

1 EINLEITUNG

1.1 Epidemiologische Forschung

Die medizinische Erforschung von Krankheiten und deren Ursachen greift auf eine Vielzahl von Möglichkeiten zurück. Grundsätzlich zu unterscheiden sind die experimentelle Untersuchung und die beobachtende Untersuchung. Das Experiment wird als Vorgehen verstanden, bei dem eine Kausalhypothese unter verschiedenen Bedingungen überprüft wird, wobei diese Bedingungen kontrolliert variiert werden. Der andere wichtige Ansatz zur Erforschung der Ursachen von Krankheiten ist die Beobachtung. Dabei handelt es sich um eine planmäßige Erfassung von Vorgängen und Umständen (Psychrembel, 1999). Im Gegensatz zum Experiment wird nicht aktiv in das Geschehen eingegriffen. Welche Untersuchungsmethode im Einzelfall gewählt wird, hängt stark von der jeweiligen Fragestellung ab.

Die Epidemiologie als "Wissenschaft über die Verteilung und die Determinanten von Krankheiten und Verletzungen in der menschlichen Bevölkerung" (MacMahon et al., 1970) bedient sich vor allem der letzteren Methode. Dies resultiert vor allen Dingen aus den ethischen Problemen, die ein experimentelles Untersuchen in der Bevölkerung hervorruft. Schließlich führt auch die Heterogenität der Bevölkerung und die Vielzahl der möglichen Einflußfaktoren dazu, daß eine kontrollierte Variation der Umgebungsbedingungen, wie es bei einem Experiment erforderlich ist, sehr schwierig oder sogar unmöglich wird. Auch zeitliche Faktoren spielen eine große Rolle. So würden bei Krankheiten mit einer langen Latenzzeit, wie zum Beispiel Krebserkrankungen, die Ergebnisse einer experimentellen Untersuchung in der Bevölkerung erst nach vielen Jahren vorliegen.

Als Exposition bezeichnet man in der Epidemiologie eine vermutete Ursache für das Auftreten oder auch Verhindern einer bestimmten Erscheinung in einer Bevölkerung, im allgemeinen einer Erkrankung oder das Versterben daran, was in epidemiologischen Studien auch als Zielvariable beschrieben wird. Einflußvariablen oder auch Confounder sind wiederum Faktoren, die mit dem Auftreten der Exposition zusammenhängen und die Berechnung eines Zusammenhanges zwischen einer Exposition und der Zielvariablen beeinflussen.

Die Epidemiologie bedient sich verschiedener Studienmethoden, um die Beobachtung in einer Bevölkerung kontrollierbar, nachvollziehbar und somit analysierbar zu machen. Grundsätzlich unterscheidet man nach der Methode der Datenerfassung prospektive versus historische Studien. Bei einer prospektiven Studie erfolgt die Datenerfassung an mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten. Bei den historischen Studien erfolgt die Datenerfassung nur zu einem Zeitpunkt, und zwar nach dem Auftreten der zu untersuchenden Krankheit. Ob eine Exposition vorgelegen hat, erfolgt also durch Nachforschung in der Vergangenheit. Ebenso unterscheidet man nach der Zuteilung der Behandlung in klinische Studien, in denen eine Exposition beziehungsweise Behandlung den Teilnehmern durch den Untersucher aktiv zugeteilt wird, und in Beobachtungsstudien, in denen kein Einfluß auf das Auftreten der Exposition genommen wird, sondern das „natürliche“ Vorkommen beobachtet wird. Je nach Vergleichsmöglichkeit erfolgen diese Studien mit oder ohne separate Kontrollgruppe. Eine klinische Studie mit Kontrollgruppe, in der die Teilnehmer per Zufallsprinzip der Behandlungs- oder Kontrollgruppe zugeführt werden, bezeichnet man auch als randomisierende klinische Studie. Hinsichtlich der Art des zu erfassenden Zielmerkmals unterscheidet man die Prävalenz, die den Anteil von Individuen mit einem bestimmten Merkmal in Bezug zur gesamten Gruppe an Individuen beschreibt, und die Inzidenz, die über eine bestimmte Zeitspanne gemessen wird und den Anteil der Individuen beschreibt, die ein bestimmtes Merkmal entwickelt haben in bezug zu den Individuen, die dieses Merkmal hätten entwickeln können. In Hinblick auf die Wahl und Behandlung der Stichprobe unterscheidet man die Kohorte, die in der Studie von der Exposition zur Zielvariable verfolgt wird versus dem Fall-Kontroll-Querschnitt, in dem die Studienteilnehmer rückwärts, von der Zielvariable zur Exposition hin, betrachtet werden. Für all diese Studientypen können historische und aktuelle Daten der Exposition erfaßt werden. (Kramer, 1988)

Gegenstand dieser Arbeit ist der Studientyp der Fall-Kontroll-Studie mit Erfassung beziehungsweise Betrachtung historischer und aktueller Daten.

