

Stellungnahme zu

Leukämie-Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in der Umgebung von Kernkraftwerken in fünf Ländern Meta-Analyse und Analyse - Im Auftrage der Bundestagsfraktion Bündnis 90/Die Grünen -

von Prof. Dr. med. Eberhard Greiser, Epi.Consult GmbH
Musweiler, 1. Sept. 2009

(Version 3.9.2009, 12.40h, Eingang per e-mail)

1. Vorbemerkung

Wesentliche Anteile der vorliegenden Version des o.bez. Berichtes lagen mir in den vergangenen Wochen bereits in verschiedenen Bearbeitungsstadien vor. Ich habe seit dem Frühjahr mehrfach mit dem Autor telefoniert und dabei auch fachliche und inhaltliche Ratschläge erteilt, die vom Autor mehrheitlich beachtet und im Bericht umgesetzt wurden. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich ausschließlich auf den Bericht in der o.bez. Version.

2. Übergebene Unterlagen

Der Bericht umfasst 30 Druckseiten. Er ist in die Kapitel Zusammenfassung, Einleitung, Material und Methoden, Ergebnisse, Diskussion und Tabellen gegliedert. Der Bericht enthält im Anhang ein Glossar.

3. Beauftragung

Der Auftrag wurde am 31.8.2009 nach einer telefonischen Kontaktaufnahme am Vortag per e-mail durch Herrn Daniel Holstein, Bündnis'90/ Die GRÜNEN Bundestagsfraktion, Referent Bärbel Höhn, Platz der Republik, 111011 Berlin persönlich erteilt.

4. Auftragsinhalt, -umfang

Der Inhalt der kurzen mail wird hier der Einfachheit halber im Wortlaut wiedergegeben:

„...Sehr geehrter Herr Hoffmann,
hiermit möchten wir Sie mit der methodischen Überprüfung einer Meta-Analyse zu Leukämie-Risiken in der Umgebung von Kernkraftwerken von Prof. Dr. Eberhard Greiser beauftragen. (...)
(E-mail von Holstein D, 31.8.2009)

5. Methoden

5.1. Datenquellen

Im Bericht werden (1) Ergebnisse aus publizierten Studien im Kontext der untersuchten Fragestellung referiert, (2) öffentlich zugängliche Daten aus internationalen Quellen, insbesondere epidemiologischen Krebsregistern aus den USA ausgewertet.

5.2. Epidemiologischer Endpunkt

Analysen werden für die Inzidenz (Neuaufreten der Erkrankungen) in der Bevölkerung in der Umgebung von Atomanlagen durchgeführt. Die Analysen bezogen Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene ein.

5.3. Untersuchte Altersgruppen

Alle Analysen werden für beide Geschlechter zusammen und für einheitliche 5-Jahres-Altersgruppen (0-4 Jahre, 5-9 Jahre, 10-14 Jahre) sowie einheitliche aggregierte Altersbereiche 15-19 Jahre, 20-24 Jahre) durchgeführt.

5.4. Zielerkrankungen

Als relevante Erkrankungen wurden die akuten und chronischen kindlichen Leukämien aller Entitäten (myeloische Leukämien, akute lymphatische Leukämien, Stammzelleukämien) definiert. Die erforderlichen Fallzahlen und Häufigkeiten für diese Gruppe von malignen Erkrankungen lag für die meisten Standorte vor.

Eine Ausnahme bildete die britische Quelle (COMARE Berichte über britische Atomkraftwerke). Hier waren für die unter 5jährigen lediglich Daten zu den Erkrankungen an akuter myeloischer Leukämie (AML) vorhanden. Diese Leukämieentität ist in dieser Altersgruppe deutlich seltener als die akuten lymphatischen Leukämien (etwa Faktor 1:10). Bei Erwachsenen ist die AML dagegen vielfach häufiger als die akute lymphatische Leukämie (ALL). Eine Verursachung durch ionisierende Strahlung ist für die AML bei Erwachsenen gesichert. Die myeloischen Leukämien stellen somit vermutlich auch bei den Kindern eine relevante Subgruppe der Leukämien dar. Aufgrund der diagnostischen Möglichkeiten kann davon ausgegangen werden, dass die AML in aller Regel zuverlässig von den ALL unterschieden werden können.

