



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

INSTITUT UND POLIKLINIK FÜR ARBEITS-,
SOZIAL- UND UMWELTMEDIZIN
(DIREKTOR: PROF. DR. D. NOWAK)

ARBEITSGRUPPE ARBEITS- UND
UMWELTEPIDEMIOLOGIE & NET TEACHING
(LEITUNG: PROF. DR. KATJA RADON, M.SC.)



Zusatzauswertungen zum Forschungsvorhaben

„Zusammenhang von hämatologischen Krebserkrankungen und der wohnlichen Nähe zu Schlammgruben(verdachtsflächen) und zu Anlagen der Kohlenwasserstoffförderung in Niedersachsen“

22.05.2019

Felix Forster, Ronald Herrera, Katja Radon

Prof. Dr. Katja Radon, MSc.
Institut für Arbeits-, Sozial- u. Umweltmedizin
Telefon +49 (0)89 4400 - 52485
Telefax +49 (0)89 4400 - 54954
sekretariat-radon@med.uni-muenchen.de

www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Ziemssenstraße 1
D-80336 München

Inhalt

1	Zusammenfassung	4
2	Einleitung.....	5
3	Methodik.....	6
3.1	Studienregion	6
3.2	Studienbevölkerung	6
3.3	Exposition	7
3.3.1	Standorte der Erdgasförderung	7
3.3.2	Fracking-Maßnahmen.....	7
3.4	Statistische Auswertung.....	8
3.4.1	Beschreibende Statistik.....	8
3.4.2	Analytische Statistik.....	8
4	Ergebnisse	10
4.1	Beschreibende Statistik.....	10
4.2	Analytische Statistik.....	10
5	Diskussion.....	14
5.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	14
5.2	Stärken und Schwächen der Studie	14
5.3	Diskussion der Ergebnisse	15
6	Schlussfolgerung und Ausblick	15
7	Danksagung	16
8	Literaturverzeichnis	17

Abkürzungen

AML	Akute myeloische Leukämie
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
EKN	Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen
ICD-10-GM	International Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification
KI	Konfidenzintervall
LBEG	Landesamt für Bergbau, Energie und Geologie Niedersachsen
LK	Landkreis
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MM	Multipl. Myelom
MS	Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NIBIS	Niedersächsisches Bodeninformationssystem
OR	Odds Ratio
SG	Samtgemeinde

1 Zusammenfassung

Die hier vorgestellten Zusatzauswertungen ergänzen den Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben „Zusammenhang von hämatologischen Krebserkrankungen und der wohnlichen Nähe zu Schlammgruben(verdachtsflächen) und zu Anlagen der Kohlenwasserstoffförderung in Niedersachsen“ vom 30.11.2018. Hintergrund war, dass sich im Hauptbericht für die gesamte Studienregion zwischen der wohnlichen Nähe zu Standorten der Kohlenwasserstoffförderung (Anlagen der Erdgas- und Erdölförderung zusammen betrachtet) und hämatologischen Krebserkrankungen kein Zusammenhang zeigte, die wohnliche Nähe zu Standorten der Erdgasförderung insgesamt und besonders im Landkreis Rotenburg aber mit hämatologischen Krebserkrankungen assoziiert war. Ziel dieser Zusatzauswertungen war es daher, diesem Befund detaillierter nachzugehen. Dabei galt es insbesondere zu überprüfen, inwieweit die gefundene Risikoerhöhung auf den Landkreis Rotenburg zurückzuführen ist. Des Weiteren sollte überprüft werden, was, neben statistischem Zufall, die Ursachen für eine Risikoerhöhung im Landkreis Rotenburg sein könnte; es sollte hierbei ein besonderes Augenmerk auf Fracking-Maßnahmen liegen.

Studienregion und -design entsprachen dabei der Hauptstudie. Insgesamt wurden 3.978 Fälle und 15.912 Kontrollen aus 15 niedersächsischen Landkreisen in die Register-basierte Fall-Kontroll-Studie eingeschlossen. Die Studie erfolgte ohne Befragung der Teilnehmer. Als Expositionsmaße wurden das Vorliegen eines Standorts der Erdgasförderung bzw. das Vorliegen eines Standorts der Erdgasförderung, an dem Fracking-Maßnahmen durchgeführt wurden, im Umkreis von 1 km um die Wohnung der Probanden verwendet. Die Auswertungen erfolgten für die Gesamtregion, die Gesamtregion ohne den Landkreis Rotenburg, die Landkreise Rotenburg, Cloppenburg, Diepholz und Grafschaft Bentheim sowie den Altlandkreis Rotenburg. Zusätzlich wurden die Modelle ohne Berücksichtigung der Gemeinde Bothel berechnet. Abschließend wurde für Männer und Frauen stratifiziert ausgewertet.

Die Risikoerhöhung durch Wohnnähe zu Standorten der Erdgasförderung in der gesamten Studienregion ohne den Landkreis Rotenburg (Odds Ratio 1,14; 95%-Konfidenzintervall 0,92 bis 1,41) verringerte sich nur geringfügig im Vergleich zur Schätzung für die gesamte Studienregion inklusive Rotenburg (Odds Ratio 1,19; 95%-Konfidenzintervall 0,97 bis 1,45). Die Wohnnähe zu Standorten, an denen Fracking-Maßnahmen durchgeführt worden waren, zeigte ebenfalls eine tendenzielle Risikoerhöhung (Odds Ratio 1,22; 95%-Konfidenzintervall 0,75 bis 2,00), bei sehr geringer Anzahl exponierter Fälle (n=21) und Kontrollen (n=71). Auch die weiteren Analysen ergaben keine wesentlichen Hinweise zur Erklärung der bereits im Abschlussbericht dargestellten Ergebnisse.

