

4 DISKUSSION

Fall-Kontroll-Studien werden seit Jahrzehnten in der Epidemiologie eingesetzt, um die Zusammenhänge zwischen Krankheiten und ihren potentiellen Risikofaktoren zu untersuchen (Winkelstein, 1997, Herman et al., 1990). Dabei beinhaltet das Design dieser Studien, daß eine mögliche Exposition retrospektiv, das heißt erst nach Auftreten der Erkrankung erhoben wird. Neben anderen Methoden wird in diesen Studien häufig das Probandeninterview zur Datenerfassung eingesetzt.

Kritiker von Fall-Kontroll-Studien sehen insbesondere in den Probandeninterviews durch ungenaue oder verzerrte Erinnerung hinsichtlich der Exposition eine potentielle Fehlerquelle, die zu deutlichen Abweichungen bei der Risikoschätzung führen kann (Coughlin, 1990, Feinstein, 1973). Die Validierung der Interviewdaten kann helfen, die mögliche Fehlerrate solcher Interviews bezüglich Expositionsdaten und Kovariablen kontrollierbar zu machen. Inhalt einer Validierung ist es, neben der Form der Datenerhebung, die in der Hauptstudie genutzt wird, eine zweite Methode der Datenerhebung parallel zu nutzen. Die Validierung der Interviewangaben kann zum Beispiel anhand von Krankenakten oder Apothekenregistern erfolgen, welche die Verschreibung beziehungsweise die Ausgabe der Medikamente zum entsprechenden Zeitpunkt dokumentiert haben. Im Idealfall sollte die zur Validierung eingesetzte Methode der Datenerhebung eine anerkannte Standardmethode mit bekannter Fehlergröße sein. Die Daten beider Erhebungsweisen werden anschließend miteinander verglichen und so die Fehlergröße der in der Hauptstudie eingesetzten Methode berechnet. Es ist ausreichend, die Validierung an einer kleinen Stichprobe der Population aus der Hauptstudie durchzuführen, Repräsentativität vorausgesetzt, zumal die Kosten häufig relativ hoch sind. Bei der Durchführung von Fall-Kontroll-Studien ist häufig jedoch keine Standardmethode der Datenerhebung vorhanden, so daß anhand von Daten validiert werden muß, die ebenfalls mit Fehlern unbekannter Größe behaftet sind. Dennoch kann eine Vergleich der beiden Methoden einen Anhalt für die Fehlergröße der einzelnen Methode geben.

Obwohl bis zur heutigen Zeit zahlreiche Fall-Kontroll-Studien durchgeführt wurden, haben nur wenige Untersucher ihre Methoden der Datenerfassung validiert. Dabei ist die Durchführung einer Validierung bei jeder Fall-Kontroll-Studie für sich wünschenswert, da das

Studienprotokoll und die Umstände der Datenerhebung bei den einzelnen Studien sich stark voneinander unterscheiden und die Ergebnisse einer Validierung häufig nicht übertragbar sind (Harlow et al., 1989, Seidman et al., 1987).

Bisher wurden 10 Studien zur Validierung der Probandenangaben hinsichtlich der Nutzung oraler Kontrazeptiva durchgeführt (Glass et al., 1974, Stolley et al., 1978, Adam et al., 1981, Rosenberg et al., 1983, Coulter et al., 1985, 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 8 Studien wurden die Probandendaten durch ein persönliches Interview erhoben unter Verwendung von verschiedenen Erinnerungshilfen. Bei den beiden anderen Studien erfolgte die Befragung mit einem von der jeweiligen Probandin selbst auszufüllenden Fragebogen. Die Validierung erfolgte bei den meisten Studien - zumindest teilweise - anhand der Krankenakte des die oralen Kontrazeptiva verschreibenden Arztes. Bei einer Studie wurden die Daten aus den Akten einer „Family Planning“ Klinik entnommen. Bei einer weiteren Studie wurden die Daten eines Apothekenregisters verwendet, in dem alle ausgegebenen Verschreibungen des Bezirkes aufgezeichnet waren. Eine Studie verwendete ausschließlich prospektiv erhobene Daten. Die Studien wurden in unterschiedlichen Ländern durchgeführt (3 in den USA, 3 in Großbritannien, 1 in den Niederlanden, 1 in Schweden, 1 in der ehemaligen DDR und 1 in Kenia). Beim Vergleich der Ergebnisse muß daher den unterschiedlichen Rahmenbedingungen in den einzelnen Ländern Rechnung getragen werden, wie zum Beispiel die Anzahl verfügbarer Marken, Datenschutzbestimmungen, Verschreibungsrichtlinien für orale Kontrazeptiva und soziodemographische Faktoren. Ebenso muß auch das unterschiedliche Design der Studien beziehungsweise der Fragebögen berücksichtigt werden. Nur drei dieser Studien wurden, wie auch die hier vorliegende Validierungsstudie, in den neunziger Jahren durchgeführt. Allerdings wurden in diesen Studien wesentlich jüngere Frauen befragt, was dazu führte, daß die maximale Zeit der Erinnerung kürzer war als in der hier vorgestellten Validierungsstudie. Nur eine Studie wurde in Deutschland in den achtziger Jahren durchgeführt. Diese Studie wurde in dem Gebiet der neuen Bundesländer, damals noch DDR, durchgeführt. Entsprechend sind auch hier die Rahmenbedingungen nicht mit der vorgelegten Validierungsstudie zu vergleichen, da sich die DDR insbesondere hinsichtlich der Anzahl der verfügbaren Marken, der Datenschutzrichtlinien und der Verschreibungsrichtlinien für orale Kontrazeptiva stark von der jetzigen Bundesrepublik Deutschland unterschied.