1.2 Fall-Kontroll-Studien, Vorteile, Nachteile und Fehlermöglichkeiten

Eine klassische Studie zur Beurteilung seltener Ereignisse in der Epidemiologie ist die Fall-Kontroll-Studie (Jick et al., 1978, Smith et al., 1981, Herman et al., 1990). Seit den 1940er

Jahren wird dieses Studiendesign zur Ermittlung positiver oder negativer Zusammenhänge zwischen einer bestimmten Exposition und einer meist seltenen Zielvariablen genutzt. Levin wies 1950 als erster das erhöhte Risiko für die Erkrankung an einem Lungenkarzinom bei Zigarettenkonsum mit dem Fall-Kontroll-Design nach (Levin et al., 1950). Insbesondere bei der Aufdeckung von medikamenteninduzierten Krankheiten hat die Fall-Kontroll-Studie einen großen Beitrag geleistet (Jick, 1977). So konnte zum Beispiel die Häufung des vaginalen Karzinoms bei Frauen, deren Mütter während des ersten Trimesters der Schwangerschaft Diethylstilbestrol genommen haben, aufgedeckt werden (Herbst et al., 1971).

Das Prinzip der Fall-Kontroll-Studie soll hier kurz erläutert werden. Aus der zu untersuchenden Bevölkerung werden Fälle, die an der zu untersuchenden Krankheit leiden, und Kontrollen, die nicht an der zu untersuchenden Krankheit leiden, rekrutiert. Anschließend erfolgt für beide Gruppen hinsichtlich der Expositionsvariablen die Einteilung in Exponierte und Nicht-Exponierte. Dabei erfolgt die Erfassung einer stattgehabten Exposition in der Regel durch Nachforschung in der Vergangenheit des Probanden. Instrumente der Datenerfassung sind dabei beispielsweise das persönliche oder telefonische Interview mit dem Probanden, die Befragung des Probanden durch einen postalisch versandten Fragebogen oder die Erhebung der Daten aus den Krankenakten.

Die Darstellung der Verhältnisse zwischen Erkrankten, Nichterkrankten, Exponierten und Nicht-Exponierten erfolgt anhand von Vierfeldertafeln.

| | | Erkrankung | |
|-------------------|-------------|-------------------|-------------|
| | | ja | nein |
| Exposition | ja | a | b |
| | nein | c | d |

Zur Beschreibung eines möglichen Zusammenhanges zwischen Exposition und Erkrankung wird die sogenannte Odds Ratio anhand der unten angegebenen Formel berechnet.

$$\text{Odds Ratio} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

Die Odds Ratio beschreibt die Chance der Erkrankten exponiert gewesen zu sein im Verhältnis zur Chance der Nichterkrankten exponiert gewesen zu sein.

Für Krankheiten mit einer geringen Häufigkeit innerhalb einer Bevölkerung und bei unbekannter Bezugsbevölkerung - was bei Fall-Kontroll-Studien der Fall ist - ist die Odds Ratio (OR) ein Schätzwert für das relative Risiko. Das relative Risiko beschreibt den Anteil der Erkrankten unter den Exponierten im Verhältnis zum Anteil der Erkrankten unter den Nicht-Exponierten und kann normalerweise nur in Kohortenstudien mit bekannter Bezugsbevölkerung berechnet werden.

Ergibt sich bei der Berechnung der Odds Ratio ein Wert von 1, so ist die Wahrscheinlichkeit, an der untersuchten Krankheit zu erkranken, für Exponierte und Nicht-Exponierte gleich groß. Werte, die größer als 1 sind, zeigen, daß die Wahrscheinlichkeit, die Krankheit zu entwickeln, für Exponierte um den Faktor des Ergebnisses erhöht ist. Ergeben die Odds Ratio zum Beispiel einen Wert von 4, so ist die Wahrscheinlichkeit für einen Exponierten, die untersuchte Krankheit zu entwickeln, vierfach erhöht. Werte unter 1 zeigen, daß die Exposition vor Erkrankung schützt, und zwar wiederum um den Faktor des Ergebnisses.