Zusammenfassend lässt sich der Zusammenhang zwischen Wohnnähe zu Standorten der Erdgasförderung und hämatologischen Krebserkrankungen nicht allein auf eine Risikoerhöhung im Landkreis Rotenburg zurückführen. Die Ergebnisse zum Wohnabstand zu Standorten der Erdgasförderungen, an denen Fracking-Maßnahmen durchgeführt worden waren, sind nicht statistisch signifikant und durch die geringe Anzahl exponierter Fälle und Kontrollen nur eingeschränkt interpretierbar.

2 Einleitung

Eine 2014 durchgeführte Sonderauswertung des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen ergab eine Häufung hämatologischer Krebserkrankungen bei in der Samtgemeinde Bothel wohnenden Männern. Eine anschließende Folgeuntersuchung in dieser Gemeinde zeigte einen möglichen Zusammenhang zwischen der Wohnnähe zu Bohrschlammgruben und hämatologischen Krebserkrankungen; für die Wohnnähe zu Standorten der Erdgasförderung war die Assoziation schwächer. Vor dem Hintergrund der noch nicht ausreichend geklärten Risikofaktoren für hämatologische Krebserkrankungen und der zuvor identifizierten Häufung in Bothel war es das Ziel dieses Forschungsvorhabens, zu überprüfen, ob in der Nähe zu niedersächsischen Standorten der Kohlenwasserstoffförderung (also Standorte der Erdgas- und Erdölförderung zusammenbetrachtet) oder in der Nähe zu Bohrschlammgruben bzw. Schlammgrubenverdachtsflächen vermehrt hämatologische Krebserkrankungen aufgetreten waren.

Wie im Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben im Jahr 2018 zusammengefasst, ergaben sich für die gesamte Studienregion keine Zusammenhänge zwischen Wohnnähe zu Standorten der Kohlenwasserstoffförderung (Anlagen der Erdgas- und Erdölförderung zusammen betrachtet) oder Schlammgrubenverdachtsflächen mit Mischgruben und dem Auftreten hämatologischer Krebserkrankungen. In den Sekundäranalysen war die Wohnnähe zu Standorten der Erdgasförderung dagegen insbesondere im Landkreis Rotenburg mit hämatologischen Krebserkrankungen assoziiert.

Ziel dieser im Jahr 2019 durchgeführten Zusatzauswertungen war es, aufgrund der bisherigen Befunde des Forschungsvorhabens, der möglichen Risikoerhöhung für hämatologische Krebserkrankungen durch Wohnnähe zu Standorten der Erdgasförderung detaillierter nachzugehen. Dabei galt es insbesondere zu überprüfen, inwieweit die gefundene Risikoerhöhung auf den Landkreis Rotenburg zurückzuführen ist. Zudem sollte untersucht werden was, neben statistischem Zufall, die Ursachen für eine Risikoerhöhung im Landkreis Rotenburg sein könnte; hierbei sollte ein besonderes Augenmerk auf Fracking-Maßnahmen liegen.

3 Methodik

3.1 Studienregion

Die Studienregion umfasste dieselben Landkreise wie im Hauptbericht beschrieben. In einzelnen Analysen wurde der Altkreis Rotenburg betrachtet, der etwa aus der südlichen Hälfte des aktuellen Landkreises Rotenburg (Wümme) besteht. Dort befinden sich fast alle Standorte der Erdgasförderung im Landkreis Rotenburg (Abbildung 1). Der Altkreis umfasst die Gemeinden Ahausen, Bötersen, Bothel, Brockel, Fintel, Hassendorf, Hellwege, Helvesiek, Hemsbünde, Hemslingen, Horstedt, Kirchwalsede, Lauenbrück, Reeßum, Rotenburg (Wümme), Scheeßel, Sottrum, Stemmen, Vahlde, Visselhövede und Westerwalsede. Darüber hinaus wurde die Samtgemeinde Bothel betrachtet, in der das ursprüngliche Krebscluster entdeckt worden war.

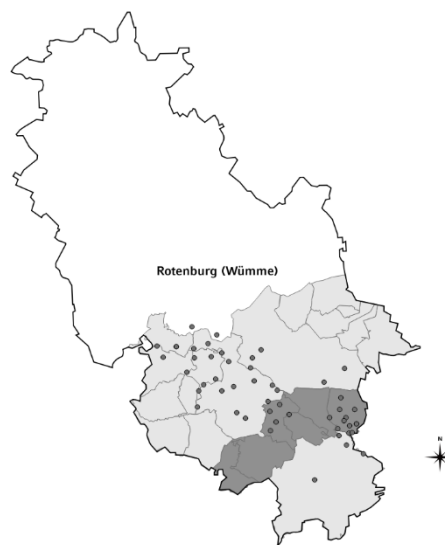


Abbildung 1: Landkreis Rotenburg (Wümme) mit Standorten der Erdgasförderung; hellgraue Fläche: Altkreis Rotenburg; dunkelgraue Fläche: Samtgemeinde Bothel (der Altkreis Rotenburg schließt auch die Samtgemeinde Bothel ein)

3.2 Studienbevölkerung

Die betrachtete Studienbevölkerung hat sich im Vergleich zum Hauptbericht nicht verändert. Sie umfasste 3.978 Fälle mit hämatologischen Krebserkrankungen (ICD-10-GM Diagnosen C81-C96) [1] und 15.912 Kontrollen (siehe Hauptbericht, Abbildung 2). Analog zum Hauptbericht wurden die drei Unterarten Non-Hodgkin-Lymphom (NHL; C82-88) einschließlich chronisch lymphatischer Leukämie (CLL; C91.1) und Multiplem Myelom (MM; C90), Multiples Myelom (C90) und Akute Myeloische Leukämie (AML; C92.0) als weitere Zielgrößen definiert. Ausgeschlossen wurden Personen, die keine (niedersächsische) Expositionsquelle im Umkreis von 1 km um ihre Wohnung hatten und in der Nähe einer Grenze zu anderen Bundesländern oder in der Nähe der Grenze zu den Niederlanden wohnten. Falls sich bei diesen Personen eine Expositionsquelle im Umkreis von 1 km um ihren Wohnort befand, wurden sie nicht aus der Analyse ausgeschlossen, weil ihr Expositionsstatus vorlag. Für die Analysen zu Standorten der Erdgasförderung wurden hierdurch 176 Personen ausgeschlossen; für Analysen zu Standorten mit Fracking-Maßnahmen 178 Personen.