Um so dringlicher schien es daher, für eine groß angelegte Fall-Kontroll-Studie, wie der multizentrischen internationalen Leber-Tumor-Studie (MILTS), einer Fall-Kontroll-Studie über den Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und Leberkrebs (The Collaborative MILTS Project Team 1997), eine eigene Validierung der Interviewdaten durchzuführen, die den speziellen Bedingungen zum damaligen Zeitpunkt gerecht wurde. Die Durchführung des MILTS-Projektes wurde initiiert, nachdem verschiedene Veröffentlichungen Anfang der neunziger Jahre eine mögliche Kanzerogenität von CPA diskutiert hatte (Neumann, 1992, Topinka 1993, Marelli, 1994). In dieser Studie sollte neben der Erfassung möglicher Confounder insbesondere das Leberkrebsrisiko bei Nutzung von cyproteronacetathaltigen und verwandten oralen Kontrazeptiva untersucht werden, was in anderen Studien über den Zusammenhang von oralen Kontrazeptiva und Leberkrebs bisher nicht analysiert wurde (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 hier vorliegende Validierungsstudie wurde im Rahmen des MILTS-Projektes durchgeführt. Dabei wurden die Daten zur Nutzung oraler Kontrazeptiva aus dem persönlichen Interview mit den Daten aus den Krankenakten verglichen. Das persönliche Interview mit der Probandin oder mit dem Stellvertreter, bei verstorbenen Leberkrebsfällen, wurde durch speziell geschulte Interviewer vorgenommen. Als Erinnerungshilfen dienten ein Kalender, in welchen zunächst für die Frau relevante Ereignisse wie Menarche, Heirat oder Geburt der Kinder eingetragen wurden und anschließend in bezug dazu monatsweise die Nutzung oraler Kontrazeptiva vermerkt wurde. Außerdem wurden ein Fotoatlas und eine Liste mit allen jemals auf dem deutschen Markt erhältlichen oralen Kontrazeptiva mit den entsprechenden Daten der Zulassung eingesetzt (The MILTS Collaborative Study Team, 1996). Für einen Teil der in Deutschland lebenden Frauen, die angaben, orale Kontrazeptiva genutzt zu haben, wurden die Interviewangaben mit den Daten aus der Krankenakte des verschreibenden Arzt verglichen.

Da zu Beginn der Feldphase der MILTS-Projektes die mögliche Kanzerogenität des Wirkstoffes Cyproteronacetat vor allem in Deutschland ausgiebig in den Massenmedien diskutiert wurde (Presse-Clippings 1994/1995, Archiv der Schering AG), sollte speziell auch

die Frage einer dadurch bedingten möglichen Verzerrung der Erinnerung an die Nutzung oraler Kontrazeptiva mit dem Inhaltsstoff CPA beantwortet werden.

4.1 Die Übereinstimmung zwischen Krankenakte und Interview hinsichtlich Jemals-Nutzung und Dauer der Nutzung für orale Kontrazeptiva insgesamt

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die Frauen in Deutschland die Daten zur Nutzung und Dauer der Nutzung oraler Kontrazeptiva ausreichend gut für die Durchführung einer Fall-Kontroll-Studie erinnern. Der Wert für die Kappa-Statistik, bei dem die Rolle des Zufalls berücksichtigt wird, zeigte bei den HCC-Fällen ein als „moderate“ zu bezeichnendes Ergebnis (Landis et al., 1977), bei den Kontrollen lag der Wert nur wenig höher. Die Verwendung der Kappa-Statistik zur Bestimmung der Validität ist zum Teil kontrovers beurteilt worden (Maclure et al., 1987). Allerdings erschien die Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in dieser Validierungsstudie eher problematisch, da keine etablierte goldene Standardmethode zur Erhebung von Daten über orale Kontrazeptiva vorliegt. Vielmehr ist anzunehmen, daß sowohl Interview als auch Krankenakte mit Lücken und Fehlern behaftet sind.

