen



Legende

 Fallgemeinde



Ergebnisdarstellung der Studie I

- Die Modellierung des Abstandsgardienten mit zwei Verfahren („confirmatorisches Modell“ & Box-Tidwell) ist adäquat.
- Zusammenfassung und Kommunikation zu den Medien verkürzen Ergebnisse auf einen Teilaspekt (5km vs. > 5 km)
- **Differenzierte Darstellung Verteilung der Leukämien auf Abstandszonen (analog zu sämtlichen Malignomen) fehlt**

Ergebnisdarstellung der Studie I

- Die Modellierung des Abstandsgardienten mit zwei Verfahren („confirmatorisches Modell“ & Box-Tidwell) ist adäquat.
- Zusammenfassung und Kommunikation zu den Medien verkürzen Ergebnisse auf einen Teilaspekt (5km vs. > 5 km)
- Differenzierte Darstellung Verteilung der Leukämien auf Abstandszonen (analog zu sämtlichen Malignomen) fehlt
- Interpretation des „Abbruchkriteriums“ ist problematisch.

Ergebnisdarstellung der Studie I

- Die Modellierung des Abstandsgardienten mit zwei Verfahren („confirmatorisches Modell“ & Box-Tidwell) ist adäquat.
- Zusammenfassung und Kommunikation zu den Medien verkürzen Ergebnisse auf einen Teilaspekt (5km vs. > 5 km)
- Differenzierte Darstellung Verteilung der Leukämien auf Abstandszonen (analog zu sämtlichen Malignomen) fehlt
- Interpretation des „Abbruchkriteriums“ ist problematisch.
- **Die Darstellung des Attributiv-Risikos ist hoch problematisch.**

Berechnung des Attributiv-Risikos

- ❖ **Abschlußbericht: 29 Exzessfälle (aus 5-km-Umkreis) bezogen auf sämtliche Fälle, die zwischen 1980 und 2003 im Kinderkrebsregister erfasst wurden = $29/13.373 \gg 0.22\%$**
- ❖ **Korrekte Berechnung: Einbeziehung sämtlicher Exzessfälle bis 50 km (= 121_[konfirmatorisch] bzw. 275_[Box-Tidwell]) bezogen auf eine reduzierte Anzahl von erfassten Fällen – analog zur Anzahl von KKW-Jahren >>**

$$\text{Attributiv-Risiko}_{[\text{konfirmatorisch}]} = 121/11.701,4 \gg 1.03\%$$

$$\text{Attributiv-Risiko}_{[\text{Box-Tidwell}]} = 275/11.701,4 \gg 2.35\%$$

- ❖ **Damit unterschätzen die Autoren der Studie das tatsächlich vorhandene Exzess-Risiko um 370% bzw. 970%.**

Interpretation der Ergebnisse

„...aufgrund des aktuellen strahlenbiologischen und -epidemiologischen Wissens (kann) die von deutschen Kernkraftwerken im Normalbetrieb emittierte ionisierende Strahlung grundsätzlich nicht als Ursache interpretiert werden.“

Zusammenfassung des Abschlussberichtes der KiKK-Studie
November 2007

Indizienbeweis für Kausalität (1)

Kriterien nach Sir Austin Bradford Hill (1965)

1. Konsistenz: Vergleichbare Ergebnisse durch verschiedene Forscher in verschiedenen Ländern mit verschiedenen Designs an verschiedenen Populationen.

Interpretation der Ergebnisse – Epidemiologie

- ❖ Eine Diskussion der relevanten epidemiologischen Literatur fehlt (z.B. Baker & Hoel, 2007). Die Ergebnisse von drei relevanten Fall-Kontroll-Studien bleiben unerwähnt. Zitiert werden ausschließlich eigene Publikationen.