Für die kombinierte Altergruppe der unter 15jährigen lagen für die britischen Anlagen Daten vor, die neben den Leukämien zusätzlich auch alle non-Hodgkin Lymphome (NHL) umfassten. Bei den NHL handelt es sich wie bei den lymphatischen Leukämien um klonale, maligne verlaufende Erkrankungen, die von Zellen des lymphatischen Systems ausgehen. Sie können durch klinisch-diagnostische Methoden in aller Regel von den Leukämien unterschieden werden. Nach aktueller Klassifikation werden die lymphatischen Leukämien zu den NHL gezählt, die in diesem Bericht untersuchten Zielerkrankungen sind also – bis auf die myeloischen Leukämien - Subgruppen der non-Hodgkin Lymphome.

Da Neuerkrankungsraten in der Umgebung der britische Atomanlagen für die unter 15jährigen nicht separat für die Leukämien vorlagen, andererseits alle NHL-Typen (außer den lymphatischen Leukämien) in der Altersgruppe der unter 15jährigen extrem selten sind, wurde für die betreffenden Analysen die kombinierte Krankheitsgruppe herangezogen. Ich nehme an, dass in diesen beiden Ausnahmefällen (Beschränkung auf die AML bei den unter 5jährigen, Einbeziehung aller NHL bei den unter 15jährigen) für die Berechnung der Erwartungswerte jeweils analog vorgegangen wurde.

5.5. Entfernungskriterium

„Nähe“ zu einer Atomanlage wurde geographisch über den Wohnort zum Zeitpunkt der Erstdiagnose definiert.

Für Deutschland wurden für die jüngste Altersgruppe (0-4 Jahre) die Definition der Untersuchungsregionen der KiKK-Studie verwendet (Landkreis, in dem der Standort liegt, geographisch nächst gelegener Landkreis, nächstgelegener Landkreis in östlicher Richtung, Betrachtung bis 50 km Abstand innerhalb dieses Gebietes). Für die älteren Kinder wurde als geographische Einheit die Gemeinde des Wohnortes herangezogen. Als „Nahbereich“ wurden die Wohnorte in allen Gemeinden definiert, die im Wesentlichen im 15 km-Radius um Atomkraftwerksstandorte liegen.

Für die britischen Anlagen wurden regionale Verwaltungseinheiten, sog. Census-Bezirke, innerhalb eines 25 km-Radius als Nahbereich definiert. In Frankreich wird ebenfalls ein Entfernungskriterium verwendet, allerdings in zwei unterschiedlichen Definitionen. Eine der herangezogenen Publikationen verwendet einen 20km-Radius um die Atomstandorte zur Definition des Nahbereiches, die andere ein Quadrat mit 40 km-Kantenlänge. In der letzteren Definition umfassen die betroffenen Areale somit 1600 km², in der ersteren 1257 km². Der Unterschied beträgt etwa 20%, wobei definitionsgemäß alle im quadratischen Bereich gegenüber dem 20 km-Radius zusätzlichen Gebiete weiter als 20 km vom Standort entfernt liegen.

Für die kanadischen und die US-Anlagen wurde der Wohnlandkreis herangezogen. In den USA wurde ein Landkreis zu einem „Atomstandort“ gerechnet, wenn er (1) eines der untersuchten Atomkraftwerke in seinem Gebiet enthielt, oder (2) mehr als 20% seiner Fläche innerhalb eines 10-Meilen-Radius um ein Atomkraftwerk lagen.

In Kanada ergeben sich durch die dort verwendete Definition Nahbereiche von etwa 50 km-Radius um die Standorte.

5.6. Vergleichswerte

In Deutschland stehen aus dem Kinderkrebsregister nationale Inzidenzergebnisse in hoher epidemiologischer Qualität zur Verfügung. Für die Altersgruppe <5 Jahre wurden die Referenzinzidenzen aus der KiKK-Studie verwendet.

In Frankreich konnte ebenfalls auf nationale Inzidenzangaben zugegriffen werden (die Quelle wird nicht angegeben). In UK werden „adjustierte nationale Inzidenzen“ herangezogen – unklar bleibt jedoch wofür diese Inzidenzraten adjustiert sind.

In Canada wurden Inzidenzdaten des Ontario Cancer Registry als Vergleichsdaten (Referenz) herangezogen.