3.3 Exposition

Analog zum Hauptbericht wurde die Exposition als das Vorhandensein eines Standorts der Erdgasförderung bzw. einer Fracking-Maßnahme im Umkreis von 1 km um die Wohnung definiert. Die Exposition floss als ja/nein-Variable in die Analyse ein.

3.3.1 Standorte der Erdgasförderung

Die betrachteten Standorte der vorrangigen Erdgasförderung wurden analog zum Hauptbericht definiert. Als einziger Unterschied wurden auch Standorte in den niedersächsischen Nachbarlandkreisen der Studienregion berücksichtigt. Konkret betraf das aber nur einen zusätzlichen Standort im Landkreis Osnabrück. Folglich wurden 638 Standorte der vorrangigen Erdgasförderung betrachtet (Tabelle 1).

3.3.2 Standorte mit Fracking-Maßnahmen

Die Auswahl der betrachteten Standorte mit Fracking-Maßnahmen basierte auf einer Liste des Landesamts für Bergbau, Energie und Geologie Niedersachsen (LBEG). [2] Um eine angenommene Latenzzeit von 30 Jahren zu berücksichtigen, wurden nur Standorte berücksichtigt, an denen ab 1982 mindestens eine Fracking-Maßnahme durchgeführt worden waren. Nach 2011 wurden in Niedersachsen keine Fracking-Maßnahmen mehr durchgeführt. Die Auswahl wurde auf Maßnahmen innerhalb der Studienregion bzw. der niedersächsischen Nachbarlandkreise beschränkt. Zwei Geothermie-Bohrungen wurden ausgeschlossen. Somit wurden 273 Fracking-Maßnahmen an 121 Standorten berücksichtigt (Abbildung 2; Tabelle 1).



Abbildung 2: Verteilung der 273 Fracking-Maßnahmen über die Studienregion und benachbarte niedersächsische Landkreise (weiß markierte Gemeinden sind Städte mit mehr als 50.000 Einwohnern, die von den Analysen ausgeschlossen wurden)

Tabelle 1: Anzahl der Standorte der Erdgasförderung und Fracking-Maßnahmen in den Landkreisen der Studienregion

Landkreis	Anzahl der Standorte der Erdgasförderung ^a N _{gesamt} =637	Anzahl der Standorte mit Fracking-Maßnahmen ^b N _{gesamt} =117
Celle	4	2
Cloppenburg	61	2
Diepholz	141	9
Emsland	25	4
Gifhorn	2	0
Grafschaft Bentheim	90	1
Heidekreis	52	21
Lüchow-Dannenberg	16	0
Nienburg (Weser)	19	0
Oldenburg	80	0
Region Hannover	17	5
Rotenburg (Wümme)	51	44
Uelzen	12	1
Vechta	45	13
Verden	22	15

^a 1 zusätzlicher Standort der Erdgasförderung im Nachbarlandkreis Osnabrück wurde mit einbezogen.

^b 4 zusätzliche Standorte mit Fracking-Maßnahmen in den Nachbarlandkreisen Hildesheim (1 Standort) und Leer (3 Standorte) wurden mit einbezogen, keiner dieser lag im 1 km Abstand zur Studienregion.

3.4 Statistische Auswertung

Alle Analysen wurden mit den Software-Paketen R Version 3.4.3 [3] und QGIS Version 2.18.15 Las Palmas [4] durchgeführt.

3.4.1 Beschreibende Statistik

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der exponierten und nicht exponierten Fälle und Kontrollen aus der Samtgemeinde Bothel wurden beschrieben. Für die Samtgemeinde Bothel alleine konnten aufgrund der niedrigen Fallzahl keine logistischen Regressionsmodelle berechnet werden.

3.4.2 Analytische Statistik

Zur Analyse der Zusammenhänge zwischen den beiden Expositionsmaßen und hämatologischen Krebserkrankungen wurden analog zum Hauptbericht unconditionelle

logistische Regressionsmodelle verwendet. Diese wurden für die Matchingvariablen Geschlecht, Altersgruppe, Landkreis und Diagnosejahr adjustiert und entsprechen damit den „Modellen 1“ in den Tabellen des Hauptberichts. Für einige Modelle mit kleineren Fallzahlen war die Verwendung der 14 Altersgruppen nicht möglich. In diesen Fällen wurde eine Altersgruppierung mit 3 Kategorien verwendet (18-49 Jahre, 50-69 Jahre, 70 Jahre und älter). Ein Zusammenhang wurde als statistisch signifikant bezeichnet, wenn das 95% Konfidenzintervall der Odds Ratio die 1 nicht einschloss (entsprechend einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$).

In allen Modellen wurden Expositionsquellen in den niedersächsischen Nachbarlandkreisen berücksichtigt. Ausgeschlossen wurden Personen in der Nähe der Grenze zu den Niederlanden oder anderen Bundesländern ohne Expositionsquelle im Umkreis von 1 km um ihre Wohnung (siehe 3.2).

