

3 ERGEBNISSE

3.1 Teilnahmerate

Bis zum 22.11.1995, dem Abschluß der Rekrutierungsphase für die Validierungsstudie, lagen 294 vollständig ausgefüllte Interviews aus den deutschen Zentren vor, bei denen die Frage nach der Jemals-Nutzung oraler Kontrazeptiva bejaht wurde. Dies entsprach einem Anteil von 70 % aller bis dahin aus deutschen Zentren vorliegenden Interviews.

Davon wurden neun Patienten ausgeschlossen. Bei einem Fall wurde die Einschlußdiagnose Hepatozelluläres Karzinom noch im Krankenhaus nicht bestätigt, sondern in Leberzelladenom geändert. Ein weiterer Fall stellte sich als Doppelung heraus, für den bereits ein Interview vorlag. Bei insgesamt sieben Krankenhauskontrollen war die Diagnose laut MILTS-Studienprotokoll nicht zulässig, das bedeutet, daß die Diagnose nach Literaturangaben positiv oder negativ mit der Nutzung oraler Kontrazeptiva assoziiert war.

Von den 285 möglichen Teilnehmern an der Validierungsstudie konnten letztlich 121 Probandinnen, nämlich 36 Fälle (46,2% der möglichen Teilnehmer) mit hepatozellulärem Karzinom und 85 Kontrollen (41,1% der möglichen Teilnehmer) für die Validierungsstudie ausgewertet werden. Der Unterschied zu den bereits veröffentlichten Angaben (The Collaborative MILTS Project Team, 1997) ergibt sich durch Reevaluierung der Datenbank und Ausschluß von vier Krankenhauskontrollen gemäß den definierten Ausschlußkriterien (The MILTS Collaborative Study Team, 1996), deren Diagnose als möglicherweise mit der Nutzung oraler Kontrazeptiva assoziiert eingestuft wurde.

Unter den 164 Probandinnen des MILTS Projektes, die nicht an der Validierungsstudie teilnahmen, waren 42 Fälle mit hepatozellulärem Karzinom und 122 Kontrollen. Die Gründe für die Nicht-Teilnahme an der Validierungsstudie teilten sich in drei große Bereiche: 1. seitens der Probandin bzw. des Stellvertreters; 2. seitens des verschreibenden Arztes oder 3. technisch beziehungsweise durch den Studienablauf bedingt. Die Verteilung der möglichen Teilnehmer an der Validierungsstudie und die Gründe für die Nicht-Teilnahme sind in der Tabelle 1 dargestellt. Die prozentualen Häufigkeiten unterscheiden sich in der Gruppe der Fälle und Kontrollen nicht wesentlich. Ein explizite Ablehnung der Probandin zur Teilnahme an der Validierungsstudie lag bei 30 Frauen vor. Dies entsprach bei den Fällen mit

hepatozellulärem Karzinom einem Anteil von 10,3% und bei den Kontrollen einem Anteil von 10,6%.

Tabelle 1: Verteilung der Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer an der Validierungsstudie

	HCC		Kontrollen	
	n	%	n	%
Gründe für die Nicht-Teilnahme seitens der Probandin				
Ablehnung der Patientin/ des Stellvertreters	8	10,3	22	10,6
Name des Arztes nicht erinnerlich	1	1,3	11	5,3
nach Angaben der Patientin ist der Arzt inzwischen verstorben bzw. die Praxis aufgelöst	1	1,3	9	4,3
es wurde kein verschreibender Arzt aufgesucht	0	0	2	1,0
keine Informationen zur OC-Nutzung im Interview für den Zeitraum für den Validierung vorliegt	1	1,3	0	0
Gründe für Nicht-Teilnahme seitens des Arztes				
Kein Rücklauf eines Validierungsfragebogen von mindestens einem der angegebenen Ärzte mit gültigen Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva	13	16,7	40	19,3
Technische Gründe der Nicht-Teilnahme der Probandin				
Einwilligung fehlt bei Eingang des Interviews und wurde bis zum 22.11.1995 nicht nachgeliefert	18	23,1	38	18,4
Anzahl der Nicht-Teilnehmer insgesamt	42	53,8	122	58,9
Anzahl der Teilnehmer insgesamt	36	46,2	85	41,1
Anzahl der möglichen Teilnehmer	78	100	207	100

Insgesamt konnten sich 22 Patienten an den Namen des Arztes nicht mehr erinnern oder gaben an, der Arzt sei inzwischen verstorben bzw. die Praxis aufgelöst. Zwei Patientinnen hatten nie einen orale Kontrazeptiva verschreibenden Arzt aufgesucht, sondern hatten selbst Zugang zu verschreibungspflichtigen Medikamenten. Eine weitere Patientin mußte ausgeschlossen werden, da für den Lebensabschnitt, für den Informationen aus der Krankenakte vorlagen, keine Informationen aus dem Interview verfügbar waren. Es handelte sich um ein Stellvertreterinterview mit dem Ehemann, da die Patientin bereits verstorben war.

Dieser konnte für den Zeitraum, bevor er die Probandin kennenlernte, keine Angaben machen. Ein Vergleich mit den für diesen Zeitraum vorliegenden Angaben des Arztes zur Nutzung oraler Kontrazeptiva war daher nicht möglich.

Bei 56 Frauen war die Teilnahme an der Validierungsstudie nicht möglich, da bis zum Abschluß der Rekrutierungsphase, dem 22.11.1995, keine erweiterte Einwilligung zur Teilnahme an der Validierungsstudie vorlag. Aus Kostengründen war vorgesehen, die Validierungsstudie nicht über den angegebenen Zeitraum hinaus zu verlängern.

Tabelle 2: Gründe für die Nicht-Teilnahme seitens des Arztes

	HCC		Kontrollen	
	n	%	n	%
Kein Zugriff zur Krankenakte möglich (z.B. Praxis aufgelöst; Arzt verstorben; alte Krankenakten vernichtet; etc.)	13	13,4	24	11,8
Arzt unbekannt/ nicht auffindbar; Post unzustellbar	5	5,2	17	8,4
Patientin unbekannt, keine Karteikarte vorhanden	6	6,2	8	3,9
Arzt verweigert jegliche Auskunft	1	1,0	3	1,5
Patient oder Angehörige ziehen Einverständniserklärung zurück oder erweitern diese nicht für eine zusätzliche Befragung ¹	1	1,0	4	2,0
Keine Angaben zur gynäkol. Anamnese möglich, da nur internistische, chirurgische oder onkologische Behandlung	4	4,1	13	6,4
Trotz mehrfacher Zusagen durch den Arzt nicht bearbeitet	3	3,1	8	3,9
Angaben wurden für eine falsche Person gemacht	1	1,0	0	0
Keine gültigen Angaben zur OC-Nutzung im Fragebogen bzw.	15	15,5	19	9,4
Behandlungsbeginn erst nach Diagnosenstellung	1	1,0	1	0,5
Ärzte ohne Rücklauf eines gültigen Fragebogen insgesamt	50	51,5	97	47,8
Ärzte mit Rücklauf eines gültigen Fragebogens	47 ²	48,5	106	52,2
Vorliegende Arztadressen insgesamt	97	100	203	100

¹ eine zusätzliche Befragung erfolgte, wenn ein angeschriebener Arzt noch auf Adressen weiterer behandelnder Ärzte verwiesen hatte. Diese zusätzlichen Adressen waren daher nicht unbedingt auf der Einwilligung zur Validierungsstudie vermerkt

² In dieser Angabe ist der Fragebogen, der später wegen fehlender Angaben im Interview zur OC-Nutzung in dem betreffenden Zeitraum ausgeschlossen werden mußte, noch enthalten

Aufgrund der Nicht-Teilnahme des Arztes mußten 53 Probandinnen von der Validierungsstudie ausgeschlossen werden. Die Gründe für die Nicht-Teilnahme seitens des Arztes sind detailliert in Tabelle 2 aufgeführt. Auch hier zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen. Der häufigste Grund für ein Ausscheiden aus der Validierungsstudie seitens des Arztes war, daß ein Zugriff auf die Krankenakte nicht - oder besser gesagt - nicht mehr möglich war. Viele Ärzte waren inzwischen verstorben oder hatten ihre Praxen inzwischen aufgelöst. Zum Teil waren alte Krankenakten vernichtet worden. Dies ist in Deutschland nach einer Aufbewahrung von 10 Jahren zulässig (telefonische Information der Ärztekammer Hamburg). Aus ähnlichen Gründen war wahrscheinlich bei 22 Ärzten die Zusendung der Unterlagen nicht realisierbar. Bei insgesamt 14 Patientinnen war es zwar möglich, den Arzt anzuschreiben, in der Praxis waren jedoch keine Unterlagen über die Patientin vorhanden. In 15 Fällen zeigten sich die Ärzte nicht kooperativ, indem sie die Auskunft über die Patientin verweigerten oder trotz mehrfacher Zusagen die Studienunterlagen nicht bearbeiteten. Ein erheblicher Teil der Ärzte schickte zwar den Studienfragebogen bearbeitet zurück, allerdings war darauf die Frage nach der Nutzung oraler Kontrazeptiva mit „unbekannt“ codiert worden. Der Anteil solcher Dokumentationsbögen war bei den Allgemeinmedizinern mit 30,8% und den Fachärzten für Innere Medizin mit 20,0% deutlich höher als bei den Gynäkologen (7,5%). Insgesamt konnten somit weitere 34 Bögen nicht in die Auswertung eingehen. Jeweils eine Frau aus der Kontrollgruppe und eine Frau aus der HCC-Gruppe war von dem angeschriebenen Arzt erst nach der Diagnose ihrer Tumorerkrankung behandelt worden. Die Dokumentationsbögen dieser Ärzte wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Bei der Frau aus der Kontrollgruppe führte dies zum Ausschluß aus der Validierungsstudie, da keine weiteren Verschreibungsdaten anderer Ärzte vorlagen.