In den USA schließlich standen Inzidenzzahlen aus dem nationalen Surveillance, Epidemiology and End Results Programm (SEER) zur Verfügung, von denen angenommen wird, dass sie national repräsentativ sind.

5.7. Bewertung

Der gewählte Ansatz ist der Fragestellung angemessen und methodisch adäquat.

Die Wahl der Inzidenz (anstelle z.B. der Mortalität=Storblichkeit) ist angesichts der heute guten Behandelbarkeit der kindlichen und jugendlichen Leukämie notwendig. Da nur die unbehandelten oder erfolglos behandelten Kinder an einer Leukämie sterben, stellt die Mortalität einen Nettoeffekt aus Inzidenz und Behandlungserfolg dar. Die Erfolgchancen der Leukämietherapie sind v.a. in den 1970er und 1980er Jahre ganz erheblich gestiegen. Auch seither hat sich die Überlebenschance der betroffenen Kinder weiter verbessert. Das Verhältnis zwischen Inzidenz und Mortalität ist also über die in dieser Auswertung beobachteten Zeiträume hinweg nicht konstant. Die Qualität der Therapie unterscheidet sich zusätzlich sowohl im internationalen Vergleich als auch regional innerhalb einzelnen Länder (Zeitpunkt der Diagnosestellung, Behandlung in spezialisierten Zentren, etc.). Insgesamt

kann die Mortalität im Kontext umweltepidemiologischer Fragestellungen daher allenfalls sehr eingeschränkt als epidemiologischer Endpunkt verwendet werden.

Beim Entfernungskriterium für Deutschland sollte definiert werden, was genau „im Wesentlichen“ bedeutet (z.B. über die Festlegung eines prozentualen Anteils der Gemeindefläche). Auch das genaue Vorgehen in der Umgebung der kanadische Anlagen sollte spezifiziert werden.

Die Referenzzahlen (Vergleichsinzidenzen) gehen stark in die Risikoschätzungen ein. Daher stellt die korrekte Wahl dieser Referenzwerte ein wichtiges Qualitätskriterium dar.

Unproblematisch sind Untersuchungsgebiete, in denen die Fallzahlen im Nahbereich um die Anlagen und die Referenzzahlen aus derselben Quelle stammen. Dies ist im vorliegenden Bericht überwiegend der Fall. Die Herkunft der Referenzzahlen in Frankreich sollte genauer beschrieben werden, ebenso wäre zu erläutern, was genau damit gemeint ist, dass die Vergleichsinzidenzen in UK „adjustiert“ sind.

Insgesamt werden in den Quellen, auf denen dieser Bericht basiert, unterschiedliche Definitionen des „Nahbereiches“ um Atomstandorte verwendet. Dies führt dazu, dass in die Metaanalyse um die einzelnen einbezogenen Atomstandorte deutlich unterschiedlich große Gebiete eingehen (z.B. Deutschland 0-14jährige: 15 km, Kanada: etwa 50 km). Der Nachteil dieser Heterogenität wird jedoch teilweise durch die Vorteile der Metaanalyse aufgewogen, da durch diese der Einfluss der um einzelne Standorte naturgemäß sehr starken statischen (Zufalls-)schwankung bei der Anzahl der beobachteten Fallzahlen vermindert wird.

Länder mit größeren Nahbereichen tragen im Vergleich zu Ländern mit kleineren Nahbereichen mehr inzidente Fälle in der „exponierten“ Gruppe zur Metaanalyse bei. Da sich durch die größeren Fallzahlen gleichzeitig auch die Varianz der einzelnen Standorte verringert, erhalten so die Länder, in denen die Nahbereiche größer definiert werden, in der Gesamtanalyse ein systematisch stärkeres Gewicht. Unter der Annahme, dass das Erkrankungsrisiko mit zunehmender Entfernung von einem Atomstandort abnimmt, tragen jedoch die weiter entfernten Anteile der größeren Nah-Bereiche (z.B. die „Ecken“ der quadratischen Flächen in Frankreich im Vergleich zum 20km-Radius um die Standorte) systematisch „weniger exponierte“ Fälle bei. Bei diesen ist folglich auch mit allenfalls geringeren Risikoerhöhungen zu rechnen. Insgesamt ist dem Autor darin zuzustimmen, dass die Unterschiede bei der Definition des Nahbereiches eher zu einer Unterschätzung des wahren Risikos in der Umgebung der Anlagen führen.

