

PSR/IPPNW Schweiz
(entspricht sinngemässer Übersetzung des letter to the editor)

Ausreichende statistische Nachweiskraft der CANUPIS-Studie?

Leserbrief im Schweizer Krebsbulletin No 4/2009 (p. 299 – 300) vom 26.11.2009 zur Studie über Kinderkrebserkrankungen und Atomkraftwerke in der Schweiz

Claudio Knüsli¹, Hagen Scherb², Martin Walter¹

¹Ärztinnen und Ärzte für soziale Verantwortung / zur Verhütung des Atomkrieges (PSR/IPPNW) Schweiz

²Institut für Biomathematik und Biometrie, Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Neuherberg, Deutschland

CANUPIS (Study on Childhood Cancer and Nuclear Power Plants in Switzerland), ein Schweizer Studienprojekt zur Häufigkeit von Krebserkrankungen bei Kindern in der Umgebung von schweizerischen Atomkraftwerken, wurde im November 2008 vorgestellt (1). Anlass zur Schweizer Studie gaben die Ergebnisse der Deutschen KiKK-Studie (Epidemiologische Studie zu Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken; 2). Diese Studie hatte eine Verdoppelung des Risikos von Blutkrebs (Leukämie) bei unter 5-jährigen Kindern gefunden, die zum Zeitpunkt der Diagnose im Umkreis von 5 Kilometern eines Atomkraftwerkes wohnten.

Die Schweizer Studie strebt an, die deutschen Resultate bei unter 5-jährigen Kindern sowohl für Blutkrebs wie für Krebserkrankungen allgemein mit einer Kohortenstudie zu bestätigen. Diese umfasst die Beobachtungszeit von 1985 bis 2007 (23 Jahre). Im Gegensatz zur KiKK-Studie untersucht die CANUPIS-Studie auch bis zu 16-jährige Kinder. Die Autoren hielten fest, dass ihre Berechnungen bei der Studienplanung ergeben haben, die Schweizer Studie weise genügend statistische Nachweiskraft auf, um bei unter 5-jährigen Kindern eine Verdoppelung des Risikos von Blutkrebs sowie eine Zunahme von 40% bei Krebserkrankungen allgemein nachweisen zu können (***“Power calculations suggested that with the planned study design, we will have sufficient statistical power to show a doubling of risk for leukaemia in children under age 5 years, and a 40% increase in all cancers, as reported by the German study”***; 1). Für die Gruppe der unter 16-Jährigen wurden primär keine Angaben zur statistischen Nachweiskraft gemacht.

Die Autoren nannten folgende Voraussetzungen: Schweizer Bevölkerungszahl von 7.5 Millionen Menschen, wovon circa 1% im Umkreis von 5 Kilometern von einem Atomkraftwerk leben; ferner die folgenden Fallzahlen: Bei den unter 5-Jährigen 429 Fälle mit Blutkrebs und 1386 mit Krebserkrankungen allgemein sowie bei den unter 16-Jährigen 981 Fälle mit Blutkrebs und 2957 mit Krebserkrankungen allgemein.

Es erschien den Verfassern des Leserbriefes fragwürdig, ob aufgrund dieser demographischen Parameter wirklich von einer für solche Studien zu fordernden statistischen Nachweiskraft (*power*) von mindestens 80% bei einem Signifikanzniveau von 5% ausgegangen werden kann. ***Sie wurden von den Studienautoren auf Anfrage hin im September 2008 informiert, dass die statistische Nachweiskraft von CANUPIS für die Gruppe der unter 5-jährigen***

Kinder mit Blutkrebs in der Tat lediglich 51% betrage (3). Allerdings hielten die Autoren fest, dass die power für den Nachweis eines relativen Risikos (RR) von 2.0, also einer Verdoppelung des Erkrankungsrisikos im 5-Kilometer-Umkreis zum nächsten Atomkraftwerk, für die übrigen drei Patientengruppen in einem zuverlässigen Bereich, d.h. deutlich über 80%, läge. So betrage die power für alle Krebserkrankungen 94% bei der Gruppe der unter 5-Jährigen, und bei der Gruppe der unter 16-Jährigen 85% für Blutkrebs sowie 99% für alle Krebserkrankungen. Die power sei somit genügend gut, um eine mögliche Assoziation (zwischen Erkrankungshäufigkeit und Nähe zum nächsten Atomkraftwerk) im Bereich der in Deutschland beobachteten Assoziation zu zeigen. Diese Berechnungen zur power (Tabelle 1) konnten die Verfasser des Leserbriefes – bis auf geringe numerische Abweichungen – nachvollziehen, indem sie einen zweiseitigen Einstichproben-Poisson-Test auf dem 10% Signifikanzniveau verwendeten (Methode nach „*randomized uniformly most powerful tests*“; 4, 5).