Meta-analysis of standardized incidence and mortality rates of childhood leukaemia in proximity to nuclear facilities

P.J. BAKER, PHD, *Research Analyst, Department of Biostatistics, Biostatistics and Epidemiology, Medical University of South Carolina, Gulph Mills, PA and Senior Project Statistician, Omnicare Clinical Research, & D.G. HOEL, PHD, Professor, Department of Biostatistics, Biostatistics and Epidemiology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA*

BAKER P.J. & HOEL D.G. (2007) *European Journal of Cancer Care* **16**, 355–363

Meta-analysis of standardized incidence and mortality rates of childhood leukaemia in proximity to nuclear facilities

Baker und Hoel 2007: Zusammenfassende Auswertung von 16 Studien um Kernkraftanlagen in 9 Ländern (2007)

Erhöhung des Leukämie-Inzidenz im 15-Kilometer-Umkreis

Kinder und junge Erwachsene unter 26 J.: 11%

Kinder unter 10 Jahren: 23%

Säuglinge und Kinder unter 5 Jahren (KiKK): 26%

Indizienbeweis für Kausalität (2)

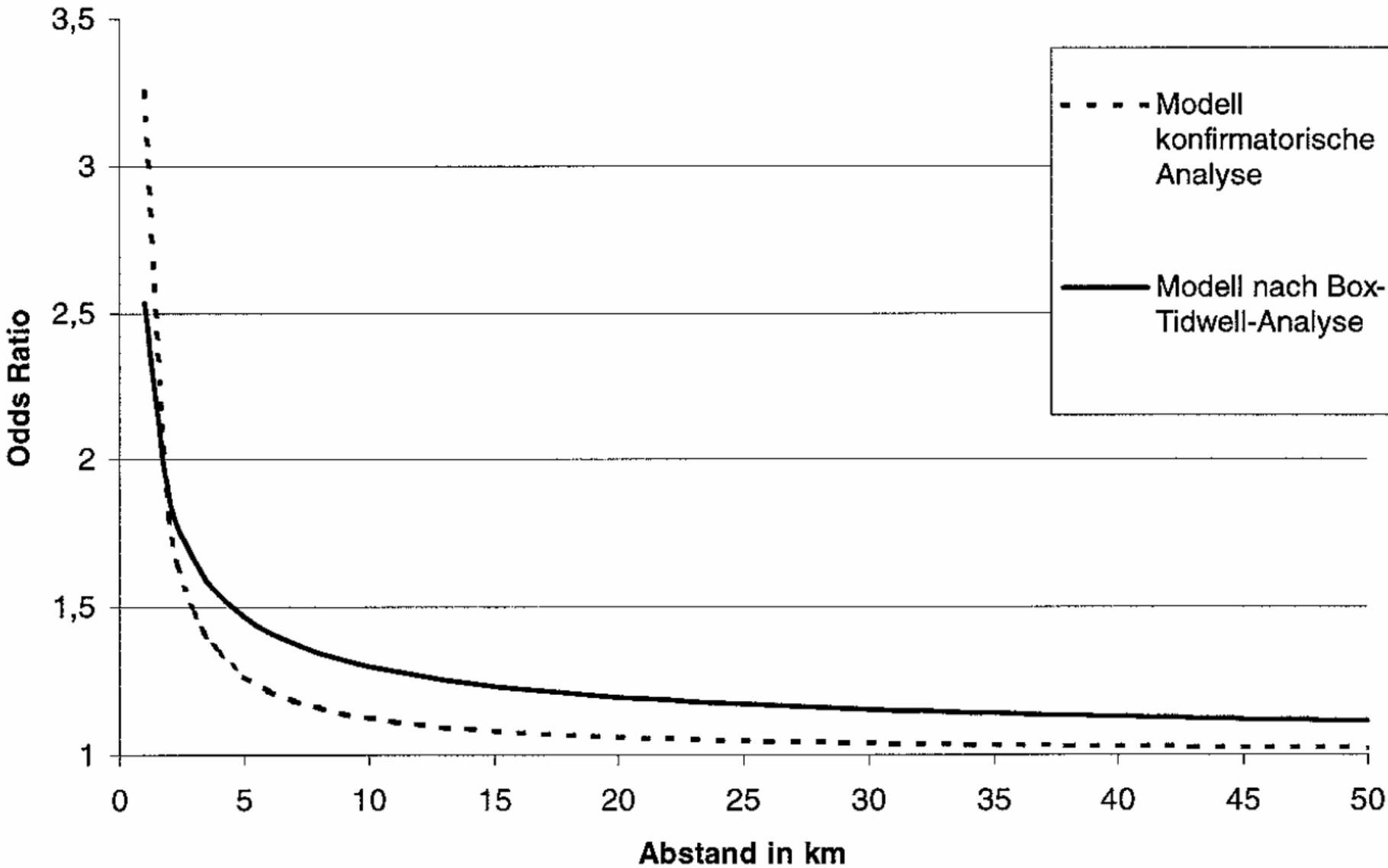
2. Biologische Plausibilität: Ionisierende Strahlen können zu Leukämien und anderen Krebserkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern führen.