Ein großer Vorteil der Fall-Kontroll-Studien ist, daß die Ergebnisse innerhalb kurzer Zeit vorliegen können. Dadurch sind auch die Kosten im Vergleich zu entsprechenden Kohorten-Studien sehr viel geringer, in welchen die exponierten Personen bis zum möglichen Auftreten der Zielvariablen verfolgt werden müssen. Besonders deutlich wird dies bei Krankheiten, die eine lange Latenzzeit haben, wie zum Beispiel Krebserkrankungen. Eine Kohorten-Studie müßte sich mindestens über den Zeitraum der vermuteten Latenzzeit erstrecken. Auch aus ethischen Gründen wäre es problematisch, bei einem begründeten Verdacht auf Kausalität für eine schwerwiegende Erkrankung eine Bevölkerung über einen so langen Zeitraum einer Exposition auszusetzen. Zudem können sich Kohorten-Studien aus Kosten- und logistischen Gründen häufig nur auf einen Teil der Bevölkerung beschränken. Bei sehr seltenen Erkrankungen kann es daher problematisch werden, eine ausreichende Anzahl von erkrankten Fällen zur Berechnung des Risikos in einer angemessenen Zeit zu erreichen. Bei Fall-Kontroll-Studien dagegen wird während eines vorher festgelegten Zeitraumes aktiv nach erkrankten Fällen gesucht. Dies kann zum Beispiel über die Diagnosenregister der Krankenhäuser erfolgen. Dabei kann die Diagnose der Krankheit durchaus auch in der

Vergangenheit liegen. In der Regel wird durch das Studienprotokoll der jeweiligen Fall-Kontroll-Studie festgelegt, bis zu welchem Diagnosedatum in der Vergangenheit die Aufnahme in die Studie möglich ist. Somit kann bei Erkrankungen mit geringer Inzidenz durch die aktive Rekrutierung von Fällen schon in relativ geringer Zeit eine ausreichende Fallzahl zur Schätzung des Risikos erreicht werden. Voraussetzung dafür ist allerdings, daß die Expositionen relativ häufig in der untersuchten Population auftreten.

Das Design der Studie beinhaltet aber auch Probleme und zahlreiche mögliche Fehlerquellen. Solche systematischen Fehler, die zu erheblichen Über- oder Unterschätzungen der Odds Ratio als Schätzwert für das mögliche Krankheitsrisiko einer Exposition führen können, werden in der Epidemiologie als Verzerrung oder auch Bias bezeichnet. Insbesondere die mögliche Verzerrung bei der Auswahl der Fälle und Kontrollen, der sogenannte Selection Bias, und bei der Ermittlung des Vorliegens einer Exposition werden häufig als Kritikpunkte dieser Methode angeführt (Feinstein, 1973). Wird die Exposition durch Befragung des Probanden bestimmt, wird die letztere Art der Verzerrung auch Recall Bias genannt. Diese beiden Formen des Bias sollen im folgenden näher erläutert werden.

1.2.1 Selection Bias

Eine bedeutsame Quelle für Fehlermöglichkeiten bei Studien ist die Auswahl und Rekrutierung der Teilnehmer. Das Ziel jeder Studie ist es, von den Ergebnissen auf die Verhältnisse in der gesamten Bevölkerung schließen zu können, so daß sich aus den Ergebnissen gesundheitspolitische Konsequenzen ableiten lassen. Eine wichtige Voraussetzung dieser Forderung ist, daß die Studienteilnehmer repräsentativ für die Gesamtbevölkerung sind. Da in Fall-Kontroll-Studien die Auswahl der Fälle nicht nach dem Zufallsprinzip erfolgt und dies zumeist auch bei den Kontrollen zutrifft, muß darum die Interpretation der Ergebnisse mit entsprechender Zurückhaltung geschehen. Hinsichtlich der Fälle wird allgemein eine möglichst vollständige Erfassung für die definierte Studienpopulation angestrebt. Besondere Probleme ergeben sich dagegen bei der Auswahl der Vergleichsgruppe, den Kontrollen. Zum einem wird gefordert, daß die Kontrollen repräsentativ für eine Bevölkerungsgruppe sind, begründet durch mögliche gesundheitspolitische Konsequenzen. Andererseits sollen die Kontrollen aber auch mit den

Fällen vergleichbar sein. Um letzteres zu gewährleisten, werden zumeist verschiedene soziodemographische Daten abgefragt und für Fälle und Kontrollen miteinander verglichen. So sollte beispielsweise die Altersverteilung und die Geschlechterverteilung beider Gruppen vergleichbar sein. Ebenso muß sichergestellt sein, daß die Kontrollgruppe in der Vergangenheit theoretisch die gleiche Möglichkeit des „Zugangs“ zu der entsprechenden Exposition hatte wie die Fallgruppe. Idealerweise sollten Kontrollen die Bevölkerung repräsentieren, aus der die Fälle hervorgegangen sind. Untersucht man zum Beispiel den Zusammenhang zwischen aktueller Einnahme oraler Kontrazeptiva und dem Auftreten einer Beinvenenthrombose, so muß die Gruppe der sterilisierten oder hysterektomierten Frauen als Kontrollgruppe ausgeschlossen werden (WHO, 1995), da die Wahrscheinlichkeit für diese Frauen, aktuell die Pille zu nehmen, künstlich auf eine feste Zahl fixiert ist und nicht variiert.