Der Zusammenhang zwischen der wohnlichen Nähe zu Standorten der Erdgasförderung (Standort im 1 km-Umkreis um die Wohnung vorhanden) und dem Auftreten hämatologischer Krebserkrankungen wurde für folgende Regionen getrennt betrachtet:

- gesamte Studienregion;
- gesamte Studienregion ohne den Landkreis Rotenburg;
- gesamte Studienregion ohne die Samtgemeinde Bothel;
- Altkreis Rotenburg;
- Landkreis Cloppenburg;
- Landkreis Diepholz;
- Landkreis Grafschaft Bentheim.

Die Landkreise Cloppenburg, Diepholz und Grafschaft Bentheim wurden ebenfalls einzeln betrachtet, weil dort die Exposition gegenüber einem Standort der Erdgasförderung unter den Kontrollen am häufigsten war.

Der Zusammenhang zwischen der wohnlichen Nähe zu Standorten mit Fracking-Maßnahmen (Maßnahmen im 1 km-Umkreis um die Wohnung jemals vorhanden) und dem Auftreten hämatologischer Krebserkrankungen wurde für die gesamte Studienregion mit und ohne den Landkreis / Altlandkreis Rotenburg sowie für den Landkreis Rotenburg und den Altlandkreis Rotenburg alleine untersucht.

Die Analysen wurden zusätzlich auf Fälle beschränkt, aus deren Gemeinden ausreichend Kontrollen vorlagen. Hierbei wurden 188 Fälle und 96 Kontrollen aus den Gemeinden Isenbüttel (Gifhorn), Papenteich (Gifhorn), Ronnenberg (Region Hannover), Schüttorf (Grafschaft Bentheim), Thedinghausen (Verden) und Stadt Gifhorn ausgeschlossen. Hierdurch sollte überprüft werden, ob durch das Fehlen von Kontrollen in einzelnen Gemeinden eine Verzerrung der Ergebnisse stattgefunden haben könnte.

Zudem wurden die Analysen zu Standorten mit Fracking-Maßnahmen getrennt nach Geschlecht durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibende Statistik

Wie in Tabelle 2 dargestellt, lebten jeweils etwas mehr als ein Drittel der Fälle (36,4%; 8 von 22) und Kontrollen (34,1%; 14 von 41) in der Samtgemeinde Bothel in maximal 1 km Entfernung zu Standorten der Erdgasförderung. 15 der 22 Fälle gehörten zur Gruppe der NHL inklusive MM und CLL, 3 zur Gruppe der MM und ein Fall zur Gruppe der AML.

Tabelle 2: Relative und absolute Häufigkeiten nach Diagnosegruppen für die Wohnnähe gegenüber Standorten der Erdgasförderung inklusive Standorten in den niedersächsischen Nachbarlandkreisen der Studienregion; alle Fälle und Kontrollen in der Samtgemeinde Bothel

Samtgemeinde Bothel	Fälle % (n)	Kontrollen % (n)	Wohnnähe zu Standorten der Erdgasförderung
<u>alle</u> Diagnosegruppen	64 (14)	66 (27)	> 1 km
	36 (8)	34 (14)	≤ 1 km
<u>nur</u> Non-Hodgkin-Lymphome einschließlich Multipler Myelome und Chronisch Lymphatischer Leukämien	80 (12)	66 (27)	> 1 km
	20 (3)	34 (14)	≤ 1 km
<u>nur</u> Multiple Myelome	67 (2)	66 (27)	> 1 km
	33 (1)	34 (14)	≤ 1 km
<u>nur</u> Akute Myeloische Leukämien	0 (0)	66 (27)	> 1 km
	100 (1)	34 (14)	≤ 1 km

4.2 Analytische Statistik

Tabelle 3a zeigt die Ergebnisse der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Vorhandensein mindestens eines Standorts der Erdgasförderung im Umkreis von 1 km um die Wohnung und dem Fallstatus für die unterschiedlichen Regionen. Im Vergleich zu den Ergebnissen für die gesamte Studienregion (OR 1,19; 95%-KI 0,97-1,45) verringerte sich der Effektschätzer nach Ausschluss des Landkreis Rotenburg minimal (OR 1,14; 95%-KI 0,92-1,41). Durch den Ausschluss einzelner Gemeinden, für die keine Kontrollen gezogen werden konnten, änderten sich die Effekt- und Intervallschätzer nur leicht, wobei bei Ausschluss des Landkreises Rotenburg der für die Gesamtpopulation bestehende Zusammenhang seine statistische Signifikanz verlor (Tabelle 3b). Die auf bestimmte Landkreise bzw. Teile der Landkreise beschränkten Auswertungen zeigten außer für den bereits im Abschlussbericht getrennt dargestellten Landkreis Rotenburg keine statistischen Auffälligkeiten. Es fanden sich also außer für den Landkreis Rotenburg keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der Wohnnähe zu Anlagen Standorten der Erdgasförderung und den betrachteten hämatologischen Krebserkrankungen.

Tabelle 3: Logistische Regression für die Exposition gegenüber Standorten der Erdgasförderung inklusive Standorten in den niedersächsischen Nachbarlandkreisen

a) alle Fälle und Kontrollen; alle hämatologischen Krebserkrankungen (C81-C96)