Von den 300 Ärzten, für die Adressen vorlagen - einige Probandinnen hatten mehrere verschreibende Ärzte angeben - haben 153 Ärzte einen gültigen Fragebogen mit Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva zurückgesandt. Wie bereits erwähnt konnte einer dieser Fragebögen nicht berücksichtigt werden, da für den validierten Zeitabschnitt keine Daten zur Nutzung oraler Kontrazeptiva aus dem Interview vorlagen. Somit reduzierte sich die Zahl der Probandinnen, die in die Auswertung eingingen, auf 121. Für 93 Probandinnen lag ein Arztfragebogen vor, für 25 Personen 2 Fragebögen und für 3 Teilnehmerinnen 3 Fragebögen.

Unter den 121 Teilnehmerinnen waren 19 lebende HCC-Fälle, 17 verstorbene HCC-Fälle mit Stellvertreterinterviews, 58 Krankenhauskontrollen A und 27 Krankenhauskontrollen B. Wie auch in der Multizentrischen Leber-Tumor-Studie (The Collaborative MILTS Project Team, 1997) erfolgte bei der Validierungsstudie eine gemeinsame Auswertung beider Arten von Krankenhauskontrollen. Auch wegen der geringen Fallzahlen schien eine getrennte Auswertung nicht sinnvoll.

Für 36 Patientinnen machten die Ärzte auch Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva, die außerhalb des Behandlungszeitraumes lagen. Da somit keine echte Dokumentation über die Verschreibung der Antikonzeptiva vorlag, sondern es sich, ebenso wie im Interview, um anamnestische Angaben der Patientin handelte, wurden diese zusätzlichen Angaben in einer getrennten Auswertung berücksichtigt.

3.1.1 Vergleich von Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern

3.1.1.1 Soziodemographische Faktoren

Das mittlere Alter der Teilnehmer insgesamt betrug 43 Jahre (Median= 43 Jahre; 25% Perzentile= 32 Jahre; 75% Perzentile= 52; n= 121) und für die Nicht-Teilnehmer 48 Jahre (Median= 48 Jahre; 25% Perzentile= 38; 75% Perzentile= 56 Jahre; n= 164). Der Altersunterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant (zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test, $p= 0,0013$). Dies galt auch für die getrennte Auswertung von Fällen und Kontrollen.

Tabelle 3: Altersverteilung der Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer

Alter (Jahre)	HCC				Kontrollen			
	Teilnehmer		Nicht-Teiln.		Teilnehmer		Nicht-Teiln.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
< 25	2	5,6	1	2,4	6	7,1	8	6,6
25-34	6	16,7	2	4,8	19	22,4	19	15,6
35-44	10	27,8	8	19,0	23	27,1	24	19,7
45-54	13	36,1	16	38,1	27	31,8	37	30,3
55-64	5	13,9	15	35,7	10	11,8	34	27,9
Gesamt	36	100	42	100	85	100	122	100

Zu der Gruppe der Nicht-Teilnehmer wurden alle HCC-Fälle und Krankenhauskontrollen aus deutschen Zentren mit Jemals-Nutzung oraler Kontrazeptiva gerechnet, deren Interview bis zum 22.11.1995 im ZEG vorlag und die nicht an der MILTS Validierungsstudie teilnahmen.

In Tabelle 3 ist die Altersverteilung der Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer in 10-Jahres-Abschnitten gezeigt. Es zeigt sich die Tendenz zu jüngeren Probandinnen in der Gruppe der Teilnehmer sowohl für die Fälle als auch für die Kontrollen. Insbesondere die Altersgruppe ab 55 Jahren ist in der Gruppe der Nicht-Teilnehmer deutlich höher besetzt als bei den Teilnehmern. Innerhalb der Nicht-Teilnehmer und Teilnehmer ist die Altersverteilung von Fällen und Kontrollen annähernd gleich.

Weitere demographische Faktoren sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Berechnung der Chi-Square-Werte für die einzelnen Parameter ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern.

Tabelle 4: Soziodemographische Parameter für Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer

	Teilnehmer			Nicht-Teilnehmer		
	n	%	(n gesamt)	n	%	(n gesamt)
Verheiratet, Lebensgemeinschaft	86	71,1	(121)	117	71,3	(164)
Keine Kinder	23	19,0	(121)	36	22,0	(164)
Wohnort unter 5000 Einwohner	17	14,0	(121)	24	14,6	(164)
Fach(hoch)-/ Hochschulabschluß	24	19,8	(121)	40	24,4	(164)
Raucher	31	25,6	(121)	41	25,0	(164)
Alkoholkonsum mehrmals	23	19,0	(121)	31	19,0	(163)
Body-Mass-Index ≥ 29	14	11,6	(121)	32	19,6	(163)
Mindestens einmal wöchentlich sportlich aktiv	53	44,2	(120)	76	46,6	(163)
Gesundheitsbewußte Ernährung ¹	13	10,9	(119)	17	10,5	(162)

¹ dafür mußten folgende Eßgewohnheiten erfüllt sein: Höchstens zweimaliger Fleischgenuß, aber mindestens einmalig Fischkonsum wöchentlich, täglicher Verzehr von rohem Gemüse, kein täglicher Verzehr von Butter

3.1.1.2 Die Nutzung von CPA-haltigen oder zur CPA-Familie gehörenden oralen Kontrazeptiva bei Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern

In Abbildung 1 sind die Zahlen zur Nutzung von cyproteronacetathaltigen Kontrazeptiva und von Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie aufgeführt. Die Rate der CPA-Nutzerinnen nach den Angaben im Interview betrug bei den teilnehmenden Fällen mit Leberkrebs 11,1% (4 Probandinnen). Bei den Nicht-Teilnehmern mit Leberkrebs hatte keine der Frauen im Interview die Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva angegeben. Dieser Unterschied war signifikant (zweiseitiger exakter Fisher-Test: $p=0,016$; $n=45$). Auch bei den Krankenhauskontrollen ergab sich für Teilnehmerinnen mit 14,1% (12 Probandinnen) eine signifikant höhere CPA-Nutzung als für die Nicht-Teilnehmerinnen 2,5% (3 Probandinnen) (Chi-Square: $p=0,002$, $n=160$).

Abbildung 1: Nutzung von oralen Kontrazeptiva mit CPA oder Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie bei Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern

CPA-Nutzung	HCC			Kontrollen			
		T	NT		T	NT	
	Ja	4	0	14	Ja	12	3
Nein	13	28	41	Nein	55	90	145
Unbekannt	19	14	33	Unbekannt	18	29	47
	36	42	78		85	122	207

FAM-Nutzung	HCC			Kontrollen			
		T	NT		T	NT	
	Ja	9	6	15	Ja	27	25
Nein	8	22	30	Nein	39	69	108
Unbekannt	19	14	33	Unbekannt	19	28	47
	36	42	78		85	122	207

Die häufigere Angabe der Nutzung von CPA-haltigen Kontrazeptiva bei den teilnehmenden Frauen bestätigte sich ebenfalls im Vergleich mit Probandinnen, welche die Teilnahme an der Validierungsstudie explizit abgelehnt hatten, die also nicht durch Probleme bei der Ermittlung der Arztadresse, Verschulden des Arztes oder ähnlichen Gründen an der Studie nicht teilnehmen konnten. Von diesen Frauen hatte in der Gruppe der HCC-Fälle keine Frau CPA-

haltige Kontrazeptiva genutzt und in der Gruppe der Krankenhauskontrollen wurde von 9,1% der Frauen eine Nutzung von CPA-haltigen Kontrazeptiva angegeben.

Allerdings war die Anzahl der Frauen, die angaben, cyproteronacetathaltige Kontrazeptiva genutzt zu haben, sowohl bei den Teilnehmern als auch bei den Nicht-Teilnehmern nur sehr gering. Viele Frauen konnten die Frage nach möglicher CPA-Nutzung nicht beantworten, das heißt, beim Interview konnten nicht mehr alle Präparatenamen der benutzten oralen Kontrazeptiva erinnert werden.

Auch bei den Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie gab es eine häufigere Nutzung bei den Teilnehmern an der Validierungsstudie. Für die HCC-Fälle war dieser Unterschied signifikant (Chi-Square: $p=0,030$; $n=45$), allerdings nicht für die Kontrollen (Chi-Square: $p=0,057$; $n=160$).