Da es in der Regel nicht möglich ist, eine Kontrollgruppe auszuwählen, die in jeder Hinsicht mit der Fallgruppe vergleichbar ist, können bedingt auch während der Auswertung unterschiedliche Verteilungen von Fällen und Kontrollen hinsichtlich wichtiger Parameter berücksichtigt werden.

Die geringsten Verzerrungen bei der Auswahl der Kontrollen treten auf, wenn diese eine Zufallsstichprobe der Population sind, aus der heraus sich die Fälle entwickelt haben. Häufig ist dies ein bestimmter Wohnbereich oder -bezirk, der jedoch zum Beispiel bei freier Wahl des Krankenhauses für die Fälle schwer zu definieren sein kann. Die Beurteilung, ob die Auswahl der Studienpopulation repräsentativ getroffen wurde, erweist sich daher in der Praxis oft als schwierig.

Als ein Indikator für die Repräsentativität einer Studie gilt die Teilnehmerate. Als Teilnehmerate wird der Anteil der tatsächlichen Teilnehmer in Bezug zu allen möglichen Teilnehmern bezeichnet. Mögliche Teilnehmer sind dabei alle Personen, an die mit der Frage nach Studienteilnahme herangetreten wird. Ein Grund dafür, daß eine Person nicht an der Studie teilnimmt, kann zum Beispiel die Ablehnung derselben Person sein oder aber deren Nicht-Auffinden unter der der Studienleitung bekannten Adresse. Je nach Art der untersuchten Krankheit können auch einige Erkrankte zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie bereits verstorben sein und aus diesem Grunde nicht mehr für die Teilnahme an der Studie in Frage kommen, sofern das Studienprotokoll nicht auch die Befragung von Stellvertretern, in der

Regel der Partner oder nahen Verwandten, zuläßt. Allgemein geht man davon aus, daß eine hohe Teilnahmerate auch eine hohe Repräsentativität bedeutet. Dies setzt natürlich voraus, daß nicht schon bei der Bestimmung der möglichen Teilnehmer eine Selektion getroffen wurde. Bei einer niedrigen Teilnahmerate ist anzunehmen, daß nicht alle Bevölkerungsschichten gleichmäßig repräsentiert sind. Häufig finden sich unter den Teilnehmern an einer Studie weniger Personen aus den unteren sozialen Schichten. Dies trifft vor allem bei der Kontrollgruppe zu, da diese weniger Motivation haben, an einer Studie mitzuwirken, und zudem auch die Gefahr besteht, daß durch die Studienmitarbeiter weniger Anstrengungen erfolgen, diese in die Studie einzuschließen. Der Vergleich einzelner Studien miteinander hinsichtlich der Teilnahmerate ist allerdings problematisch, da zum Teil unterschiedliche Methoden zur Berechnung verwendet werden (Slattery et al., 1995).

Einen ausführlichen Überblick über die Problematik der Auswahl von Kontrollen in Fall-Kontroll-Studien gibt Wacholder (Wacholder et al., 1992a, Wacholder et al., 1992b). Er weist aber auch darauf hin, daß ein optimales Vorgehen bei der Auswahl aus Kosten- und Zeitgründen häufig nicht verwirklicht werden kann.

1.2.2 Recall Bias

Sehr häufig wird in Fall-Kontroll-Studien das Interview mit dem Teilnehmer oder die postalische Befragung als Instrument zur Erfassung einer möglichen Exposition verwendet. Der Proband muß die Frage nach einer stattgehabten Exposition allein aus seiner Erinnerung heraus beantworten. Die Tatsache, daß die Frage nach einer Exposition, also nach der vermuteten Ursache der Erkrankung, retrospektiv beantwortet werden muß, wenn keine verlässlichen historischen Dokumentenvorlagen zugänglich sind, führt zu einer Reihe von Problemen (Coughlin, 1990). Die Erinnerung kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst sein und somit falsch oder verzerrt wiedergegeben werden. Im Falle einer Auswirkung auf die Risikoschätzung wird dies als Recall Bias bezeichnet. Dadurch können bedeutsame Über- oder Unterschätzungen der Exposition auftreten. Im Extremfall wird eine stattgehabte Exposition gar nicht erfaßt, oder es erfolgt umgekehrt eine Zuteilung zur Gruppe der Exponierten, wenn in Wirklichkeit keine Exposition vorgelegen hat. Vor allem bei Expositionen, die lange zurückliegen, wie dies zum Beispiel bei Studien über