Variablen	Fälle % (n)	Kontrollen % (n)	Kategorien	Modell 1 ^a		
				OR ^b	95%-KI ^c	
Erdgasförderstandorte in gesamter Studienregion	96,6 (3815)	97,1 (15301)	> 1 km	1,00		
	3,4 (133)	2,9 (465)	≤ 1 km	1,19	0,97	1,45
Erdgasförderstandorte in gesamter Studienregion...						
...ohne LK ^d Rotenburg	96,8 (3596)	97,1 (14410)	> 1 km	1,00		
	3,2 (119)	2,9 (432)	≤ 1 km	1,14	0,92	1,41
...ohne SG ^e Bothel	96,8 (3801)	97,1 (15274)	> 1 km	1,00		
	3,2 (125)	2,9 (451)	≤ 1 km	1,16	0,94	1,42
Erdgasförderstandorte im Landkreis...						
...Rotenburg	94,0 (219)	96,4 (891)	> 1 km	1,00		
	6,0 (14)	3,6 (33)	≤ 1 km	1,98	1,03	3,81
...Altkreis Rotenburg ^f	89,2 (107)	92,2 (365)	> 1 km	1,00		
	10,8 (13)	7,8 (31)	≤ 1 km	1,43	0,72	2,82
...Cloppenburg	92,9 (210)	93,1 (856)	> 1 km	1,00		
	7,1 (16)	6,9 (63)	≤ 1 km	0,92	0,50	1,68
...Diepholz	90,0 (279)	89,9 (1163)	> 1 km	1,00		
	10,0 (31)	10,1 (130)	≤ 1 km	1,06	0,70	1,62
...Grafschaft Bentheim	88,1 (118)	86,6 (453)	> 1 km	1,00		
	11,9 (16)	13,4 (70)	≤ 1 km	1,15	0,63	2,10

b) Einschränkung auf Fälle, aus deren Wohngemeinde Kontrollen gewonnen werden konnten; alle hämatologischen Krebserkrankungen (C81-C96)

Variablen	Fälle % (n)	Kontrollen % (n)	Kategorien	Modell 1 ^a		
				OR ^b	95%-KI ^c	
Erdgasförderstandorte in gesamter Studienregion	96,5 (3627)	97,0 (15205)	> 1 km	1,00		
	3,5 (133)	3,0 (465)	≤ 1 km	1,23	1,01	1,51
Erdgasförderstandorte in gesamter Studienregion...						
...ohne LK ^d Rotenburg	96,6 (3408)	97,1 (14314)	> 1 km	1,00		
	3,4 (119)	2,9 (432)	≤ 1 km	1,19	0,96	1,47
...ohne SG ^e Bothel	96,7 (3613)	97,1 (15178)	> 1 km	1,00		
	3,3 (125)	2,9 (451)	≤ 1 km	1,20	0,98	1,48
Erdgasförderstandorte im Landkreis...						
...Rotenburg	94,0 (219)	96,4 (891)	> 1 km	1,00		
	6,0 (14)	3,6 (33)	≤ 1 km	1,98	1,03	3,81
...Altkreis Rotenburg ^f	89,2 (107)	92,2 (365)	> 1 km	1,00		
	10,8 (13)	7,8 (31)	≤ 1 km	1,43	0,72	2,82
...Cloppenburg	92,9 (210)	93,1 (856)	> 1 km	1,00		
	7,1 (16)	6,9 (63)	≤ 1 km	0,92	0,50	1,68
...Diepholz	90,0 (279)	89,9 (1163)	> 1 km	1,00		
	10,0 (31)	10,1 (130)	≤ 1 km	1,06	0,70	1,62
...Grafschaft Bentheim	86,3 (101)	86,6 (453)	> 1 km	1,00		
	13,7 (16)	13,4 (70)	≤ 1 km	1,31	0,71	2,41

^a für die Matching-Variablen Alter, Geschlecht, Landkreis (falls relevant) und Diagnosejahr (außer Altkreis Rotenburg) adjustierte Ergebnisse für jede Variable einzeln

^b Odds Ratio; ^c 95% Konfidenzintervall; ^d Landkreis; ^e Samtgemeinde;

^f Gemeinden Ahausen, Böttersen, Bothel, Brockel, Fintel, Hassendorf, Hellwege, Helvesiek, Hemsbünde, Hemslingen, Horstedt, Kirchwalsede, Lauenbrück, Reeßum, Rotenburg (Wümme), Scheeßel, Sottrum, Stemmen, Vahlde, Visselhövede, Westerwalsede

In der gesamten Studienregion wohnten 21 Fälle (0,5%) und 71 Kontrollen (0,5%) im Umkreis von 1 km von Standorten, an denen auch Fracking-Maßnahmen durchgeführt worden waren (Tabelle 4a). Nach Adjustierung war die Odds Ratio für die gesamte Studienregion tendenziell erhöht aber nicht statistisch signifikant (OR 1,22; 95%-KI 0,75-2,00). Bei der Beschränkung auf den Landkreis Rotenburg zeigte sich eine höhere Odds Ratio, die ebenfalls nicht statistisch signifikant war (OR 1,76; 95%-KI 0,87-3,53). Bei Ausschluss Rotenburgs waren die Schätzer nahe 1 und somit unauffällig. Bei Ausschluss einzelner Gemeinden, für die keine Kontrollen gezogen werden konnten, blieb dieses Muster erhalten (Tabelle 4b).

Tabelle 4: Logistische Regression für die Exposition gegenüber Standorten der Erdgasförderung mit Fracking-Maßnahmen

a) alle Fälle und Kontrollen; alle hämatologischen Krebserkrankungen (C81-C96)

Variablen	Fälle % (n)	Kontrollen % (n)	Kategorien	Modell 1 ^a	
				OR ^b	95%-KI ^c
Fracking-Maßnahmen in gesamter Studienregion	99,5 (3927)	99,5 (15693)	> 1 km	1,00	
	0,5 (21)	0,5 (71)	≤ 1 km	1,22	0,75 2,00
Fracking-Maßnahmen in gesamter Studienregion ohne LK^d Rotenburg	99,8 (3706)	99,7 (14800)	> 1 km	1,00	
	0,2 (9)	0,3 (40)	≤ 1 km	0,94	0,45 1,95
Fracking-Maßnahmen in gesamter Studienregion ohne Altkreis Rotenburg^e	99,7 (3818)	99,7 (15326)	> 1 km	1,00	
	0,3 (10)	0,3 (42)	≤ 1 km	1,01	0,50 2,02
Fracking-Maßnahmen im <u>LK^d Rotenburg</u>	94,8 (221)	96,6 (893)	> 1 km	1,00	
	5,2 (12)	3,4 (31)	≤ 1 km	1,76	0,87 3,53
Fracking-Maßnahmen im <u>Altkreis Rotenburg^e</u>	90,8 (109)	92,7 (367)	> 1 km	1,00	
	9,2 (11)	7,3 (29)	≤ 1 km	1,27	0,61 2,63

b) Einschränkung auf Fälle, aus deren Wohngemeinde Kontrollen gewonnen werden konnten; alle hämatologischen Krebserkrankungen (C81-C96)