6. Ergebnisse

Die Auswertung bezieht 80 Atomkraftwerksstandorte mit insgesamt 172 Reaktorblöcken in fünf Ländern (Deutschland, Frankreich, UK, Canada, USA) ein.

Für die Altersgruppen 0-5 und 0-15 Jahre konnten regionale Inzidenzen an 75 bzw. 80 Standorten in allen fünf Ländern ausgewertet werden. Für die älteren Altersgruppen standen lediglich für die USA Daten zur Verfügung.

Herr Greiser stellt sowohl Ergebnisse für die einzelnen 5-Jahres-Altersgruppen als auch für die zusammengefassten Altersgruppen 0-14 Jahre dar. Für die 22 US-amerikanischen Anlagen konnten zusätzlich kombinierte SIR für die 15-19 und die 20-24jährigen berechnet werden.

Die Ergebnisse zeigen für sämtliche untersuchten Altersbereiche statistisch signifikant gegenüber den Vergleichsinzidenzen erhöhte Erkrankungsrisiken im Nahbereich um die Anlagen.

Die prozentualen Erhöhungen bewegen sich in einem relativ engen Bereich zwischen 13% und 24%. Da sich die Vertrauensbereiche stark überlappen kann ein evtl. Unterschied zwischen den Altersgruppen mit statistischen Methoden nicht nachgewiesen werden.

7. Diskussion

Die Methodik der Metaanalyse ist einer bloßen Addition beobachteter Fallzahlen und Erwartungswerte über mehrere oder viele Standorte hinweg deshalb überlegen, weil sie eine Gewichtung für die Beiträge der Standorte zum Gesamtergebnis erlaubt. Hierdurch wird der Befund um jede einzelne Anlage mit einer gewissen Eigenständigkeit betrachtet. Als Gewichtungsgröße wird die Varianz herangezogen. Für die französischen Anlagen war dieses Verfahren jedoch nicht möglich, da in der zur Verfügung stehenden Publikation die benötigten Rohdaten lediglich in additiver Form angegeben waren und daher die Erkrankungszahlen und Erwartungswerte für die einzelnen Standorte nicht zur Verfügung standen. Die französischen Atomkraftwerke wurden in der Metaanalyse daher wie ein einzelner Standort behandelt.

Ein Hauptergebnis der Auswertung ist die hohe Konsistenz der beobachteten Risikoerhöhungen. Für alle einzelnen und aggregierten Altersgruppen werden statistisch signifikante Ergebnisse beobachtet. Der Befund der KiKK-Studie ist somit offenbar keineswegs auf Deutschland beschränkt. Auch in Ländern, in denen in Folgestudien keine signifikante erhöhten Leukämierisiken berichtet wurden, werden bei der konventionellen ökologischen Analyse Risiken deutlich. In der Einfachheit des verwendeten Studiendesigns liegt hier eine Stärke – zuvor konnte eine so große Zahl von Atomstandorten noch nicht in einer Analyse zusammengefasst werden.

Dennoch besteht noch immer die Möglichkeit, dass in weiteren Ländern keine Risikoerhöhungen beobachtet würden. Greiser weist daher auf die eingeschränkte Übertragbarkeit hin.

8. Gesamtbewertung

Aus wissenschaftlicher Sicht ist hervorzuheben, dass Herr Greiser eine große Menge von epidemiologischen Daten erstmals unter dieser Fragestellung auswertet, und damit neue Ergebnisse für die aktuelle Diskussion zur Verfügung stellt. Im strengen Sinn handelt es sich daher nicht nur um eine Metaanalyse in Bezug auf bereits publizierte bzw. von andere Autoren im Vorfeld bereits ausgewertete Daten, sondern in weiten Teilen um eine originäre wissenschaftliche Arbeit, die zu neuen, bisher nicht bekannten Ergebnissen geführt hat.

Die Schwerpunktsetzung auf die Altersgruppen unter 15 Jahren entspricht internationalem Standard. In Deutschland erfasst das Kinderkrebsregister diese Altersgruppe und in vielen einschlägigen Publikationen ist das Kindesalter als der Zeitraum zwischen dem ersten und dem Ende des 14. Lebensjahres definiert. Die Analyse für die Subgruppe der unter 5jährigen ist besonders relevant im Kontext der Diskussion um die Ergebnisse der KiKK-Studie.