Krebserkrankungen der Fall ist, besteht besonders die Gefahr, daß die Exposition nur noch lückenhaft erinnert oder gar vergessen wird (Stolley et al., 1978). Eine fehlerhafte oder lückenhafte Erinnerung kann für die Gruppen der Fälle und Kontrollen in gleichem Ausmaße auftreten, wodurch der Wert für die Risikoschätzung nicht beeinflußt beziehungsweise nur abgeschwächt wird. Bei unterschiedlicher Erinnerung für Fälle und Kontrollen, was auch als differentielle Erinnerung bezeichnet wird, ist es möglich, daß dadurch die Risikoschätzung abgeschwächt oder erhöht wird. Dies wird als Recall Bias bezeichnet (Copeland et al., 1977). Häufig ist die Erinnerung an eine Exposition bei den Erkrankten beziehungsweise bei den Fällen besser als bei den Kontrollen. Beispielsweise forscht ein an Krebs Erkrankter genauer in seiner Vergangenheit nach möglichen Expositionen als eine Kontrollperson in der entsprechenden Studie, zumal meistens die Befragung noch im Krankenhaus stattfindet, wo er im Rahmen der Anamneseerhebung bereits nach Expositionen gefragt wurde, und dies häufig sogar in suggestiver Weise geschieht, wenn die Exposition bereits als Ursache für die Erkrankung vermutet wird oder bekannt ist. In diesem Beispiel würde eine Überschätzung des Risikos hinsichtlich der Jemals-Nutzung der Exposition resultieren. Auch die Krankheit selbst kann natürlich die Erinnerung beziehungsweise die Merkfähigkeit beeinflussen, insbesondere wenn Erkrankungen des Zentralen Nervensystems vorliegen oder der Allgemeinzustand durch die Krankheit sehr stark beeinträchtigt ist. Hier wäre eine schlechtere Erinnerung für die Fälle und somit eine Unterschätzung des Risikos zu erwarten.

Bei der Durchführung von Fall-Kontroll-Studien können verschiedene Maßnahmen getroffen werden, um Recall Bias zu vermeiden beziehungsweise die Größe möglichst gering zu halten. Da es Hinweise gibt, daß auch die Wahrscheinlichkeit einer differentiellen Erinnerung größer ist, wenn die Erinnerung allgemein lückenhaft beziehungsweise schlecht ist (Coughlin, 1990), sollten Vorkehrungen getroffen werden, um die Erinnerung für Fälle und Kontrollen insgesamt zu verbessern. Dies kann in Form von Erinnerungshilfen geschehen. Zum Beispiel können in einem Lebenskalender zunächst die persönlichen Lebensereignisse wie Geburt, Heirat, Geburt der Kinder etc. markiert werden, um sich so für die Festlegung des Zeitpunktes einer möglichen Exposition zu orientieren. Wenn es sich bei der zu untersuchenden Exposition insbesondere um ein Medikament handelt, können beispielsweise auch Fotos als visuelle Erinnerungshilfe vorgelegt werden oder Listen aller in Frage kommenden Medikamentennamen mit den diesbezüglichen Daten der Zulassung.

Dem interviewten Probanden sollte bei der Durchführung des Interviews nicht bekannt sein, welche Exposition gezielt untersucht wird. Entsprechend sollte auch dem Interviewer im Idealfall nicht bekannt sein, ob Fall oder Kontrolle befragt wird. In der Praxis ist diese Verblindung jedoch häufig nicht durchführbar, das heißt, daß spätestens im Laufe des Interviews der Status des Probanden für den Interviewer offenbar wird. Um zu vermeiden, daß Fälle und Kontrollen in unterschiedlicher Art und Weise befragt werden, sollte daher bei den persönlichen Interviews ein standardisierter Fragebogen mit detaillierter schriftlicher Intervieweranleitung verwendet werden.

Eine weitere Methode, dieser Verzerrung zu entgehen, ist, als Kontrollgruppe Patienten zu wählen, die ebenfalls an einer Krebserkrankung leiden, die aber nach wissenschaftlichen Erkenntnissen nicht im Zusammenhang mit der zu untersuchenden Exposition stehen. Die Auswahl solcher speziellen Kontrollen kann allerdings zu anderen methodischen Problemen führen, die im vorangegangenen Kapitel näher erläutert wurden.