Variablen	Fälle % (n)	Kontrollen % (n)	Kategorien	Modell 1 ^a	
				OR ^b	95%-KI ^c
Fracking-Maßnahmen in gesamter Studienregion	99,4 (3739)	99,5 (15597)	> 1 km	1,00	
	0,6 (21)	0,5 (71)	≤ 1 km	1,24	0,75 2,03
Fracking-Maßnahmen in gesamter Studienregion ohne LK^d Rotenburg	99,7 (3518)	99,7 (14704)	> 1 km	1,00	
	0,3 (9)	0,3 (40)	≤ 1 km	0,96	0,46 2,00
Fracking-Maßnahmen in gesamter Studienregion ohne Altkreis Rotenburg^e	99,7 (3630)	99,7 (15230)	> 1 km	1,00	
	0,3 (10)	0,3 (42)	≤ 1 km	1,03	0,51 2,06
Fracking-Maßnahmen im <u>LK^d Rotenburg</u>	94,8 (221)	96,6 (893)	> 1 km	1,00	
	5,2 (12)	3,4 (31)	≤ 1 km	1,76	0,87 3,53
Fracking-Maßnahmen im <u>Altkreis Rotenburg^e</u>	90,8 (109)	92,7 (367)	> 1 km	1,00	
	9,2 (11)	7,3 (29)	≤ 1 km	1,27	0,61 2,63

^a für die Matching-Variablen Alter (in 14 bzw. 3 Kategorien), Geschlecht, Landkreis (falls relevant) und Diagnosejahr (außer Altkreis Rotenburg) adjustierte Ergebnisse für jede Variable einzeln

^b Odds Ratio; ^c 95% Konfidenzintervall; ^d Landkreis

^e Gemeinden Ahausen, Böttersen, Bothel, Brockel, Fintel, Hassendorf, Hellwege, Helvesiek, Hemsbünde, Hemslingen, Horstedt, Kirchwalsede, Lauenbrück, Reeßum, Rotenburg (Wümme), Scheeßel, Sottrum, Stemmen, Vahlde, Visselhövede, Westerwalsede

Die Stratifizierung nach Geschlecht zeigte ebenfalls keine statistisch signifikanten Zusammenhänge für Männer (Tabelle 5a) und Frauen (Tabelle 5b), bei sehr geringer Anzahl exponierter Fälle und Kontrollen.

Tabelle 5: Logistische Regression für die Exposition gegenüber Standorten der Erdgasförderung mit Fracking-Maßnahmen

a) alle männlichen Fälle und Kontrollen; alle hämatologischen Krebserkrankungen (C81-C96)

Variablen	Fälle % (n)	Kontrollen % (n)	Kategorien	Modell 1 ^a	
				OR ^b	95%-KI ^c
Fracking-Maßnahmen in gesamter Studienregion	99,4 (2228)	99,6 (8938)	> 1 km	1,00	
	0,6 (13)	0,4 (39)	≤ 1 km	1,27	0,67 2,42
Fracking-Maßnahmen in gesamter Studienregion <u>ohne LK^d Rotenburg</u>	99,8 (2096)	99,8 (8438)	> 1 km	1,00	
	0,2 (4)	0,2 (19)	≤ 1 km	0,81	0,27 2,40
Fracking-Maßnahmen in gesamter Studienregion <u>ohne Altkreis Rotenburg^e</u>	99,8 (2166)	99,8 (8730)	> 1 km	1,00	
	0,2 (5)	0,2 (21)	≤ 1 km	0,93	0,35 2,49
Fracking-Maßnahmen im <u>LK^d Rotenburg</u>	93,6 (132)	96,2 (500)	> 1 km	1,00	
	6,4 (9)	3,8 (20)	≤ 1 km	1,94	0,85 4,44
Fracking-Maßnahmen im <u>Altkreis Rotenburg^e</u>	88,6 (62)	92,0 (208)	> 1 km	1,00	
	11,4 (8)	8,0 (18)	≤ 1 km	1,50	0,62 3,63

b) alle weiblichen Fälle und Kontrollen; alle hämatologischen Krebserkrankungen (C81-C96)

Variablen	Fälle % (n)	Kontrollen % (n)	Kategorien	Modell 1 ^a	
				OR ^b	95%-KI ^c
Fracking-Maßnahmen in gesamter Studienregion	99,5 (1699)	99,5 (6755)	> 1 km	1,00	
	0,5 (8)	0,5 (32)	≤ 1 km	1,09	0,50 2,39
Fracking-Maßnahmen in gesamter Studienregion <u>ohne LK^d Rotenburg</u>	99,7 (1610)	99,7 (6362)	> 1 km	1,00	
	0,3 (5)	0,3 (21)	≤ 1 km	1,00	0,37 2,69
Fracking-Maßnahmen in gesamter Studienregion <u>ohne Altkreis Rotenburg^e</u>	99,7 (1652)	99,7 (6596)	> 1 km	1,00	
	0,3 (5)	0,3 (21)	≤ 1 km	1,01	0,37 2,71
Fracking-Maßnahmen im <u>LK^d Rotenburg</u>	96,7 (89)	97,3 (393)	> 1 km	1,00	
	3,3 (3)	2,7 (11)	≤ 1 km	1,54	0,41 5,74
Fracking-Maßnahmen im <u>Altkreis Rotenburg^e</u>	94,0 (47)	93,5 (159)	> 1 km	1,00	
	6,0 (3)	6,5 (11)	≤ 1 km	0,95	0,25 3,57