Die aktuelle Analyse verwendet ein angemessen einfaches ökologisches Design. Die Metaanalyse realisiert Vorteile im Bereich der Abbildung der Heterogenität zwischen den Ländern und einzelnen Standorten und maximiert die statistische Teststärke. Gleichzeitig birgt die Vorgehensweise auch Limitationen (unterschiedliche Definition des Nahbereiches, Definitionen der Zieldiagnosen, keine Informationen über konkurrierende Risiken und mögliche Confounder, keine Berücksichtigung von Umzügen etc.). Es ist anzunehmen, dass diese Heterogenität eher zu einer Unterschätzung als zu einer Überschätzung des Risikos im Nahbereich um Atomanlagen führt.

Herkunft der Referenzwerte und die Definition der Untersuchungsregionen sollten noch genauer dargestellt werden. Zusätzlich wäre eine länderspezifische Auswertung – mindestens für die Länder, aus denen ausreichende Fallzahlen verfügbar sind - interessant. Ein Überblick über die zahlreichen weiteren Publikationen aus den einbezogenen, aber auch mehreren weiteren Ländern würde eine Metaanalyse abrunden.

Insgesamt tragen die vorliegenden neuen Ergebnisse erheblich zur Beantwortung der Frage nach der Realität eines Leukämierisikos für Kinder in der Umgebung kommerzieller Leistungsreaktoren im Normalbetrieb bei. Die Untersuchung erlaubt keine kausale

Interpretation. Im Kontext mit der internationalen Literatur zum Leukämierisiko, insbesondere der KiKK-Studie, erscheint ein Beitrag der radioaktiven Emissionen – möglicherweise mit noch unbekanntem weiteren Faktoren an dem erhöhten Risiko - ausserordentlich wahrscheinlich.

Der Vergleich mit den Lungenkrebsrisiken für Passivraucher setzt die Größenordnung der beobachteten (relativen) Risiken in eine anschauliche Perspektive. Anzumerken ist hier, dass vor einer allgemeinen Anerkennung des Passivrauchens als Krebsrisikofaktor eine längere Zeit mit z.T. sehr kontrovers geführten Diskussionen lag. Mit der Veröffentlichung der einschlägigen IARC-Monographie in 2004 wurde dieser Streit beendet. In der Folge wurden in mehreren Ländern gesetzliche Regelungen zum Schutz der Nichtraucher eingeführt. Hauptergebnis ist eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für Kinderleukämie in sämtlichen Ländern, für die Daten eruiert waren, darunter eine große Zahl von Fällen und Vergleichswerten, die bisher noch nicht unter dieser Fragestellung ausgewertet werden konnten. Diese Ergebnisse erhärten den Befund aus der KiKK-Studie, nach dem in der Umgebung von kommerziellen Atomanlagen im Normalbetrieb ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Leukämie bei Kindern besteht.

Greifswald, den 4.9.2009

Prof. Dr. med. Wolfgang Hoffmann, MPH

Interessenkonflikt/Befangenheit

Herr Prof. Greiser ist mir seit 1992 bekannt, in diesem Jahr nahm ich eine Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS) in der Abteilung von Herrn Greiser auf.

Ich habe dann bis zu meiner Berufung nach Greifswald in 2002 mit einer Unterbrechung für ein 15monatiges Stipendium in den USA in diesem Institut gearbeitet.

Herr Greiser und ich waren beide im Wiss. Beirat der KiKK-Studie des Mainzer Kinderkrebsregisters aktiv und haben gemeinsam mit Prof. Jöckel, Essen, ein Gutachten zur Epidemiologischen Qualität dieser Studie für das Bundesamt für Strahlenschutz erstellt.

Herr Greiser ist Mitautor auf mehreren Publikationen die in den vergangenen Jahren erschienen sind bzw. sich derzeit im peer review befinden.

Finanzielle Beziehungen bestehen nicht.

Für den hier relevanten Untersuchungsauftrag war ich ebenfalls zur Abgabe eines Angebotes aufgefordert worden und hatte im März d.J. ein Angebot abgegeben.