3.2 Gebietsbezeichnung der verschreibenden Ärzte

Unter den 152 Ärzten, deren Dokumentationsbögen in die Auswertung eingingen, waren 118 Gynäkologen, 25 Allgemeinmediziner oder Praktische Ärzte, 8 Internisten und 1 Hautarzt. Bei den Teilnehmern lagen für 68,4% der lebenden HCC-Fälle und 82,3% der verstorbenen HCC-Fälle Informationen von einem Gynäkologen vor. Bei den Kontrollen betrug dieser Anteil 90,6%. Bei 17,8% der von Gynäkologen ausgefüllten Fragebögen gab es hinsichtlich der Jemals-Nutzung oraler Kontrazeptiva keine Übereinstimmung zwischen Krankenakte und Interview, bei Ärzten anderer medizinischer Fachrichtungen betrug dieser Prozentsatz 16,7%.

3.3 Durchschnittliche Beobachtungsdauer in Monaten

Die mittlere dokumentierte Behandlungszeit pro Patient betrug 121,5 Monate (Median= 121,5 Monate; 25% Perzentile= 52 Monate; 75% Perzentile= 205,5 Monate). Der Anteil der Behandlungszeit, der innerhalb der Zeitspanne der Fertilität (Menarche bis Menopause) lag und somit innerhalb der Zeit der möglichen Verschreibung oraler Kontrazeptiva, betrug im Mittel 95 Monate (Median= 95 Monate; 25% Perzentile= 47 Monate; 75% Perzentile= 186,5 Monate). Nur für 9 Fälle (25,0%; $n=36$) und für 26 Kontrollen (30,6%; $n=85$) gelang die lückenlose Dokumentation der Nutzung oraler Kontrazeptiva anhand der Krankenakte für den gesamten Zeitraum der Fertilität.

Bei den Interviews mit Stellvertretern gelang dies nur bei 3 HCC-Fällen (17,6%; n= 17), bei den direkten Probandeninterviews immerhin bei 6 HCC-Fällen (31,6%; n= 19). Bei 9 Frauen begann die Behandlung durch den Arzt erst nach der Menopause.

3.4 Die Übereinstimmung zwischen Krankenakte und Interview hinsichtlich der Nutzung oraler Kontrazeptiva, einschließlich CPA-haltiger Kontrazeptiva und solcher mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie

Es wurden, wie oben beschrieben, 121 Patientinnen und 152 Fragebögen von Ärzten berücksichtigt. Darunter waren 36 Probanden mit hepatozellulären Karzinom, von denen 19 Interviews direkt mit der Probandin stattfanden und 17 mit dem Stellvertreter, da die Patientin bereits verstorben war.

Abbildung 2: Nutzung oraler Kontrazeptiva in Interview und Krankenakte (im validierten Zeitabschnitt)¹

Jemals-Nutzung	HCC			Kontrollen			
	<i>Interview</i>			<i>Interview</i>			
	<i>Krankenakt</i>	Ja	Nein	<i>Krankenakt</i>	Ja	Nein	
Ja	22	6	28	Ja	69	5	74
Nein	1	7	8	Nein	3	8	11
	23	13	36		72	13	85
CPA-Nutzung	<i>Interview</i>			<i>Interview</i>			
	<i>Krankenakt</i>	Ja	Nein	<i>Krankenakt</i>	Ja	Nein	
	Ja	1	1	2	Ja	9	2
Nein	0	22	22	Nein	0	64	64
	1	23	24		9	66	75
FAM-Nutzung	<i>Interview</i>			<i>Interview</i>			
	<i>Krankenakt</i>	Ja	Nein	<i>Krankenakt</i>	Ja	Nein	
	Ja	5	2	7	Ja	15	6
Nein	0	17	17	Nein	4	49	53
	5	19	24		19	55	74

¹ Die Anzahl nicht übereinstimmender Angaben zwischen Interview und Krankenakte sind in der Abbildung jeweils fett gedruckt

In die Kontrollgruppe wurden insgesamt 85 Probandinnen eingeschlossen, darunter 27 Krankenhauskontrollen B mit gutartigen oder bösartigen Neubildungen und 58 Krankenhauskontrollen A mit anderen, nicht mit der Nutzung oraler Kontrazeptiva assoziierten Diagnosen. Die Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva im Interview und in der Krankenakte und deren Übereinstimmung sind in Abbildung 2 aufgeführt. Voraussetzung zur Teilnahme an der Auswertung der Validierungsstudie war, daß sowohl im Interview als auch in der Krankenakte Informationen zur Nutzung oraler Kontrazeptiva vorlagen. Es wurden also nur solche Zeitabschnitte berücksichtigt, für die Informationen zur Nutzung oraler Kontrazeptiva aus beiden Quellen vorlagen. Frauen, deren Arzt keine Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva machen konnte, wurden, wie bereits weiter oben erläutert, bei der Auswertung ausgeschlossen.

Die meisten Frauen gehörten in die Gruppe der Jemals-Nutzer während des validierten Zeitabschnittes. Dies ergab sich aus dem Studiendesign der Validierungsstudie, da ein Einschlußkriterium die jetzige oder frühere Nutzung oraler Kontrazeptiva war. Frauen, die in Abbildung 2 im Interview als Nicht-Nutzer eingestuft wurden, hatten in dem Zeitraum, für den Daten aus der Krankenakte vorlagen, laut Interview keine oralen Kontrazeptiva genommen.

Für die Jemals-Nutzung oraler Kontrazeptiva gab es bei den HCC-Fällen insgesamt 7 nicht übereinstimmende Angaben, bei den Kontrollen waren dies 8. Der häufigste Grund für fehlende Übereinstimmung bei Fällen und Kontrollen war, daß im Interview keine Nutzung oraler Kontrazeptiva angegeben wurde, während laut Krankenakte orale Kontrazeptiva verschrieben wurden. Da häufig nur Krankenakten für einzelne Lebensabschnitte vorlagen, ist es durchaus möglich, daß ein Teil der fehlenden Übereinstimmung durch zeitlich falsche Angaben der Frau zustande kam. Allerdings wurden teilweise auch andere Sorten von der Frau angegeben, so daß es auch möglich ist, daß die Einnahme bestimmter Marken vergessen wurde. Auch bei den Frauen, denen laut Krankenakte keine orale Kontrazeptiva verschrieben wurden, die aber im Interview die Einnahme entsprechender Medikamente angaben, handelt es sich möglicherweise um eine zeitliche Verschiebung. Es ist aber auch denkbar, daß die Frau die Verschreibung bei einem anderen Arzt eingeholt hat, von dem keine Krankenakte vorlag.

Der Anteil der Frauen, die CPA-haltige Kontrazeptiva genommen hatten und für die Daten aus der Krankenakte für den entsprechenden Zeitabschnitt vorlagen, war sowohl laut Interview als auch Krankenakte gering. Bei den HCC-Fällen waren dies lediglich 2 Frauen, bei den Kontrollen 11 Frauen. Bei 12 HCC-Fällen, davon 8 mit Stellvertreterinterviews, und 10 Kontrollen war zumeist im Interview nicht der Name der genutzten Marke genannt worden, so daß sie bei der Auswertung der CPA-Nutzung nicht eingeschlossen werden konnten. Nur bei drei Frauen, war der Name des Kontrazeptivums im Fragebogen zur Krankenakte nicht benannt worden. Bei zwei der ausgeschlossenen Stellvertreterinterviews war im Interview die Einnahme von Diane[®] erwähnt worden, eine Validierung der Angaben war aber aufgrund der Unvollständigkeit der Daten aus den Krankenakten nicht möglich. Einmal war im Interview die Einnahme von Diane 35[®] für insgesamt 13 Monate angegeben worden, für den entsprechenden Zeitraum lagen nur Daten aus der Krankenakte eines Allgemeinmediziners vor. Dieser Arzt hatte nur angeben, bis zu welchem Monat orale Kontrazeptiva genommen wurden, aber keine Angaben zur genutzten Sorte gemacht. Bei dem anderen Stellvertreterinterview war nur die Angabe gemacht worden, daß ein cyproteronacetathaltige Kontrazeptivum jemals genutzt worden war. Es konnten aber keinerlei zeitliche Angaben zur Nutzung gemacht werden. Da nur für einen Zeitraum von acht Jahren Daten aus der Krankenakte vorlagen, in denen die Einnahme von Diane[®] nicht dokumentiert war, konnte auch dieser Bogen nicht in die Auswertung für CPA-Nutzung eingeschlossen werden. Auch zwei Kontrollen, die im Interview Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva angegeben hatten, konnten nicht in die Auswertung eingeschlossen werden. Eine Frau hatte nach Angaben aus dem Interview Mitte der Achtziger Jahre Diane 35[®] genutzt. Allerdings war es nicht gelungen, Krankenakten für den entsprechenden Zeitraum ausfindig zu machen. Eine weitere Frau hatte die Nutzung mehrerer oraler Kontrazeptiva im Zeitraum von 1964 bis 1986 angegeben, darunter auch Diane[®], allerdings ohne jegliche zeitliche Angaben. Auch hier lagen nur für einzelne Lebensabschnitte Daten aus den Krankenakten vor, so daß eine Auswertung hinsichtlich der Übereinstimmung der CPA-Nutzung nicht möglich war.