Abschließend soll erwähnt werden, daß der Recall Bias nicht nur bei Fall-Kontroll-Studien eine Rolle spielt. Auch bei Kohorten-Studien kann diese Fehlermöglichkeit zur Beeinflussung der Ergebnisse führen, insbesondere dann, wenn historische Daten berücksichtigt werden müssen, wie zum Beispiel bei historischen Kohorten. Aber auch die Auswahl eines prospektiven Studiendesigns schützt nicht vor diesem Bias, denn häufig erfolgt die prospektive Datensammlung in festgelegten Zeitabständen, zum Beispiel einmal jährlich, so daß auch hier, wenn auch für einen deutlich kürzeren Zeitraum, sich die Datenerhebung auf die Erinnerung der Probanden stützt.

1.2.3 Andere Fehlermöglichkeiten

Neben dem Recall Bias und dem Selektion Bias sind noch zahlreiche andere mögliche systematische Störgrößen bei Fall-Kontroll-Studien zu beachten. Diese treffen jedoch im vollen Umfang auch auf andere Studiendesigns zu, deshalb soll hier nicht weiter auf diese Fehlermöglichkeiten eingegangen werden.

Trotz der vielen zu beachtenden Probleme des Fall-Kontroll-Studiendesigns gibt es bei seltenen Krankheiten und bei Krankheiten mit langer Latenzzeit zwischen Exposition und

Erkrankungsbeginn kaum alternative Untersuchungsmöglichkeiten, die ethisch vertretbar und auch finanzierbar sind.

1.3 Validierung der Angaben des Patienten zur Einschätzung und Kontrolle des Recall Bias

Ungeachtet der oben genannten Vorkehrungen, die getroffen werden können, um Recall Bias in einer Fall-Kontroll-Studie zu vermeiden, kann dieser nicht ausgeschlossen werden, solange keine Validierung der Daten zur Exposition vorliegt.

Insbesondere da Fall-Kontroll-Studien, durch das Studiendesign bedingt, sehr anfällig für den Recall Bias sind, ist es wünschenswert, zumindest an einer kleinen Stichprobe der Studienpopulation Angaben zur Exposition zu validieren, um das Vorliegen beziehungsweise die Größe des Recall Bias abschätzen zu können.

Im allgemeinen erfolgt die Überprüfung der Validität oder Gültigkeit durch den Vergleich der Ergebnisse, die durch die Studienmethode erlangt wurden, mit den Ergebnissen, die eine allgemein anerkannte Standardmethode erbringt. Für viele Expositionsvariablen existiert jedoch so eine anerkannte Standardmethode zur Validierung der Studienergebnisse nicht. Dies trifft besonders zu, wenn Zusammenhänge von Medikamenteneinnahme und Krebserkrankungen untersucht werden. Häufig wird hier das Interview als Instrument der Datenerhebung eingesetzt. Zur Validierung eines Interviews braucht man einen Standard, der Informationen über die realen Verhältnisse gibt. Hierzu wäre es erforderlich, daß große Teile oder die gesamte Lebensgeschichte des Befragten exakt dokumentiert vorliegen. Dies ist in der Regel nicht der Fall, so daß man sich mit dem Vergleich von Interviewdaten und Daten aus anderen Quellen zufrieden geben muß, unter der Annahme, daß ein hohes Maß an Übereinstimmung auch für Validität der Interviewdaten spricht. Sofern es sich bei der Exposition um medizinisch relevante Ereignisse handelt oder um die Nutzung eines verschreibungspflichtigen Medikamentes, wird als Datenquelle zur Validierung häufig die Krankenakte des Probanden herangezogen. Nicht alle Patientendaten beziehungsweise Expositionen werden jedoch gleichermaßen vollständig und genau in der Krankenakte erfaßt (Harlow et al., 1989, Tilley et al., 1985, Rosamond et al., 1995, Seidman et al., 1987). Für bestimmte Fragestellungen wird man möglicherweise gar keine Informationen in den Krankenakten

finden. Aber auch wenn es um die Exposition verschreibungspflichtiger Medikamente geht, kann man nicht von einer Vollständigkeit der Akten über die gesamte Lebenszeit des Patienten ausgehen. Doch obwohl die Krankenakte oft unvollständig ist beziehungsweise auch fehlerhafte Informationen enthalten kann, ist sie ein wichtiges Werkzeug zur Überprüfung von Interviewangaben (Harlow et al., 1989, Seidman et al., 1987).