Interpretation der Ergebnisse – Strahlenbiologie

- ❖ Als Verdoppelungsdosis für Leukämien wird von den Autoren 2 Sv angegeben. Die Provenienz dieses Wertes ist unklar, da nach RERF, ICRP und BEIR die Verdopplungsdosis aus der LSS für Leukämie für Erwachsene etwa 0,2 Sv beträgt.**
- ❖ Für Kinder unter 5 Jahren müssen wegen der erheblich größeren Strahlensensibilität geringere Dosen angenommen werden. Aus dem Oxford Survey of Childhood Cancers ergeben sich für das Leukämierisiko durch diagnostisches Röntgen in der Pränatalphase Verdopplungsdosen im Bereich weniger mSv.**

Indizienbeweis für Kausalität (3)

3. Biologischer Gradient: Je stärker ein Faktor ist, umso stärker ist auch der Effekt (Krebserkrankung).



Indizienbeweis für Kausalität (3)

4. Stärke des Effektes: In der Umweltepidemiologie gelten Risiko-Erhöhungen um 40% bereits als stark (z.B. Lungenkrebs durch Passiv-Rauchen).
 - ❖ Im 5-Kilometer-Umkreis um Kernkraftwerke beträgt die Risiko-Erhöhung 61%.
5. Fehlen plausibler Alternativ-Hypothesen

„Alternativ-Hypothesen“ der Mainzer Forscher

- **Landwirtschaft und Pestizide**
- **Niedrige Sozialschicht**
- **Hochspannungsmasten**
- **Flußläufe**
- **Unbekannte Risikofaktoren**
- **Statistischer Zufall**

Interpretation der Ergebnisse – Alternativhypothesen (1)

- ❖ Von den Autoren der Studie wurden im Abschlußbericht und in zahlreichen Äußerungen gegenüber Massenmedien eine Vielzahl von alternativen Erklärungen für das vorgefundene Exzessrisiko diskutiert.
- ❖ Lokalisation der KKW's vor allem in ländlichen Regionen mit erhöhter Anwendung von Pestiziden
- ❖ Insektizide und Herbizide, sowie die Beschäftigung in der Landwirtschaft sind etablierte Risikofaktoren für Leukämien.
- ❖ In KiKK II sind Expositionen mit Pestiziden und Beschäftigung in der Landwirtschaft extensiv erhoben worden. Sie haben keinen Einfluss auf den Abstandsgradienten

Interpretation der Ergebnisse – Alternativhypothesen (2)

- ❖ **In der Umgebung von KKW's finden sich gehäuft Personen, die der unteren Sozialschicht angehören.**
- ❖ **Leukämien weisen, wie praktisch alle Erkrankungen einen ausgeprägten Sozialschicht-Gradienten auf.**
- ❖ **In KiKK II sind sämtliche Indikatoren für sozialen Status (Bildung, Einkommen, Berufsstatus) extensiv erhoben worden. Sie haben keinen Einfluss auf den Abstandsgradienten**

Interpretation der Ergebnisse – Alternativhypothesen (3)