Bei den 13 Nutzerinnen CPA-haltiger Kontrazeptiva, für die Daten aus Krankenakte und Interview vorlagen, gab es für einen HCC-Fall und zwei Kontrollen keine Übereinstimmung zwischen den beiden Datenquellen. Bei dem HCC-Fall war nach den Angaben aus der

Krankenakte während des Behandlungszeitraumes von Ende 1989 bis 1991 für insgesamt 22 Monate Diane 35[®] verschrieben worden. Nach den Angaben aus dem Interview erfolgte die Einnahme von Diane[®] beziehungsweise Diane 35[®] von Ende der Siebziger Jahre an bis 1988 für insgesamt 121 Monate an. Danach gab die Frau keine weitere Nutzung oraler Kontrazeptiva an. Möglicherweise handelt es sich in diesem Fall lediglich um zeitliche Verschiebung der Angaben zur Nutzung von Diane[®]. Da aber keine Unterlagen aus dem entsprechenden Zeitraum vorliegen, ist es allerdings nicht auszuschließen, daß die Frau sowohl für die im Interview angegebene Zeit als auch für die in den Krankenakten angegebene Zeit das Kontrazeptivum Diane[®] genutzt hat. Daher wurde dies in der Auswertung als fehlende Übereinstimmung gewertet. Bei den Kontrollen mit fehlender Übereinstimmung zwischen Krankenakte und Interview hatte eine Frau im Interview die letztmalige Einnahme oraler Kontrazeptiva im Jahre 1987 angegeben und davor die Einnahme verschiedener oraler Kontrazeptiva, darunter auch Diane[®], ohne zeitliche Angaben angeführt. Für den Zeitraum ab 1990 liegen Angaben aus der Krankenakte vor, in denen im Jahr 1991 auch die Verschreibung von Diane[®] für 3 Monate dokumentiert ist. Auch hier ist nicht auszuschließen, daß es sich nur um eine Verschiebung der zeitlichen Angaben zur CPA-Nutzung, wenn auch um mehrere Jahre, handelt. Die andere Frau aus der Kontrollgruppe hatte nach den Daten aus der Krankenakte im Jahr 1993 für 3 Monate Diane 35[®] verschrieben bekommen. Im Interview wird jedoch nur die Nutzung eines anderen Kontrazeptivums angegeben, welches ebenfalls in der Krankenakte dokumentiert ist und für welches die Daten der Nutzung und die Marke fast vollkommen übereinstimmen. Von den drei Fällen, in denen es keine Übereinstimmung gab, handelt es sich somit hier um den einzigen Fall, wo die Nutzung von CPA im Interview sicher nicht angegeben wurde, aber in der Krankenakte dokumentiert war.

Der Anteil der Frauen, die orale Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie genutzt hat, ist ebenfalls gering, wenn auch höher als für CPA-Nutzung allein. Bei den HCC-Fällen konnten 12 Frauen nicht in diesen Teil der Auswertung eingeschlossen werden, bei den Kontrollen insgesamt 11. Auch hier war dies in erster Linie durch fehlende Angaben im Interview bedingt. Insgesamt gab es bei den HCC-Fällen nur zweimal keine Übereinstimmung, bei den Kontrollen insgesamt zehnmal.

Aufgrund der insgesamt geringen Fallzahl bei den HCC-Fällen sind die Daten für die verstorbenen HCC-Fälle mit Stellvertreterinterview zusammen mit den lebenden Fällen in Abbildung 2 und Tabelle 5 aufgeführt. Bei deutlichen Abweichungen von der Gruppe der lebenden HCC-Fälle ist dies im folgenden Text erwähnt.

Tabelle 5 zeigt die Kappa-Werte einschließlich der 95% Konfidenzintervalle für orale Kontrazeptiva insgesamt, CPA und CPA-Familie.

Tabelle 5: Übereinstimmung von Interview und Krankenakte hinsichtlich der Nutzung oraler Kontrazeptiva

	Kappa	(95% Konfidenzintervall)	Übereinstimmung(%)	n
OC insgesamt				
HCC-Fälle	0,54	(0,23-0,85)	80,6	36
Kontrollen	0,61	(0,36-0,87)	90,6	85
CPA				
HCC-Fälle	0,65	(-0,03-1,00 ¹)	95,8	24
Kontrollen	0,88	(0,73-1,00 ¹)	97,3	75
CPA-Familie				
HCC-Fälle	0,78	(0,49-1,00 ¹)	91,7	24
Kontrollen	0,66	(0,46-0,86)	86,5	74

¹ Werte über 1, wurden auf 1 begrenzt, da Kappa nur Werte zwischen -1 und +1 annehmen kann.

Die Kappa-Werte zeigen für die Nutzung oraler Kontrazeptiva insgesamt bei HCC-Fällen und Kontrollen ähnliche Werte. Für die Angaben zur Nutzung CPA-haltiger zeigen die Kappa-Werte eine höhere Übereinstimmung zwischen Interview und Krankenakte als für die oralen Kontrazeptiva insgesamt. Beim Vergleich zwischen HCC-Fällen und Kontrollen wiederum zeigt sich für die Kontrollen ein deutlich höherer Kappa-Wert. Für die HCC-Fälle ist der Kappa Wert allerdings nicht signifikant, da das Konfidenzintervall die 0 einschließt.

Die Werte für die Übereinstimmung der Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie liegen insgesamt in einem ähnlichen Bereich wie für die CPA-Nutzung allein. Allerdings ist hier die Übereinstimmung bei den HCC-Fälle besser als bei den Kontrollen.

Die prozentuale Übereinstimmung beziehungsweise der prozentuale Anteil der Probanden, für die im Interview und in der Krankenakte übereinstimmende Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva vorlagen, beträgt für die Fälle mit hepatozellulären Karzinom 80,6% und für die Kontrollen 90,6%. Auch für die Angaben zur Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva zeigte sich eine hohe prozentuale Übereinstimmung von 95,8% bei den Fällen und 97,3% bei den Kontrollen. Für die Nutzung oraler Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie betrug der entsprechende Wert 91,7% für die HCC-Fälle und 86,5% für die Kontrollen.

Tabelle 6: Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva laut Interview und Krankenakte im Bezug zum Zeitraum der Nutzung

Jahre ¹	Fälle					Kontrollen				
	0-4	5-9	10-14	15-19	>20	0-4	5-9	10-14	15-19	>20
OC gesamt										
Interview	12	10	7	8	9	43	39	32	26	14
Krankenakt	12	13	11	10	7	45	48	41	25	14
CPA										
Interview	1	1	0	0	/	6	4	2	0	/
Krankenakt	2	1	0	0	/	7	4	4	2	/
CPA-Familie										
Interview	2	2	1	2	3	10	7	7	6	3
Krankenakt	2	2	1	4	4	13	6	8	4	3

¹ vor der Diagnosenstellung beziehungsweise vor dem Interview

In der Tabelle 6 werden die Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva im Interview und in der Krankenakte in Jahresabschnitten gezeigt. Für Fälle und Krankenhauskontrollen B wurden dabei die Zeitabschnitte, ausgehend vom Datum der Diagnosenstellung, gerechnet, für Krankenhauskontrollen A galt das Datum des Interviews. Nur wenige Frauen gaben an, in dem Zeitabschnitt vor 20 Jahren und davor orale Kontrazeptiva genommen zu haben. Es lagen allerdings bei den Fällen laut Interview auch nur von 25% der Frauen validierte Angaben zu diesem Zeitabschnitt vor, bei Kontrollen waren es 19%. Für die Mehrzahl der Teilnehmerinnen war eine Validierung für diesen Zeitabschnitt nicht möglich, weil sie den Namen des Arztes nicht mehr erinnern konnten, der zu dieser Zeit behandelnde Arzt nicht mehr auffindbar war oder eine Einnahme oraler Kontrazeptiva für die Probandin aus

Altersgründen zu dem entsprechenden Zeitabschnitt noch nicht in Frage kam. Für die vorliegenden Angaben scheint aber die Übereinstimmung von Interview und Krankenakte auch bei den lange zurückliegenden Zeitabschnitten recht gut zu sein. Auch für CPA-haltige Kontrazeptiva nimmt die Anzahl der Nutzer ab, je weiter man in die Vergangenheit geht. Die Anzahl der Frauen, die CPA genutzt haben, ist jedoch, wie bereits erwähnt, schon in den nur wenige Jahre zurückliegenden Abschnitten sehr klein. Bei den Kontrollen wurde die Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva in den mehr als 10 Jahre zurückliegenden Zeitabschnitten im Interview etwas weniger häufig als in der Krankenakte angegeben. Für die HCC-Fälle gibt es laut beider Datenquellen in diesen Zeitabschnitten keine CPA-Nutzer. Für den Zeitraum von mehr als 20 Jahren vor dem Interview oder der Diagnosenstellung gibt es in beiden Studiengruppen keine Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva, da Diane in Deutschland erst ab 1978 erhältlich war.