Eine andere Möglichkeit zur Überprüfung der Interviewangaben ist die Wiederholung des Interviews zu einem späterem Zeitpunkt (z.B. Rohan et al., 1988, Kelly et al., 1990, Hunter et al., 1997, Donato et al., 1998). Hierdurch erhält man allerdings keine Aussage zur Validität, sondern zur Reliabilität, das heißt zur Wiederholungsgenauigkeit der Interviewergebnisse. Bei Übereinstimmung der beiden Ergebnisse kann nicht auf die Gültigkeit der Ergebnisse geschlossen werden, da eine konstant verzerrte Erinnerung zwar zu guter Reliabilität führt, aber eine schlechte Validität bedeutet (O'Toole et al., 1986).

1.4 Stand der Forschung, Herleitung der Arbeitshypothese

Seit ihrer Markteinführung Anfang der 60er Jahre sind orale Kontrazeptiva im ursächlichen Zusammenhang mit zahlreichen Krankheiten diskutiert worden. In den dadurch veranlaßten Fall-Kontroll-Studien wurden die Daten zur Nutzung dieser Medikamente meistens direkt von den Probanden erhoben (z.B. Sartwell et al., 1969, Vessey et al., 1972, Newhouse et al., 1977, Horwitz et al. 1979, Adam et al., 1981). Nur wenige Studien haben diese Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva bisher validiert (Glass et al., 1974, Stolley et al., 1978, Adam et al., 1981, Rosenberg et al., 1983, Coulter et al., 1986, van Leeuwen et al., 1992, Maggwa et al., 1993, Nischan et al., 1993, Chilvers et al., 1994, Hunter et al., 1997, Norell et al., 1998). In den 80er Jahren wurden die ersten Fall-Kontroll-Studien über einen möglichen Zusammenhang von oralen Kontrazeptiva und Leberkrebs durchgeführt (Henderson et al., 1983, Forman et al., 1986, Neuberger et al., 1986, La Vecchia et al., 1989, Palmer et al., 1989, WHO, 1989, Kew et al., 1990, Hsing et al., 1992, Tavani et al. 1993). Die Ergebnisse dieser Studien waren nicht einheitlich. Lediglich Studien in Ländern ohne endemisches Vorkommen von Hepatitis B zeigten ein Erhöhung des Risikos bei Langzeitnutzern oraler Kontrazeptiva. Keine dieser Fall-Kontroll-Studien über den Zusammenhang zwischen hepatozellulärem Karzinom und oralen Kontrazeptiva haben eine Validierung der Interviewangaben

durchgeführt. Anfang 1994 wurde daher die Durchführung einer großen internationalen multizentrischen Fall-Kontroll-Studie über den Zusammenhang von primärem Leberkrebs beim Menschen und Einnahme oraler Kontrazeptiva (MILTS= Multicentric International Liver Tumour Study) in die Wege geleitet. Dabei lag ein Schwerpunkt der Studie auf der Erfassung möglicher Störgrößen, insbesondere der Hepatitis B und Hepatitis C, als potente Risikofaktoren des hepatozellulären Karzinoms (HCC) (The MILTS Collaborative Study Team, 1996, The Collaborative MILTS Project Team, 1997, Lisker-Melman et al., 1989). Insbesondere aber sollte auch das Risiko für orale Kontrazeptiva mit dem Inhaltsstoff Cyproteronacetat oder den verwandten Stoffen Medroxyprogesteronacetat und Chlormadinonacetat untersucht werden. Dies wurde als notwendig erachtet, da es Anfang der 90er Jahre in der Fachpresse vermehrt Berichte über eine mögliche Lebertoxizität des Arzneiwirkstoffes Cyproteronacetat (CPA) gab (Neumann et al., 1992, Topinka et al., 1993, Marelli et al., 1994). Der Wirkstoff Cyproteronacetat könne die menschliche DNA verändern, und somit sei ein Leberkrebsrisiko nicht auszuschließen. Cyproteronacetat ist ein zur Familie der Pregnane gehörender Progesteronabkömmling. Weitere Wirkstoffe dieser Familie sind Medroxyprogesteron und Chlormadinon. Die Wirkungsweise von Cyproteronacetat wird als "antiandrogen, progestional und antigonadotrop beschrieben" (Neumann, 1977). Auf dem deutschen Pharmamarkt war der Wirkstoff Cyproteronacetat bis Mitte der 90er Jahre lediglich in den Medikamenten Diane 35 und Androcur 10 enthalten. Erst nach Beendigung des MILTS-Projektes wurde noch ein weiteres cyproteronhaltiges Präparat zur Behandlung von Beschwerden in den Wechseljahren eingeführt. In Diane 35 liegt Cyproteronacetat in Kombination mit dem synthetischen Estradiolderivat Ethinylestradiol vor. Das Medikament wurde 1978 zur Behandlung von Androgenisierungserscheinungen bei der Frau für den deutschen Markt zugelassen. Die regelmäßige Einnahme führt auch zur Ovulationshemmung und hat somit kontrazeptive Wirkung. Androcur 10 enthält als alleinigen Wirkstoff Cyproteronacetat. In Deutschland ist die Anwendung von Androcur 10 nur als Kombinationstherapie mit Diane 35 bei Frauen mit Androgenisierungserscheinungen zulässig. Die Berichte über eine mögliche Kanzerogenität beim Menschen bewegten das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Einleitung eines Stufenplanverfahrens zum Nachweis der Unbedenklichkeit des Arzneistoffes Cyproteronacetat für den Menschen. Trotz der eingeschränkten Zulassung als Mittel zur Behandlung einer Androgenisierung, allerdings mit

