

**Bewertung der Untersuchung von Prof. E. Greiser (EpiConsult GmbH) zu
„Leukämieerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in der Umgebung von
Kernkraftwerken in fünf Ländern (Meta-Analyse und Analyse)“ 2009¹**

Erstellt von:

H. Merzenich, P. Kaatsch, M. Blettner

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

55101 Mainz

(11. September 2009)

Die Untersuchung von Herrn Prof. Greiser wurde im Auftrag der Bundestagsfraktion B'90/Die Grünen durchgeführt. Es handelt sich um eine „Meta-Analyse und Analyse“ zu Leukämie-Erkrankungen bei Kindern in der Umgebung von Kernkraftwerken in Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Kanada und den USA. Insgesamt wurden 80 Kernkraftwerke und die in ihrer Umgebung aufgetretenen Leukämiefälle betrachtet. Die beobachteten Fälle werden in Beziehung gesetzt zu den erwarteten Fällen. Die Meta-Analyse basiert dabei zum einen auf publizierten Daten (Anzahl Fälle, Erwartungswerte bzw. SIR). Für die USA standen als Datenquelle verschiedene Krebsregister zur Verfügung. Im Ergebnis zeigte sich für alle untersuchten Altersgruppen ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko für Leukämie mit Risikoerhöhungen zwischen 13% und 24% im Vergleich zum nationalen Erkrankungsrisiko.

Die nachfolgende Bewertung der Analyse von Herrn Prof. Greiser erfolgt nach Maßgabe der PRISMA-Checkliste². Diese basiert auf dem „Quality of Reporting of Meta-Analyses“-Statement³ und stellt anerkannte Richtlinien für die transparente und nachvollziehbare Qualität von systematischen Reviews und Meta-Analysen dar.

Titel

Aus dem Titel geht nicht zweifelsfrei hervor, ob es sich um eine Meta-Analyse Typ II (quantitative Zusammenfassung publizierter Daten) oder Typ III (Verwendung von Originaldaten) handelt.

¹ Basierend auf der im Internet zugänglichen Version (1. September 2009) http://www.gruene-bundestag.de/cms/atomausstieg/dokbin/302/302113.studie_leukaemierisiko.pdf

² Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The Prisma Statement. Moher et al.; *J Clin Epidemiol* July 2009, doi 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005

³ Moher et al. *Lancet* 1994; 354:1896-900

Abstract

Im Abstract fehlt eine aussagekräftige Beschreibung der Datenbasis und der Methoden.

Einleitung

Die Einleitung beschreibt dem Leser nicht umfassend die Vielfalt der bislang zum Thema „Kinderleukämien in der Umgebung von Atomkraftwerken“ veröffentlichten Studien. Vielmehr werden selektiv lediglich zwei Studien zitiert. Ein aktueller Review von Laurier et al. (2008) berücksichtigt dem gegenüber die „*Results for 198 nuclear sites throughout 10 countries. In addition to local studies, 25 multi-site studies have been published in eight countries*“⁴. Diese sehr umfassende Übersichtsarbeit wird nicht zitiert.

Auch wird in der Einleitung die Fragestellung der Untersuchung nicht spezifiziert.

Methoden und Ergebnisse

Ein formales Studienprotokoll als Grundlage der Auswertung fehlt. Die genauen Einschlusskriterien (Veröffentlichungszeitraum, Studientyp, Land etc.) bzw. die Ausschlusskriterien für die Nicht-Berücksichtigung von publizierten Ergebnissen werden nicht dargelegt. Die Suchstrategie in Literatur-Datenbanken wird nicht spezifiziert. Damit ist nicht nachvollziehbar, ob die Literaturrecherche vollständig oder selektiv war. Die berücksichtigten 7 Publikationen (Tabelle 1) werden nicht detailliert beschrieben (Studientyp, Studienpopulation, Qualitätskriterien: Responseraten, Biasmöglichkeiten,...). Eine genaue Beschreibung der zur Zusammenfassung von Einzelergebnissen verwendeten statistischen Methoden liegt nicht vor, lediglich ein Literaturverweis auf Petitti (2002). Es kann daher nicht nachvollzogen werden, welche statistische Analyse durchgeführt wurde und ob diese korrekt ist. Die Vollständigkeit der eingeschlossenen Publikationen wird nicht beschrieben. Keine Analyse eines möglichen Publikationsbias. Sensitivitätsanalysen werden nicht durchgeführt. Die Kombination von Literaturdaten und Originaldaten ist ein ungewöhnliches Vorgehen, was zu mindestens einer genauen Beschreibung bedurft hätte. Außerdem werden in den Tabellen die verschiedenen epidemiologischen Risikomaße Odds Ratio (OR), standardisierte Inzidenzrate (SIR) und relatives Risiko (RR) nicht von einander abgegrenzt.