Die Übereinstimmung im Zeitverlauf für die Nutzung oraler Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen, aus der CPA-Familie gehören, unterscheidet sich nicht wesentlich von den anderen Gruppen. Auch hier nimmt die Anzahl der Nutzerinnen und die Anzahl der fehlenden Informationen zu, je weiter der Lebensabschnitt zurückliegt. Für den Zeitraum vor über zwanzig Jahren konnten im Interview noch 19% der Fälle und 17% der Kontrollen Angaben zur Nutzung von Antikonzeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie machen.

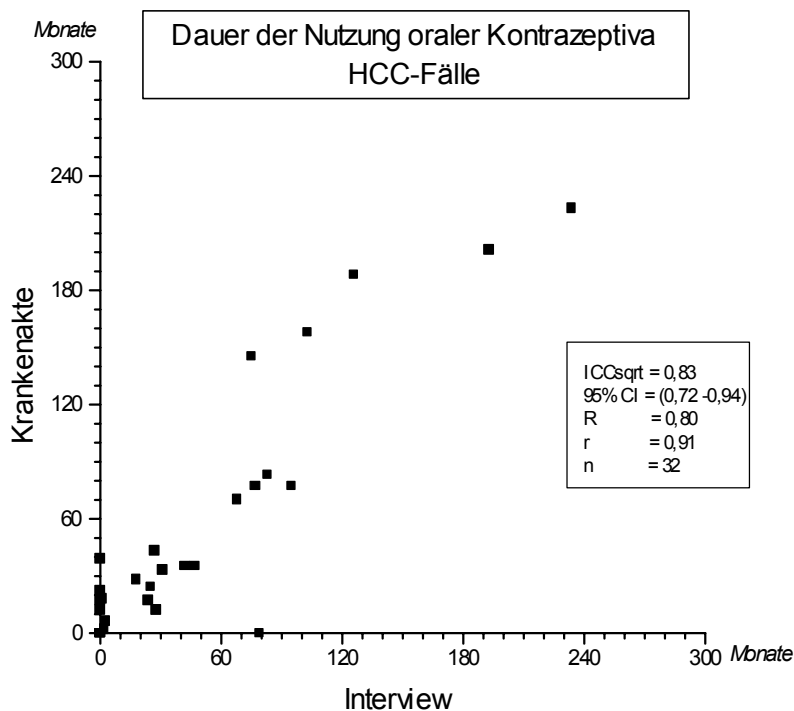
3.4.1 Die Übereinstimmung hinsichtlich der Dauer der Nutzung

Die mittlere Nutzungsdauer nach den Angaben aus dem Interview betrug für die HCC-Fälle 24 Monate (Median= 24 Monate; 25% Perzentile= 0 Monate; 75% Perzentile= 77 Monate; n=35) und für die Kontrollen 43 Monate (Median= 43 Monate; 25% Perzentile= 7,5 Monate; 75% Perzentile= 105,5 Monate; n=81). Bei den Angaben aus der Krankenakte betrug die mittlere Nutzungsdauer der HCC-Fälle 24 Monate (Median= 24 Monate; 25% Perzentile= 1 Monat; 75% Perzentile= 77 Monate; n=33) und die der Kontrollen 48,5 Monate (Median= 48,5 Monate; 25% Perzentile= 10,5 Monate; 75% Perzentile= 103,8 Monate; n= 82). Für 111 Frauen lagen Informationen zur Dauer der Nutzung aus beiden Datenquellen vor.

Um den Grad der Übereinstimmung zwischen den Angaben aus dem Interview und der Krankenakte bestimmen zu können wurde die Approximation an den Intraklassen-

korrelationskoeffizient nach Lin (Lin, 1996) berechnet. In diese Formel geht auch der Pearson Korrelationskoeffizient ein, dessen Berechnung eine Normalverteilung verlangt. Um die nicht normalverteilten Werte der Normalverteilungskurve anzugleichen, wurden die Daten durch das Ziehen der Quadratwurzel transformiert. Der Intraklassenkorrelationskoeffizient nach Lin der Quadratwurzel aus den Daten für die Dauer der Nutzung oraler Kontrazeptiva (ICCsqrt) ergab sowohl für die HCC-Fälle als auch für die Kontrollen einen Wert von 0,83. Neben dem ICC wurde auch die Korrelation der Angaben aus dem Interview und aus der Krankenakte aufgrund der fehlenden Normalverteilung anhand des Spearman Korrelationskoeffizienten (R) berechnet. Auch hier ergaben sich mit einem $R = 0,80$ ($n = 32$) für die HCC-Fälle und einem $R = 0,82$ ($n = 79$) für die Kontrollen vergleichbare Werte.

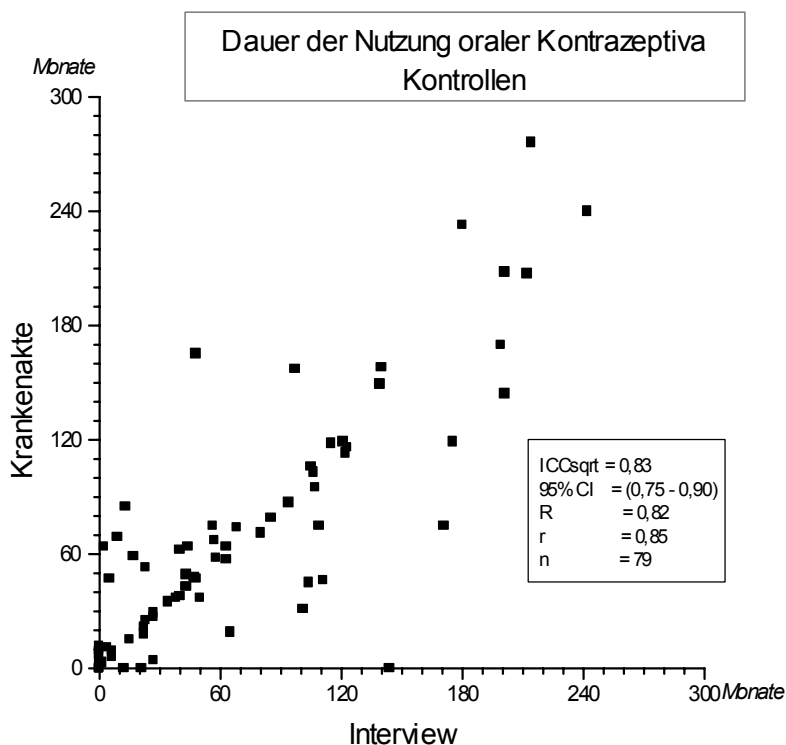
Abbildung 3



In den Abbildungen 3 und 4 sind die Angaben zur Dauer der Nutzung oraler Kontrazeptiva für die einzelnen Studiengruppen graphisch dargestellt. Zur Orientierung wurde auch der Pearson Korrelationskoeffizient (r) der nicht transformierten Daten vermerkt, der für die Gruppe der HCC-Fälle deutlich über dem Spearman Korrelationskoeffizienten und dem ICCsqrt liegt.

Da zum überwiegenden Teil nur einzelne Lebensabschnitte beim Vergleich zwischen Interview und Krankenakte betrachtet wurden, wurden in die Auswertung der Dauer der Nutzung oraler Kontrazeptiva insgesamt auch Frauen einbezogen, für die sowohl im Interview als auch in der Krankenakte keine Nutzung oraler Kontrazeptiva für den jeweiligen Lebensabschnitt angegeben war. Wurden diese Frauen aus der Berechnung des ICC herausgelassen, ergab sich für die HCC-Fälle ein ICCsqr von 0,76 (n=25) und für die Kontrollen von 0,77 (n=71). Auch hier wurden die Werte aufgrund der nicht vorliegenden Normalverteilung durch Ziehen der Quadratwurzel transformiert. Der entsprechende Spearman Korrelationskoeffizient betrug bei den HCC-Fällen 0,73 und bei den Kontrollen 0,77. Der Pearson Korrelationskoeffizient der nicht transformierten Daten ergab 0,90 für die HCC-Fälle und 0,83 für die Kontrollen.