begleitender kontrazeptiver Wirkung, war das Medikament Diane 35 noch 1993 in Deutschland das am häufigsten auf Kassenrezept verschriebene oral kontrazeptiv wirkende Medikament. Mit der Diskussion um das Stufenplanverfahren des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte und der ausführlichen Berichterstattung der Tagespresse (Archiv der Schering AG, 1994-1995) zeigte sich 1994 ein seit Jahren erstmaliger Rückgang der Verordnungszahlen für Diane (Schwabe et al., 1995). Dies spiegelt die Verunsicherung der Bevölkerung durch die zum Teil unkritische Berichterstattung der Massenmedien wider. Allein bis zum Dezember 1994 war dem Hersteller von Cyproteronacetat ein Verlust von 10 Millionen DM entstanden (Hein et al., 1994).

Da die Validität von erfragten Expositionsangaben beziehungsweise ein möglicher Recall Bias auch vom Bekanntheitsgrad der Exposition abhängt (Werler et al., 1989), schien es im Hinblick auf eine durch die Medienkampagne bedingte mögliche Verzerrung der Erinnerung für cyproteronhaltige Präparate bei Fällen und Kontrollen im Rahmen des MILTS Projektes geboten, die Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva in Deutschland zu validieren. Hinzu kam, daß bis dahin lediglich eine Validierungsstudie zur Nutzung oraler Kontrazeptiva für den deutschsprachigen Raum vorlag. Diese Studie wurde von 1982 bis 1986 in der ehemaligen DDR durchgeführt (Nischan et al., 1993). Die Bedingungen für eine solche Studie in der ehemaligen DDR sind allerdings nicht mit den Gegebenheiten in der damaligen BRD oder dem Deutschland nach der Wiedervereinigung zu vergleichen. Orale Kontrazeptiva durften nur von Gynäkologen verschrieben werden, die Verschreibung durfte für höchstens drei Monate ausgestellt werden. Insgesamt waren nur sieben verschiedene Marken auf dem damaligen Pharmamarkt erhältlich. Hinsichtlich des Datenschutzes gab es bei wissenschaftlichen Auswertungen keine Probleme, zumal auch das Einholen einer Einwilligungserklärung von der Patientin nicht erforderlich war, soweit die Daten zu rein wissenschaftlichen Zwecken anonym ausgewertet wurden. Die Kooperationsbereitschaft der Ärzte in wissenschaftlichen Untersuchungen war sehr hoch und nicht an ein Inzentiv gebunden. Aus diesem Grunde sollte auch für die oralen Kontrazeptiva insgesamt die Übereinstimmung von Krankenakte und Interview in Deutschland überprüft werden. Vergleichsweise wurde auch die Nutzung weiterer Kontrazeptiva sowie die Nutzung östrogen- oder progesteronhaltiger Hormonpräparate anhand der Krankenakte überprüft.

1.4.1 Arbeitshypothese und Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, die im Rahmen des MILTS-Projektes in Deutschland erhobenen Daten zur Nutzung oraler Kontrazeptiva anhand von Krankenakten der verschreibenden Ärzte zu validieren, um somit eine Einschätzung über das Vorliegen und die mögliche Größe eines Recall Bias zu erhalten. Insbesondere sollte auch untersucht werden, ob durch die Berichterstattung in den Medien nach Einleitung eines Stufenplanverfahrens eine selektive Erinnerung für die Einnahme CPA-haltiger oraler Kontrazeptiva besteht. Dazu wurden die Angaben im Interview zur Jemals-Nutzung, Dauer der Nutzung oraler Kontrazeptiva und zu den genutzten Marken, als auch die Angaben zur Einnahme cyproteronacetathaltiger Verhütungsmittel und verwandter Verhütungsmittel auf die Übereinstimmung mit den Angaben aus den Krankenakten behandelnder Ärzte überprüft.