^a für die Matching-Variablen Alter (in 14 bzw. 3 Kategorien), Landkreis (falls relevant) und Diagnosejahr (außer Altkreis Rotenburg) adjustierte Ergebnisse für jede Variable einzeln

^b Odds Ratio; ^c 95% Konfidenzintervall; ^d Landkreis

^e Gemeinden Ahausen, Böttersen, Bothel, Brockel, Fintel, Hassendorf, Hellwege, Helvesiek, Hemsbünde, Hemslingen, Horstedt, Kirchwalsede, Lauenbrück, Reeßum, Rotenburg (Wümme), Scheeßel, Sottrum, Stemmen, Vahlde, Visselhövede, Westerwalsede

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die Risikoerhöhung für hämatologische Krebserkrankungen bei Wohnnähe zu Standorten der Erdgasförderung, die im Hauptbericht gefunden werden konnte, ließ sich nicht alleine auf die gefundene Risikoerhöhung im Landkreis Rotenburg bzw. auf die Samtgemeinde Bothel zurückführen. Bei der Betrachtung von Fracking-Maßnahmen zeigte sich für die gesamte Studienregion eine Tendenz in Richtung eines erhöhten Risikos für hämatologische Krebserkrankungen. Diese Risikoerhöhung schien vor allem auf den Landkreis Rotenburg zurückzugehen, in dem auch die meisten Fracking-Maßnahmen stattfanden. Die tendenziellen Risikoerhöhungen durch eine wohnliche Nähe zu Standorten, an denen Fracking-Maßnahmen durchgeführt worden waren, stützten sich nur auf eine geringe Anzahl an exponierten Personen und müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden.

5.2 Stärken und Schwächen der Studie

Die Stärken und Schwächen der Zusatzauswertungen entsprachen den im Abschlussbericht genannten. Zu den Stärken zählte auch hier die große Studienpopulation mit knapp 4.000 Fällen und dem Vierfachen an Kontrollen. Für die Analyse der Zusammenhänge mit der wohnlichen Nähe zu Standorten der Erdgasförderung ergab sich daraus eine gute statistische Power. Die Analysen zur wohnlichen Nähe zu Standorten der Erdgasförderung, an denen auch Fracking-Maßnahmen durchgeführt wurden, wiesen diese statistische Power leider nicht auf, weil nur ein sehr geringer Anteil der Studienpopulation in ihrer Nähe wohnte. Bei den Subanalysen nach Geschlecht sank die Zahl der Exponierten entsprechend weiter.

Eine weitere Stärke blieb das Fall-Kontroll-Design unter Einbeziehung aller dem Krebsregister gemeldeten Fälle. Die gemeldeten Fälle sollten mehr oder weniger vollständig sein, da der Erfassungsgrad des Krebsregisters als hoch eingestuft wurde. [5] Die Kontrollen waren eine Stichprobe aus der Gesamtbevölkerung. Durch das register-basierte Design war es allerdings nicht möglich, Daten zu potentiellen Störgrößen, z.B. zum Rauchverhalten oder zu Arbeitsbelastungen, zu erheben. Zu berücksichtigen ist, dass das ursprüngliche 1:4 Matching ein Matching nach Landkreis, Altersgruppe, Geschlecht und Diagnosejahr der Fälle vorsah. Um die Kontrollziehung für die Meldebehörden zu vereinfachen, wurde dabei jeder Gemeinde nur ein bzw. maximal zwei Diagnosejahre zugeordnet. Bei Einschränkung der Analysen auf Subgebiete einzelner Landkreise bzw. einzelne Gemeinden ist das Matching nicht mehr optimal, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt.

Die Limitationen bezüglich der Expositionserfassung galten auch für die neu hinzugekommene Exposition gegenüber Standorten der Erdgasförderung, an denen auch Fracking-Maßnahmen betrieben wurden. Da nicht ausreichend Informationen zu Expositionspfaden und verteilungsrelevanten Größen vorlagen, konnte die Exposition lediglich über den Abstand der Wohnung zum Standort der nächsten Fracking-Maßnahme bestimmt werden.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Während sich im Hauptbericht für die gesamte Studienregion kein Zusammenhang zwischen der wohnlichen Nähe zu Standorten der Kohlenwasserstoffförderung und hämatologischen Krebserkrankungen zeigte, war die wohnliche Nähe zu Standorten der Erdgasförderung vor allem im Landkreis Rotenburg mit hämatologischen Krebserkrankungen assoziiert. Aufgrund der ähnlichen Emissionen aus der Erdgasförderung und der Erdölförderung wären unterschiedliche Wirkzusammenhänge zwischen der Wohnnähe zu Standorten der Erdgasförderung und der Erdölförderung nach derzeitigem Wissensstand biologisch unplausibel. Falls die Schätzungen ohne große Fehler erfolgt sind, wäre eine mögliche Erklärung, dass Erdgasförderung in größerem Maße als Erdölförderung mit Fracking-Maßnahmen assoziiert war und diese wiederum durch die Verwendung einzelner Substanzen mit hämatologischen Krebserkrankungen zusammenhängen. Unkonventionelle Förderung von Öl und Gas, zu der auch Fracking-Maßnahmen zählen, ist mit der potentiellen Freisetzung chemischer Substanzen verbunden, einige davon krebserregend. [7] Die Evidenz zu Zusammenhängen mit der Gesundheit ist allerdings sehr begrenzt. [8] Die Untersuchung von Fracking-Maßnahmen zeigte in unseren Auswertungen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zu hämatologischen Krebserkrankungen bei sehr geringer Anzahl exponierter Fälle und Kontrollen, so dass die Aussagekraft eingeschränkt ist.