Abbildung 4



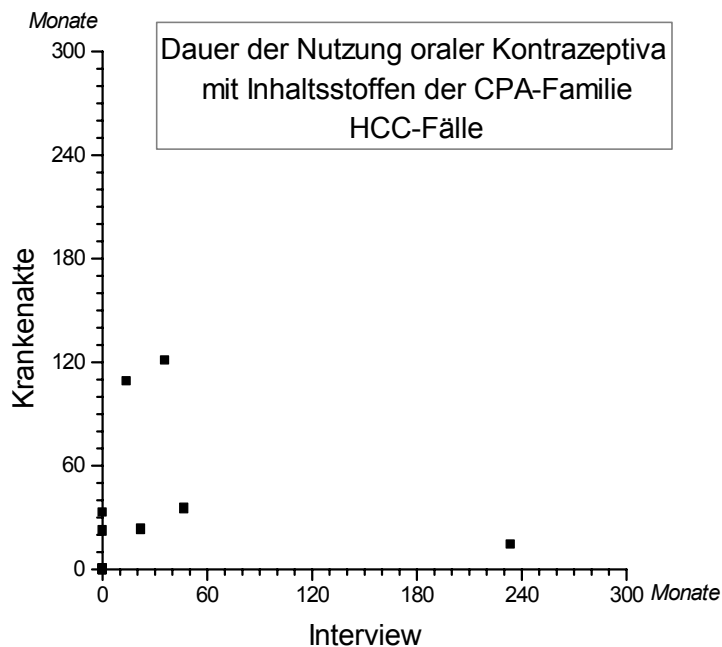
Nur sehr wenige Frauen hatten CPA-haltige Kontrazeptiva genutzt, eine statistische Auswertung der Dauer der Nutzung konnte daher nicht durchgeführt werden. Aus diesem Grunde wurde auch auf eine graphische Darstellung verzichtet. Bei den Frauen mit hepatozellulärem Karzinom lagen für zwei Frauen Daten zur Nutzung CPA-haltiger

Kontrazeptiva aus Interview und Krankenakte vor. Davon war einmal im Interview eine Nutzung von 47 Monaten angegeben worden und in der Krankenakte eine Nutzung von 35 Monaten. Die andere Frau hatte im Interview keine Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva angegeben, während in der Krankenakte eine Einnahme für 22 Monate dokumentiert war. Der größte Teil der Frauen, nämlich 22, hatte übereinstimmend nach den Angaben aus Interview und Krankenakte keine CPA-haltigen Kontrazeptiva genommen. Bei weiteren 12 Frauen war entweder im Interview oder in der Krankenakte der Name der genutzten Sorte nicht genannt worden, so daß die Angaben hinsichtlich der CPA-Nutzung nicht ausgewertet werden konnten.

Bei den Kontrollen lagen für insgesamt 75 Teilnehmerinnen gültige Angaben zur CPA-Nutzung aus beiden Datenquellen vor. Davon hatten 64 Frauen übereinstimmend mit der Krankenakte keine Nutzung oraler Kontrazeptiva mit dem Inhaltsstoff CPA im validierten Zeitabschnitt angegeben. 11 Frauen waren nach den Angaben mindestens einer Datenquelle Nutzer CPA-haltiger Kontrazeptiva. Allerdings lagen nur für 9 Frauen gültige Angaben zur Nutzungsdauer aus beiden Datenquellen vor. Zwei Frauen hatten laut Interview keine CPA-haltigen Kontrazeptiva genutzt während im Interview eine Verschreibung über 3 Monate angegeben worden war. Dabei ist unklar, ob diese kurzzeitige Einnahme vergessen wurde oder ob das durch den Arzt verschriebene Kontrazeptivum von der Patientin nicht genommen wurde. Bei weiteren 5 Frauen unterschied sich die Einnahmedauer laut Interview höchstens um 4 Monate von der in der Krankenakte. Bei 2 Frauen gab es größere Differenzen hinsichtlich der Einnahmedauer CPA-haltiger Kontrazeptiva. Eine Frau hatte im Interview ein Nutzungsdauer von 80 Monaten angegeben während in der Krankenakte 156 Monate dokumentiert waren. Dabei war die Einnahmedauer des vorher genommenen Kontrazeptivums entsprechend länger angegeben worden. Außerdem waren zwei weitere Kontrazeptiva, die laut Krankenakte verschrieben worden waren, im Interview nicht erwähnt. Eine andere Frau hatte im Interview eine Einnahme von 118 Monaten angegeben, dagegen war in der Krankenakte eine Nutzungsdauer von 24 Monaten angeführt worden. In der Krankenakte war für einen Teil dieser Zeit (4 Jahre) die Verschreibung eines anderen oralen Kontrazeptivums dokumentiert, welches von der Frau im Interview nicht erwähnt wurde.

Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die Angaben zur Dauer der Nutzung oraler Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie für Fälle und Kontrollen. auch hier war die Anzahl der Nutzer sehr gering, so daß keine statistische Auswertung erfolgte. Für insgesamt 24 HCC-Fälle lagen Angaben zur Nutzungsdauer dieser Kontrazeptiva aus beiden Datenquellen vor. Davon war für 17 Frauen übereinstimmend in Interview und Krankenakte keine Nutzung solcher Kontrazeptiva angegeben worden. Zwei Frauen hatten im Interview keine Nutzung angegeben, während in der Krankenakte eine Verschreibung für 22 beziehungsweise 33 Monate dokumentiert war. Bei einer Frau handelte es sich möglicherweise um eine zeitliche Verschiebung, da die Frau die Einnahme für einen früheren allerdings wesentlich längeren Zeitraum angegeben hatte, für den keine Daten aus der Krankenakte vorlagen. Die andere Frau hatte im Interview für den entsprechenden Zeitraum die Nutzung eines oralen Kontrazeptivums ohne Inhaltsstoffe aus der CPA-Familie angegeben.

Abbildung 5



Fünf Frauen hatten sowohl nach den Angaben im Interview als auch in der Krankenakte orale Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie genutzt. Bei zwei Frauen davon betrug die Differenz zwischen Krankenakte und Interview nicht mehr als 12 Monate, bei den anderen drei Frauen betrug die Differenz 85, 95 und 220 Monate. Im letzteren Fall handelte sich um

der CPA-Familie überhaupt nicht im Interview angegeben. Eine Frau, für die in der Krankenakte eine Verschreibung von drei Monaten dokumentiert war, hatte zu einem wesentlich früheren Zeitpunkt die Einnahme des entsprechenden Medikamentes angegeben, für welchen keine Angaben aus der Krankenakte vorlagen. Schließlich war für eine Patientin eine Verschreibung von zwei verschiedenen Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie für 49 Monate in der Akte dokumentiert. Eines dieser Kontrazeptiva war laut Interview mehrere Jahre vorher eingenommen worden, auch hier lagen keine Daten aus der Krankenakte für diesen Zeitraum vor. Das andere Medikament war im Interview von der Frau nicht angegeben worden. 4 Kontrollen hatten im Interview die Einnahme oraler Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie angegeben, ohne daß in der Krankenakte eine Verschreibung für den validierten Lebensabschnitt vorlag. Im Interview hatten die Frauen dagegen eine Nutzungsdauer von 18, 48, 68 und 111 Monaten angegeben. Dreimal war statt des im Interview angegebenen Kontrazeptivums in der Krankenakte ein anderes Kontrazeptivum vermerkt. Die vierte Frau hatte den in der Krankenakte dokumentierten Wechsel auf ein anderes Präparat nicht im Interview angegeben.

Bei 13 Frauen aus der Kontrollgruppe, die sowohl laut Krankenakte als auch Interview Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie genutzt hatten, lagen in beiden Datenquellen Daten zur Nutzungsdauer vor. Bei 8 Frauen davon betrug die Differenz der Nutzungsdauer laut Interview und laut Krankenakte nicht mehr als 12 Monate. Bei den übrigen 5 Frauen betrug die Differenz 35, 60, 69, 90 und 139 Monate.

Insgesamt wurde 9-mal im Interview eine höhere Nutzungsdauer angegeben und 11-mal in der Krankenakte. Bei 3 Frauen waren die Angaben in Akte und Interview gleich oder wiesen höchstens eine Differenz von 1 Monat auf.

In Tabelle 7 sind die Unterschiede zwischen Interview und Krankenakte hinsichtlich der Nutzungsdauer oraler Kontrazeptiva in Kategorien zusammengefaßt dargestellt. Bei 65,6% der HCC-Fälle und bei 65,8% der Kontrollen betrug die Differenz höchstens 1 Jahr. Bei einer tolerierten Differenz von bis zu 2 Jahren waren dies bei den HCC-Fällen 84,4% und bei den Kontrollen 74,7%. Bei Ausschluß der Probandinnen ohne Nutzung von OC in Krankenakte und Interview in dem jeweiligen Zeitabschnitt verringerte sich die entsprechende Prozentzahl auf 56,0% (n=25) und bei den Kontrollen auf 62,0% (n=71) für eine tolerierte Differenz von

höchstens 1 Jahr. Die entsprechenden Prozentzahlen für eine Differenz von bis zu 2 Jahren war bei den Fällen 80,0% und bei den Kontrollen 71,3 %. Bei getrennter Auswertung für die Stellvertreter lag die Übereinstimmung bei einer Toleranzbreite von bis zu einem Jahr bei 60,0%, bei den lebenden HCC-Fällen entsprechend bei 70,6%.

Tabelle 7: Unterschiede in der Dauer der Nutzung oraler Kontrazeptiva im Interview und in der Krankenakte.