- ❖ Hochspannungsleitungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Leukämien verknüpft:**
- ❖ Die Risiko-Erhöhung besteht maximal bis zu einem Abstand von 200 Metern zu Hochspannungsleitungen. Die dadurch abgedeckte Fläche kann nur einen sehr geringen Anteil der Gesamtfläche im 50-Kilometer-Abstand um KKW's ausmachen.**

Interpretation der Ergebnisse – Alternativhypothesen (4)

- ❖ KKW's liegen in der Regel an Flüssen. Flussläufe könnten das Krebsrisiko bei Säuglingen und Kleinkindern erhöhen.**
- ❖ Bislang ist durch kein Krebsregister entdeckt worden, dass mit der Lage an Flüssen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Krebserkrankungen oder speziell für Leukämien verbunden wäre. Diese Alternativ-Hypothese hat insofern innovativen Charakter.**

Tabelle 3.33: Veränderung des Regressionskoeffizienten von Teil 2 (Leukämien, Lymphome und ZNS) durch Berücksichtigung von Confoundern (CIE=Change-in-Estimate).

Block	Vergleichsintervall	Geschätzter Regressionsparameter	Fälle	Kontrollen	Bewertung
1 Soziale Schicht	[-0,83; 1,57]	0,30	360	696	Kein CIE
2 (Zusätzliche Strahlenexposition)	[-0,83; 1,57]	0,54	360	696	Kein CIE
3 Andere i.d. Lit. disk. Risikofaktoren	[-0,83; 1,57]	0,40	360	696	Kein CIE
4 Immunologische Situation des Kindes	[-0,83; 1,57]	0,23	360	696	Kein CIE
5 Sonstiges	[-0,83; 1,57]	-0,25	360	696	Kein CIE

Interpretation der Ergebnisse – Alternativhypothesen (5)

- ❖ Bislang unbekannte Risikofaktoren könnten für erhöhte Inzidenzen um KKW's verantwortlich sein.**
- ❖ Da bis 50 Kilometer Entfernung ein monoton abfallender Abstandsgradient vorhanden ist, müsste ein bisher unbekannter Risikofaktor in gleicher Weise unmittelbar am KKW am stärksten ausgeprägt sein, um mit zunehmender Entfernung sich abzuschwächen.**

Interpretation der Ergebnisse – Alternativhypothesen (6)

- ❖ Der Effekt ist dem statistischen Zufall geschuldet.**
- ❖ Diese Alternativhypothese verlangt, dass um alle 16 untersuchten KKW's der statistische Zufall in vergleichbarer Weise wirken sollte.**
- ❖ In der Epidemiologie ist es seit einigen Jahrzehnten gängige Praxis, den Einfluss des statistischen Zufalls durch die Berechnung von Signifikanzniveaus bzw. Konfidenzintervallen zu beschreiben. Dieses ist auch im Abschlussbericht der KiKK-Studie geschehen.**

Zusammenfassende Bewertung (1)

- **Die KiKK-Studie ist – soweit beurteilbar – nach den Regeln der epidemiologischen Wissenschaft durchgeführt worden.**
- **Die KiKK-Studie ist mit einem innovativen Design im für Deutschland größtmöglichen Umfang durchgeführt worden. Weltweit existiert keine größere Studie zu dieser Problematik.**
- **Bei der Kommunikation der Studienergebnisse gegenüber der Öffentlichkeit stellten sich die Mainzer Wissenschaftler gegen das einstimmige Votum des externen Expertengremiums, weil wesentliche Ergebnisse nicht erwähnt werden.**

Zusammenfassende Bewertung (2)

- **Radioaktive Emissionen deutscher Kernkraftwerke können als Erklärung für das erhöhte Krebsrisiko bei Säuglingen und Kleinkindern in der Umgebung von Kernkraftwerken keinesfalls ausgeschlossen werden. Sie stellen die bislang plausibelste Hypothese dar.**
- **Eine Diskussion der Hill'schen Kausalitätskriterien macht einen ursächlichen Zusammenhang des gezeigten Abstandsgradienten mit Emissionen von KKW's wahrscheinlich.**
- **Es existiert keine plausible Alternativ-Hypothese.**