Eine mögliche Erklärung für die stärkeren Zusammenhänge zu Erdgasförderung in einzelnen Landkreisen könnten erhöhte Belastungen an einigen Standorten, z.B. durch unfallartige Freisetzung kanzerogener Substanzen, sein. Daten aus den USA zeigen, dass Unfälle bei der unkonventionellen Förderung von Öl und Gas relativ häufig sind, [9] was das Wissenschaftliche Komitee zu Gesundheit, Umwelt und entstehende Risiken (SCHEER) der Europäischen Kommission u.a. zu der Empfehlung veranlasst hat, die europäische Datenlage für Unfälle bei dieser Art der Kohlenwasserstoffförderung zu verbessern. [10]

6 Schlussfolgerung und Ausblick

In den vorliegenden Zusatzauswertungen sollte der in den Hauptanalysen gefundenen Assoziation zwischen der wohnlichen Nähe zu Standorten der Erdgasförderung und dem Auftreten hämatologischer Krebserkrankungen weiter nachgegangen werden. Es zeigte sich, dass die Risikoerhöhung für die gesamte Studienregion nicht alleine auf eine Risikoerhöhung im Landkreis Rotenburg zurückzuführen ist. Trotzdem schien der Zusammenhang im Landkreis Rotenburg stärker zu sein. Den Ursachen sollte weiter nachgegangen werden.

Für zukünftige epidemiologische Studien sollte vor allem die Messung/Modellierung der Exposition verbessert werden. Darüber hinaus erscheint die Sammlung von Daten zu Unfällen bei der Förderung von Kohlenwasserstoffen sinnvoll.

7 Danksagung

Die Durchführung dieser Studie wurde finanziell durch das Niedersächsische Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung unterstützt.

Wir danken den Mitarbeitern des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen, vor allem Herrn Kieschke und Frau Deitermann, für ihre umfangreiche Unterstützung und für die Aufnahme in den Räumlichkeiten des Krebsregisters für die Datenauswertungen. Den Mitarbeitern des Landesamtes für Bergbau, Energie und Geologie, insbesondere Herrn Dr. Söntgerath, Herrn Dr. Müller, Herrn Brauner, Herrn Pasternak, Herrn Basedow und Herrn Lietzow danken wir für die geduldige Einführung in den Bergbau, sowie die Aufbereitung und zur Verfügungsstellung der Standortdaten. Den mehr als 200 Einwohnermeldeämtern Niedersachsens gebührt besonderer Dank für kompetente, schnelle und zuverlässige Übermittlung der Kontrolldaten. Frau Dr. Zielke und Frau Thies danken wir für die Beantwortung aller im Studienverlauf entstehenden Fragen und für die umfangreiche Unterstützung bei der Kontrollrekrutierung über die Einwohnermeldeämter. Dem Wissenschaftlichen Beirat der Studie, Herrn Prof. Zeeb, Herrn Prof. Straif, Herrn Dr. Kruse, Herrn Dr. Müller und Herrn Hoopmann, danken wir für ihre Zeit, konstruktiven Fragen und wichtigen Hinweise; der interdisziplinäre Charakter des Beirats war ein entscheidender Aspekt für das Gelingen der Studie. Besonderer Dank gilt Herrn Hoopmann für sein stets offenes Ohr in allen Belangen und Herrn Prof. Nowak für konstruktive Rückmeldungen.

8 Literaturverzeichnis

- 1 Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2018, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification, 2018. [Date last accessed: 2018 Aug 13. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/>.
- 2 Landesamt für Bergbau, Energie und Geologie Niedersachsen (LBEG). Liste der Fracking-Maßnahmen in Niedersachsen (Erdgas- und Geothermiebohrungen). https://www.lbeg.niedersachsen.de/bergbau/genuehmigungsverfahren/hydraulische_bohrlochbehandlung/hydraulische-bohrlochbehandlung-110656.html. Date last accessed: January 24 2019.
- 3 R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna: Austria, 2018. <https://www.R-project.org/>.
- 4 QGIS Development Team. QGIS Geographic Information System, Open Source Geospatial Foundation Project, 2016. <https://qgis.org>.
- 5 Zentrum für Krebsregisterdaten & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: Robert Koch Institut, 2017.
- 6 Landesamt für Bergbau, Energie und Geologie Niedersachsen (LBEG). Niedersächsisches Bodeninformationssystem (NIBIS), Erdöl- und Erdgaslagerstätten, 2018. <https://www.lbeg.niedersachsen.de/kartenserver/nibis-kartenserver-72321.html>.
- 7 Elliott EG, Trinh P, Ma X, Leaderer BP, Ward MH, Deziel NC. Unconventional oil and gas development and risk of childhood leukemia, Assessing the evidence. *The Science of the total environment* 2017; 576: 138–147.
- 8 Saunders PJ, McCoy D, Goldstein R, Saunders AT, Munroe A. A review of the public health impacts of unconventional natural gas development. *Environmental geochemistry and health* 2018; 40: 1–57.
- 9 Maloney KO, Baruch-Mordo S, Patterson LA, Nicot J-P, Entrekin SA, Fargione JE, Kiesecker JM, Konschnik KE, Ryan JN, Trainor AM, Saiers JE, Wiseman HJ. Unconventional oil and gas spills, Materials, volumes, and risks to surface waters in four states of the U.S. *The Science of the total environment* 2017; 581-582: 369–377.
- 10 Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER). Opinion on the public health impacts and risks resulting from onshore hydrocarbon exploration and production in the EU. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/scheer/docs/scheer_o_013.pdf. Date last updated: April 15 2019.