Differenzbetrag in Monaten	HCC						Kontrollen					
	OC gesamt		CPA		CPA- Familie		OC gesamt		CPA		CPA- Familie	
	cum%	<i>n</i>	cum %	<i>n</i>	cum %	<i>n</i>	cum %	<i>n</i>	cum %	<i>n</i>	cum %	<i>n</i>
± 1	34,4	11	91,7	22	75,0	18	26,6	21	90,4	66	72,2	52
± 12	65,6	21	95,8	23	79,2	19	65,8	52	97,3	71	86,1	62
± 24	84,4	27	100,0	24	83,3	20	74,7	59	97,3	71	87,5	63
± 60	90,6	29	100,0	24	87,5	21	89,9	71	97,3	71	93,1	67
> 60	100,0	32	100,0	24	100,0	24	100,0	79	100,0	73	100,0	72
Missing		4		12		12		6		12		13

Bei der Dauer der Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva stimmten 95,8% der HCC-Fälle und 97,3% der Kontrollen mit bis zu einem Jahr Differenz mit der Krankenakte überein. Bei Ausschluß der Nicht-Nutzer von CPA aus der Berechnung würden die entsprechenden Werte 50% (n=2) bei den Fällen und 77,8% (n=9) bei den Kontrollen lauten. Allerdings gingen bei den HCC-Fällen nur zwei Werte in die Berechnung mit ein. Für die oralen Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie war bei 79,2% der HCC-Fälle und 86,1% der Kontrollen der Unterschied zwischen Interview und Krankenakte hinsichtlich der Dauer nicht größer als ein Jahr. Wurden die Nicht-Nutzer nicht berücksichtigt, ergab die Berechnung bei den HCC-Fällen 28,6% (n=7) und 56,5% (n=23) bei den Kontrollen.

3.4.2 Die Übereinstimmung der genutzten Sorten oraler Kontrazeptiva

Tabelle 8 zeigt die Häufigkeit und die Übereinstimmung der Angaben zum erstmalig und letztmalig genutzten oralen Kontrazeptivum. Da es schwieriger war, für die früheren

Lebensabschnitte Zugang zu den Krankenakten zu bekommen, liegen für das zuerst genutzte orale Kontrazeptivum deutlich weniger Angaben vor, als für das zuletzt genutzte orale Kontrazeptivum. Bei den HCC-Fällen wurden insgesamt 6 falsche Angaben zur erstgenutzten Marke gemacht. Davon waren drei Stellvertreter, die im Interview „unbekannt“ als Marke angegeben hatten. Auch zwei weitere Probandinnen mit Face-to-Face-Interview haben den Namen der ersten Pille nicht mehr erinnert. Nur in einem Falle wurde ein falsches OC angegeben (Non-Ovlon[®] statt Ovosiston[®]).

Tabelle 8: Angaben zum erstmals und letztmalig genutzten oralen Kontrazeptivum

	Angaben zum 1.OC		1.OC richtig		Angaben zum letzten OC		letztes OC richtig	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Fälle (n=36)	9	25	3	33,3	25	69,4	10	40,0
Kontrollen (n=85)	26	30,6	17	65,4	82	96,5	48	58,5
Face to Face (n=19)	6	31,6	3	50,0	11	57,9	7	63,6
Stellvertreter (n= 17)	3	17,6	0	0,0	14	82,4	3	21,4

Bei den Kontrollen ergab sich insgesamt eine bessere Übereinstimmung. Neun der 26 Frauen, für die es möglich war, Zugang zu den diesbezüglichen Krankenakten zu bekommen, haben keine mit den Krankenakten übereinstimmenden Angaben hinsichtlich der zuerst genutzten Marke gemacht. Davon hatten 4 Frauen die erstgenutzte Marke als „unbekannt“ angegeben, die anderen 5 Frauen gaben von mehreren laut Krankenakte verschriebenen Marken nur die am längsten verwendete Sorte über den gesamten Einnahmezeitraum oraler Kontrazeptiva an. Deutlich mehr Angaben liegen zum zuletzt genutzten oralen Kontrazeptivum vor. Die Prozentzahl der übereinstimmenden Angaben ist aber insgesamt ähnlich.

Werden Probandinnen mit direktem Interview bei den HCC-Fällen getrennt betrachtet, fällt generell eine bessere Erinnerung hinsichtlich der Sorte genutzter oraler Kontrazeptiva gegenüber den Stellvertretern auf. Das liegt daran, daß die Stellvertreter meistens nur die Zeiten der Einnahme oraler Kontrazeptiva erinnern konnten und die Sorte mit „unbekannt“ angaben. Allerdings beruhen diese Ergebnisse auf sehr kleinen Fallzahlen.

Vergleicht man das Alter für die Frauen mit richtigen Angaben zum erst- beziehungsweise letztgenutzten oralen Kontrazeptivum, stellt man ein durchschnittlich niedrigeres Alter in der Gruppe mit den richtigen Angaben fest, sowohl für die HCC-Fälle als auch für die Kontrollen. So betrug der Altersdurchschnitt bei den HCC-Fällen mit richtigen Angaben zum 1. OC 36,7 Jahre (SD= 15,0 Jahre), für die mit falschem oder unbekanntem Angaben im Interview 46,2 Jahre (SD= 13,5 Jahre). Für die Kontrollen waren dies entsprechend 33,9 Jahre (SD= 12,4 Jahre) für die richtigen und 35,9 Jahre (SD= 10,8 Jahre) für die falschen Angaben. Bei der Übereinstimmung hinsichtlich des zuletzt genutzten oralen Kontrazeptivums war der Altersdurchschnitt bei den HCC-Fällen 36,9 Jahre (SD= 10,1 Jahre) für die richtigen Angaben und 46,5 Jahre (SD= 7,6 Jahre) für die nicht richtigen, analog bei den Kontrollen 37,3 Jahre (SD= 10,2 Jahre) und 46,7 Jahre (SD= 9,1 Jahre).

Zusätzlich wurde noch überprüft, wie viele der in den Krankenakten angegebenen Marken auch in dem entsprechenden Zeitabschnitt im Interview erwähnt wurden. Bei den Fällen wurden von 56 in den Krankenakten dokumentierten oralen Kontrazeptiva nur 17 richtig im Interview wiedergegeben (30,4%). Wie auch beim zuerst beziehungsweise zuletzt genutzten oralen Kontrazeptivum war das Ergebnis bei HCC-Fällen mit direktem Interview (Face-to-Face) mit 12 von 22 (54,5%) in den Krankenakten dokumentierten richtig wiedergegeben oralen Kontrazeptiva deutlich besser als bei den Stellvertretern. Dort waren dies lediglich 7 von 34 (20,6%). Bei den Kontrollen wurden 92 (59,4%) von 155 dokumentierten OC im Interview richtig wiedergegeben.

3.5 Die Übereinstimmung bezüglich anderer Antikonzeptiva, der Anzahl der Schwangerschaften, dem Alter bei Menarche und der Nutzung östrogen-/gestagenhaltiger Hormonpräparate

Die Übereinstimmung zwischen Krankenakte und Interview für die übrigen erhobenen Daten zeigt Tabelle 9. Die Ergebnisse für HCC-Fälle und Kontrollen liegen jeweils in vergleichbarer Größenordnung.

Für die drei Antikonzeptionsmethoden zeigt sich eine sehr gute Übereinstimmung. Allerdings war die Anzahl der Frauen, die diese Methoden genutzt haben, jeweils gering. Für die Antikonzeption durch Injektionen ergab sich eine vollständige Übereinstimmung. Insgesamt hatten 3 Patientinnen durch Injektionen verhütet. Auch für die Nutzung der Intrauterin-Spirale ergab sich mit einem Kappa-Wert von 0,91 bei den HCC-Fällen und 0,92 bei den Kontrollen eine sehr gute Übereinstimmung. 24 Frauen hatten angegeben diese Methode genutzt zu haben. Für die Nutzung des Diaphragmas ergab sich bei den HCC-Fällen eine nahezu vollständige Übereinstimmung. Nur in einem Fall wurde ein Diaphragma laut Krankenakte verschrieben, aber nach Angaben des Interviews nicht benutzt. In der Kontrollgruppe gab es sowohl laut Interview als auch laut Krankenakte keine Nutzung eines Diaphragmas. Eine Berechnung des Kappa-Wertes war in beiden Studiengruppen nicht möglich, da keine Teilnehmerin eine Nutzung des Diaphragmas laut Interview angegeben hatte (Fleiss 1982).

Tabelle 9: Übereinstimmung der zusätzlich erhobenen Daten

<i>diskrete Variablen</i>		Kappa	95% CI	Übereinstimmung (%)	n
Injektionen zur Antikonception					
	HCC	1,00	1,00-1,00	100,0	33
	Kontrollen	1,00	1,00-1,00	100,0	78
Nutzung der Intrauterin-Spirale					
	HCC	0,91	0,74-1,00 ¹	96,7	30
	Kontrollen	0,92	0,81-1,00 ¹	97,2	72
Nutzung des Diaphragmas					
	HCC	#	#	96,0	25
	Kontrollen	#	#	100,0	65
Nutzung östrogen-/ gestagenhaltiger Hormonpräparate (ohne OC)					
	HCC	0,40	0,07-0,73	70,0	30
	Kontrollen	0,34	0,13-0,56	68,4	79
<i>kontinuierliche Variablen</i>		ICC(Lin)	95% CI	Pearson	n
Anzahl der Schwangerschaften					
	HCC	0,92	0,86-0,97	0,92	33
	Kontrollen	0,86	0,81-0,92	0,87	83
Alter bei Menarche					
	HCC	0,62	0,34-0,90	0,65	18
	Kontrollen	0,72	0,59-0,84	0,73	59

keine Berechnung möglich, da mindestens eine Zelle leer ist.