Es ist nicht klar, aufgrund welcher publizierter Daten der hohe Wert des relativen Risikos von 2.0 von den Autoren der Schweizer Studie für die Berechnung der statistischen Nachweiskraft für alle 4 Patientengruppen der CANUPIS-Studie (Kinder unter 5 sowie unter 16 Jahren, Blutkrebsfälle sowie Krebserkrankungen allgemein) ausgewählt wurde. Gemäss Literaturangaben (6, 7) ist ein relatives Risikos (RR) von 2.0 lediglich für die Gruppe der unter 5-Jährigen mit Blutkrebs anzunehmen, für die übrigen drei Patientengruppen ist $RR=2.0$ aber zu hoch angesetzt und damit nicht adäquat. In einer früheren deutschen Studie (6) war das zusätzliche relative Erkrankungsrisiko (*ERR, excessive relative risk*) sowohl für Blutkrebs wie für Krebserkrankungen allgemein bei unter 15-jährigen Kindern etwa halb so gross wie dasjenige der unter 5-Jährigen (Tabelle 2). Dieses Zahlenverhältnis legt nahe, das zusätzliche relative Erkrankungsrisiko (*ERR*), das in der KiKK-Studie für unter 5-Jährige gefunden wurde, für die Abschätzung des zusätzlichen relativen Risikos der Gruppe der unter 16-jährigen Kinder in der CANUPIS-Studie zu halbieren (Tabelle 3).

Wenn die Berechnungen der aktuell laufenden CANUPIS-Studie für adäquate relative Risikowerte durchgeführt werden, ergeben sich für alle 4 Patientengruppen Schätzwerte für die statistische Nachweiskraft, die deutlich unter der kritischen 80%-Limite liegen (Tabelle 3). Das heisst, dass das Risiko von falsch negativen Studienresultaten für alle 4 Patientengruppen als inakzeptabel hoch eingestuft werden muss, falls das Ausmass der Erhöhung des Krebserkrankungsrisikos in der Umgebung von Atomkraftwerken in der Schweiz und in Deutschland im ähnlichen Bereich liegt. Die Risiken, die notwendig sind, um eine Erhöhung mit ausreichend power (>80%) nachweisen zu können, liegen für alle 4 Patientengruppen deutlich höher (zwischen 30% und 70%, siehe Tabelle 4.) als diejenigen, die in den deutschen Studien beobachtet wurden. Die notwendigen Werte für das relative Risiko wären sogar noch höher, falls konventionelle zweiseitige Tests auf Niveau 5% anstelle der liberaleren zweiseitigen 10%-Tests oder einseitigen 5%- Tests verwendet würden.

Die Autoren des Leserbriefes ersuchen um eine Erklärung seitens des CANUPIS-Forschungsteams, weshalb für die Berechnung der statistischen Nachweiskraft sowohl bei den unter 5-Jährigen wie auch bei den unter 16-Jährigen (somit für alle 4 Patientengruppen) vom inadäquat hohen Wert von 2.0 (das heisst einer Verdoppelung des Erkrankungsrisikos) sowohl für Blutkrebs wie auch für Krebserkrankungen allgemein ausgegangen wurde. Ebenso interessieren Angaben zu revidierten Berechnungen der statistischen Nachweiskraft auf der Basis adäquater relativer Risikowerte und Fallzahlen.

Das Handicap der CANUPIS-Studie, nur eine ungenügende statistische Nachweiskraft für eine Bestätigung der Resultate der deutschen Kinderkrebsstudie aufzuweisen, könnte mit der

Formulierung einer zusätzlichen Studienzielsetzung vermindert werden. *So schlagen Verfasser des Leserbriefes vor, dass die statistische Analyse ergänzend untersuchen sollte, ob die Resultate der Schweizer Studie von denjenigen der deutschen KiKK-Studie signifikant verschieden sind. Dies könnte mit einem formellen Vergleich der Schätzwerte des Risikos und der entsprechenden Vertrauensintervalle erreicht werden. Eine solche Ergänzung der Studienzielsetzung könnte vor einer Fehlinterpretation eines voraussichtlich negativen CANUPIS-Resultates schützen. Insbesondere könnte damit einer Interpretation begegnet werden, ein negatives Resultat weise auf das Fehlen eines krebsbegünstigenden Effektes (8) in der Umgebung von Schweizer Atomkraftwerken hin.* Eine solche zusätzliche Analyse wäre ausserdem in der Lage, die Unzulänglichkeit des aktuellen Bestätigungs-Designs der CANUPIS-Studie teilweise zu kompensieren, ohne dabei das laufende Studienprojekt zu gefährden.