Tabelle 2: hier werden die Kernergebnisse der Untersuchung beschrieben. Dabei handelt es sich um eine Zusammenfassung der Tabellen 4-9. Für die Altersgruppe der 0-4 Jährigen werden in Tabelle 2 insgesamt 2.038 Fälle ausgewiesen. Diese Angabe ist aufgrund der in Tabelle 4 genannten

⁴ Laurier et al. *Radiation Protection Dosimetry* 2008; 132:182-190

Fallzahlen nicht nachvollziehbar. So wird in **Tabelle 4** zum einen gar keine Gesamtfallzahl genannt (siehe Zeile, gepooltes Ergebnis). Zum anderen ergibt die Addition aller aufgeführten Fallzahlen eine Gesamtsumme von nur 1535 beobachteten und 1443,51 erwarteten Fällen. Insgesamt sind die gepoolten Schätzer in den Tabellen 4 bis 9 nicht nachvollziehbar. Die Standardmethode zur Berechnung des gepoolten Schätzers für das SIR ergibt andere Resultate. Zum Beispiel ist in **Tabelle 8** die Gesamtzahl der beobachteten Fälle 345, also kleiner als die Zahl der erwarteten Fälle (349,04), ihr Quotient 0,988 entspricht nicht dem angegebenen Wert von 1,22. Da es sich hier um Poisson-verteilte Zufallsvariablen handelt, ist nicht erklärbar, wie eine gepoolte SIR von 1,22 berechnet werden kann. In Tabelle 2 werden manchmal US Daten, manchmal gemischte Daten angegeben.

Problematisch ist auch, dass Daten zusammengefasst werden, die aus unterschiedlich großen Regionen stammen. Ein solches Vorgehen ist nicht gerechtfertigt. Darauf geht der Autor in der Diskussion aber selbst ein.

Diskussion

Die Diskussion lässt eine kritische Auseinandersetzung mit den offensichtlichen methodischen Mängeln vermissen.

Es wird nicht erwähnt, dass die berücksichtigten Studien nicht voneinander unabhängig sind. So weist Tabelle 4 für Deutschland das Erkrankungsrisiko für Kinder von 0-4 Jahren aus (KiKK-Fall-Kontroll-Studie). Für die Altersgruppe der Kinder von 0 - 14 Jahren (Tabelle 9) werden Daten einer ökologischen Studie aus Deutschland herangezogen (Abschlussbericht, Kaletsch et al. 1997), wobei die hier gefundenen Fälle wiederum Bestandteil der KiKK-Studie waren (überlappende Zeitfenster und Datenbasis).

Es bleibt unverständlich, warum die Daten zu AML (COMARE, UK) in der Analyse berücksichtigt worden sind. Für AML und ALL werden unterschiedliche ätiologisch-relevante Risikofaktoren postuliert (vgl. Greaves; *Nat Rev Cancer* 2006). Ebenso muss bei der Gruppe der jungen Erwachsenen ein im Vergleich zur kindlichen Situation anderes Krankheitsgeschehen erwogen werden. Im übrigen fehlt eine präzise Definition der Begriffe „Kinder“ und „Jugendliche“.

Es wurden für die vorliegende Untersuchung nur Datenquellen herangezogen, die die für die durchgeführte Analyse notwendigen Basisinformationen enthielten. Die mit diesem Vorgehen verbundene Selektion in der Auswahl der Publikationen bzw. die Bedeutung dieses selektiven Vorgehens für die Interpretation der Ergebnisse wird nicht thematisiert (Selektionsbias, Retrievalbias, Publikationsbias).

Es wurden zwei sehr unterschiedliche Herangehensweisen gewählt: einerseits wurden publizierte Datenquellen herangezogen, andererseits wurden US-amerikanische Originaldaten verwendet. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wäre zumindest eine stratifizierte Betrachtung sinnvoll gewesen. Aufgrund der Datenlage werden die Altersgruppen der 5-9 Jährigen, der 10-14 Jährigen, der 15-19 Jährigen und der 20-24 Jährigen ausschließlich auf Basis der US-Daten (22 KKWs) betrachtet. In den Altersstrata der 0-4 Jährigen und der 0-14 Jährigen fließen die Daten aller berücksichtigten Länder ein (75 bzw. 80 KKWs).

Insgesamt hat EpiConsult GmbH eine Analyse vorgelegt, die den üblichen methodischen Standards der Epidemiologie nicht genügt. Möglicherweise wären B'90/Die Grünen besser beraten gewesen, ein epidemiologisch ausgewiesenes Institut zu beauftragen.