¹ Werte über 1, wurden auf 1 begrenzt, da Kappa bzw. der Pearson Korrelationskoeffizient nur Werte zwischen -1 und +1 annehmen kann.

Deutlich schlechter fiel der Vergleich bei der Nutzung östrogen- oder gestagenhaltiger Hormonpräparate aus. Dies zeigte sich in beiden Studiengruppen gleichermaßen. Zwar lag die prozentuale Übereinstimmung bei 70%, die Werte der Kappa-Statistik, ergaben jedoch eine deutlich schlechtere als „fair“ (Landis et al., 1977) zu bezeichnende Übereinstimmung.

Grund dafür war in erster Linie, daß laut Krankenakte verschriebene Medikamente von den Frauen im Interview nicht angegeben wurden. Darunter waren durchaus auch über mehrere Jahre verschriebene Medikamente. Nur dreimal erfolgte die Angabe der Nutzung solcher Medikamente durch die Frau, ohne daß dies in der Krankenakte vermerkt war.

Eine recht hohe Übereinstimmung zeigt sich auch hinsichtlich der Anzahl der Schwangerschaften. Für das Alter bei Menarche fällt der ICC und damit die Übereinstimmung etwas geringer aus.

Insgesamt war der Anteil der fehlenden Angaben und damit der „Missing values“ bei den zusätzlich erhobenen Daten relativ groß.

3.6 Arztangaben aus der Patientenanamnese

Bei 36 der teilnehmenden Personen (7 verstorbenen HCC-Fällen, 1 lebenden HCC-Fall, 17 Krankenhauskontrollen A und 11 Krankenhauskontrollen B) wurden von den Ärzten im Fragebogen nicht nur Angaben zu dem Zeitraum gemacht, währenddessen die Frau bei dem entsprechenden Arzt in Behandlung war, sondern auch für den Zeitraum vor Beginn der Behandlung. Das heißt, daß auch während der Arztanamnese erhobene und in den Akten dokumentierte Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva zu weiter zurückliegenden Zeitabschnitten gemacht wurden, welche hier als anamnestische Angaben bezeichnet werden. Da diese anamnestischen Angaben nur für einen Teil der Frauen der Validierungsstudie vorlagen und zudem der Vergleich dieser Angaben mit den Daten aus dem Interview eher die Reproduzierbarkeit der Angaben zur Antikonzeption mißt, wurden diese anamnestischen Angaben getrennt ausgewertet. Eingeschlossen in die Auswertung waren also alle Frauen, deren Arzt zusätzlich zu den Verschreibungsdaten auch anamnestische Daten dokumentiert hatte. Neben den anamnestischen Daten gingen auch die „echten“ Verschreibungsdaten in die Auswertung ein. Diese Angaben aus der Krankenakte wurden mit den Angaben aus dem Interview des entsprechenden Zeitraumes verglichen.

In Abbildung 9 sind die Angaben zur Jemals-Nutzung oraler Kontrazeptiva bei Fällen und Kontrollen dargestellt.

Abbildung 9: Nutzung oraler Kontrazeptiva bei Fällen und Kontrollen unter Einschluß anamnestischer Angaben.¹

		Interview		
		Krankenakte	Ja	nein
Jemals-Nutzung	Ja	36	0	0
	Nein	0	0	0
		36	0	36

		Interview		
		Krankenakte	Ja	nein
CPA-Nutzung	Ja	2	0	2
	Nein	0	21	21
		2	21	23

		Interview		
		Krankenakte	ja	nein
FAM-Nutzung	ja	8	1	9
	nein	2	11	13
		10	12	22

¹ Die Anzahl nicht übereinstimmender Angaben zwischen Interview und Krankenakte sind in der Abbildung jeweils fett gedruckt

Alle Probandinnen hatten sowohl laut Interview als auch laut Krankenakte jemals orale Kontrazeptiva genommen. Es zeigte sich somit eine Übereinstimmung von 100%. Dies war dadurch bedingt, daß für die Auswertung dieser Gruppe der gesamte Zeitraum der anamnestischen Angaben berücksichtigt wurde und in diese Auswertung nur Probandinnen eingingen, die im Interview Jemals-Nutzung oraler Kontrazeptiva angegeben hatten. Es gab also laut Interview keine Nicht-Nutzer, was sich in den Daten aus der Krankenakte bestätigte. Eine Berechnung der Kappa-Werte war hier nicht möglich.

Die Werte für die Übereinstimmungen der einzelnen Variablen sind in Tabelle 10 dargestellt. Wegen der geringen Fallzahlen wurde auf eine getrennte Auswertung für Fälle und Kontrollen verzichtet. Lediglich zwei Frauen hatten laut Interview jemals CPA genutzt, für die Antikonzeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie waren dies 10.

Tabelle 10: Übereinstimmung der Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva für anamnestische Angaben aus der Krankenakte

<i>diskrete Variablen</i>	Kappa	95% CI	Übereinstimmung	n
Nutzung oraler Kontrazeptiva	#	#	100,0	36
Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva	1,00	1,00-1,00	100,0	23
Nutzung Kontrazeptiva aus der CPA-Familie	0,72	0,43-1,00 ¹	86,4%	22
<i>kontinuierliche Variablen</i>	ICC (Lin)	95% CI	Pearson Korrelation	n
Dauer der Einnahme oraler Kontrazeptiva	0,86	0,76-0,96	0,86	29

keine Berechnung möglich, da mindestens eine Zelle leer ist.

¹ Werte über 1, wurden auf 1 begrenzt, da Kappa nur Werte zwischen -1 und +1 annehmen kann.

Für die Einnahme CPA-haltiger Kontrazeptiva ergibt sich vollständige Übereinstimmung. Die Übereinstimmung für die CPA-Familie ist geringer. Sie liegt insgesamt im gleichen Bereich wie bei der Auswertung ohne Anamnese.

Für die Dauer der Einnahme oraler Kontrazeptiva insgesamt ergibt sich mit einem ICC von 0,86 eine gute Übereinstimmung von Interview und Krankenakte.

Aufgrund der wenigen Nutzer von CPA-haltigen Kontrazeptiva sowie von Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie konnte für die Dauer der Nutzer keine statistische Auswertung erfolgen. Nur zwei Frauen hatten nach den Angaben aus Interview und Krankenakte CPA-haltige Kontrazeptiva genutzt. Für eine Frau davon konnte allerdings in der Krankenakte keine Angabe zur Dauer der Nutzung gemacht werden. Die andere Frau hatte laut Interview 9 Monate CPA-haltige Kontrazeptiva genutzt und laut Krankenakte 36 Monate.

Bei den Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie gab es zum Teil erhebliche Differenzen zwischen Interview und Krankenakte. Dies lag zumeist daran, daß im Interview nicht die richtige Sorte genannt oder der Wechsel auf ein anderes Präparat nicht mehr erinnert wurde. Dadurch kamen oft recht große zeitliche Differenzen zustande. Bei immerhin 63,6% der Probanden betrug jedoch die Differenz zwischen Interview und Krankenakte weniger als ein Jahr.

3.7 Niemals-Nutzer oraler Kontrazeptiva

Die Validierung der Niemals-Nutzung oraler Kontrazeptiva war stichprobenartig in einigen Zentren vorgesehen. Wie auch für die Jemals-Nutzer gestaltete sich das Recherchieren der Adressen der Ärzte als sehr schwer. Wegen des großen Arbeitsaufwandes zur Ermittlung von Arztadressen und dem geringen Beitrag zur Hauptfragestellung der Studie wurde die Validierung der Niemals-Nutzer nicht bis zum Ende der Rekrutierungsphase am 22.11.1995 weitergeführt.

Von 16 Probandinnen, die im Interview angegeben hatten, niemals orale Kontrazeptiva genommen zu haben, lag eine erweiterte Einwilligung vor mit der Angabe von mindestens einer Arztadresse. Für insgesamt 11 Probandinnen lagen am Ende der Validierungsstudie ausgefüllte Arztfragebögen vor. Davon waren 5 Fälle mit hepatozellulärem Karzinom, 4 Krankenhauskontrollen A und 2 Krankenhauskontrollen B. In keinem Fall wurde von den Ärzten eine Nutzung oraler Kontrazeptiva dokumentiert. Bei 4 Probandinnen wurde die Frage nach der Nutzung oraler Kontrazeptiva jedoch als "unbekannt" codiert. Bei Vollständigkeit der Krankenakte heißt dies, daß eine Verschreibung oraler Kontrazeptiva durch den Befragten zumindest nicht vorgelegen hat. Diese Fragebögen waren dreimal durch einen Allgemeinmediziner und einmal durch einen Gynäkologen ausgefüllt worden. Insgesamt hatten 6 Allgemeinmediziner, 5 Gynäkologen und 1 Internist die Fragebögen zurückgeschickt.