* * *

Danksagung

Wir bedanken uns bei A.Körblein, Nürnberg, für seine wertvolle Unterstützung in statistischen Fragen.

* * *

Tabelle 1

CANUPIS-Studie: Berechnete Werte für die statistische Nachweiskraft (*power*) bezogen auf das relative Risiko (RR) = 2.0 für Blutkrebs und Krebskrankheiten allgemein bei Kindern, die im Umkreis von 5 km eines schweizerischen Atomkraftwerkes leben (3)

	Blutkrebs	Krebskrankheiten allgemein
unter 5-Jährige	power 51% bei RR 2.0	power 94% bei RR 2.0
unter 16-Jährige	power 85% bei RR 2.0	power 99% bei RR 2.0

Tabelle 2

Relatives Risiko (RR) und zusätzliches relatives Risiko (*excessive relative risk = ERR*) für Blutkrebs und Krebskrankheiten allgemein bei Kindern, die im Umkreis von 5 km eines deutschen Atomkraftwerkes leben (6)

	Blutkrebs	Krebskrankheiten allgemein
unter 5-Jährige	RR 1.76 ERR 0.76	RR 1.54 ERR 0.54
unter 15-Jährige	RR 1.36 ERR 0.36	RR 1.22 ERR 0.22

Tabelle 3

CANUPIS-Studie: Schätzwerte der statistischen Nachweiskraft (*power*) entsprechend den demographischen Vorgaben (1) bezogen auf adäquate relative Risikowerte (RR) für Blutkrebs und Krebskrankheiten allgemein bei Kindern, die im Umkreis von 5 km eines schweizerischen Atomkraftwerkes leben; zweiseitiger Einstichproben-Poisson-Test auf 5% -Niveau

	Blutkrebs	Krebskrankheiten allgemein
unter 5-Jährige	power 51.5 % bei RR 2.19	power 52.2% bei RR 1.61
unter 16-Jährige	power 39.4% bei RR 1.60	power 33.8% bei RR 1.30

Tabelle 4

CANUPIS-Studie: Minimal notwendige relative Risikowerte (RR) für eine statistische Nachweiskraft (*power*) von mindestens 80% entsprechend den demographischen Vorgaben (1) für Blutkrebs und Krebskrankheiten allgemein bei Kindern, die im Umkreis von 5 km eines schweizerischen Atomkraftwerkes leben; zweiseitiger Einstichproben-Poisson-Test auf 10%-Niveau

	Blutkrebs	Krebskrankheiten allgemein
unter 5-Jährige	minimale power 80% minimal notwendige RR 2.59	minimale power 80% minimal notwendige RR 1.79
unter 16-Jährige	minimale power 80% minimal erforderliche RR 1.95	minimale power 80% minimal erforderliche RR 1.51

Literaturangaben

1. Kuehni C, von der Weid N, Hengartner H, Niggli F, Rösli M, Huss A, Feller M, Egger M; Schweizer Krebsbulletin IV/2008 p. 264-266; <http://sakk.ch/en/download/179>
2. Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R, Schmiedel S, Blettner M; Leukaemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants. Int J Cancer. 2008 Feb 15; 122(4): 721-6
3. Personal communication by the authors at the Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern; letter from 8.9.2008
4. Lehman EL; Testing Statistical Hypotheses, Second Edition. John Wiley, New York. 1986.
5. Scherb H; Determination of uniformly most powerful tests in discrete sample spaces. METRIKA. 2001; 53 (1): 71-84.
6. Körblein A, Hoffmann W; Childhood cancer in the vicinity of German nuclear power plants. Medicine & Global Survival. 1999; 6: 18-23;
<http://www.ippnw.org/Resources/MGS/V6N1Korblein.html>
7. Spix C, Schmiedel S, Kaatsch P, Schulze-Rath R, Blettner M; Case-control study on childhood cancer in the vicinity of nuclear power plants in Germany, 1980-2003. Eur J Cancer. 2008 Jan; 44(2): 275-84. Epub 2007 Dec 21.
8. Bross ID; Why proof of safety is much more difficult than proof of hazard. Biometrics. 1985 Sep; 41(3):785

Und: www.canupis.ch

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Claudio Knüsli
Präsident PSR/IPPNW Schweiz
Klosterberg 23
CH-4051 Basel

Tel. / Fax + 41 (0) 61 271 50 25

sekretariat@ippnw.ch