Zusätzlich wurde auch die prozentuale Übereinstimmung für die Jemals-Nutzung oraler Kontrazeptiva in den validierten Zeitabschnitten berechnet, da nicht alle Validierungsstudien zur Nutzung oraler Kontrazeptiva die Kappa-Werte berechnet hatten. Die prozentuale Übereinstimmung betrug für HCC-Fälle 80,6% und für Kontrollen 90,6%. Der häufigste Fehler in der Übereinstimmung war, daß laut medizinischer Krankenakte die Nutzung oraler Kontrazeptiva in dem betreffenden Zeitabschnitt dokumentiert war, während die Patientin für diesen Zeitraum keine Nutzung oraler Kontrazeptiva angegeben hatte. Bei Fällen und Kontrollen trat dies insgesamt elfmal auf. Die genaue Analyse dieser Probandinnen zeigt, daß es sich sechsmal wahrscheinlich um eine falsche Zeitangabe der Patientin hinsichtlich der Einnahme des oralen Kontrazeptivums handelt. Da nur die Lebensabschnitte der Patientin validiert wurden, von denen auch Informationen zur Nutzung oraler Kontrazeptiva von mindestens einem Arzt vorlagen, besteht die Möglichkeit, daß Frauen, die sich hinsichtlich des Zeitraumes der Einnahme irren, in die Auswertung als Nicht-Nutzer laut Interview eingehen, obwohl ihre Angaben möglicherweise bis auf eine Zeitdifferenz mit den Angaben in der Krankenakte übereinstimmen. Letztlich kann dies aber nur vermutet werden, da von dem davorliegenden Lebensabschnitt keine Informationen zur Verfügung standen. Es besteht

ebenso die Möglichkeit, daß eine Frau sowohl in dem davorliegenden Abschnitt als auch in dem validierten Abschnitt orale Kontrazeptiva genutzt hat und in diesem Falle die Nutzung in dem validierten Abschnitt vergessen hat.

Erwartungsgemäß reduzierte sich der Anteil der verfügbaren Daten, je weiter ein Zeitabschnitt zurücklag. Hinsichtlich der Nutzung oraler Kontrazeptiva allgemein zeigen die vorhandenen Daten allerdings auch noch eine recht gute Übereinstimmung für lange zurückliegende Zeitabschnitte.

Auch für die Dauer der Nutzung oraler Kontrazeptiva zeigt sich mit einem ICCsqrt von 0,83 sowohl für die HCC-Fälle als auch für die Kontrollen eine gute Übereinstimmung. Der entsprechende Spearman Korrelationskoeffizient betrug bei den HCC-Fällen 0,80 und bei den Kontrollen 0,82. Bei 65,6% der HCC-Fälle und 65,8% der Kontrollen betrug die Differenz zwischen Interview und Krankenakte hinsichtlich der Nutzung oraler Kontrazeptiva höchstens 1 Jahr. Wurden Frauen ausgeschlossen, die weder im Interview noch in der Krankenakten die Nutzung oraler Kontrazeptiva angegeben hatten, betrug die entsprechende Übereinstimmung 56,0% bei den HCC-Fällen und 62,0% bei den Kontrollen. Der ICCsqrt war dann mit 0,76 bei den HCC-Fällen und 0,77 bei den Kontrollen nur wenig niedriger im Vergleich zur Berechnung für alle Teilnehmerinnen. Entsprechendes galt für den Spearman Korrelationskoeffizienten mit 0,73 für die HCC-Fälle und 0,77 für die Kontrollen.

4.1.1 Vorstellung der anderen Validierungsstudien zur Nutzung oraler Kontrazeptiva und Vergleich mit den Ergebnissen der vorgelegten Arbeit

Insgesamt zeigt sich bei der Mehrzahl der bisher durchgeführten Validierungsstudien, daß Frauen die Daten zur Nutzung oraler Kontrazeptiva für die Durchführung von Fall-Kontroll-Studien, die einen möglichen Zusammenhang der Einnahme dieser Medikamente mit Karzinomen verschiedener Genese untersuchen, mit hinreichender Genauigkeit angegeben haben. Hinsichtlich einzelner Parameter ergaben sich allerdings zum Teil recht differente Ergebnisse, was zumeist durch die unterschiedlichen Rahmenbedingungen begründet war. Die einzelnen Studien sollen daher im folgenden näher erläutert werden.

Glass (1974) fand in seiner in Großbritannien durchgeführten Studie eine hohe Übereinstimmung zwischen Interview und Krankenakte, und zwar sowohl für die

Gesamtnutzungsdauer als auch hinsichtlich der Angaben zur ersten und letzten genutzten Marke. Die interviewten Frauen mußten mindestens 3 Jahre eine „Family Planning“ Klinik aufgesucht haben, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Die Mehrzahl der Probandinnen gehörte zu den oberen sozialen Schichten. Außerdem waren zum damaligen Zeitpunkt nur 4 Marken oraler Kontrazeptiva auf dem Markt und der Zeitraum der abgefragten Erinnerung aufgrund der Markteinführung der Pille Anfang der Sechziger Jahre entsprechend kurz.

Stolley (1978) führte in den Jahren 1970-73 in den USA im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie über thromboembolische Ereignisse und die Einnahme oraler Kontrazeptiva eine Validierung der Interviewangaben anhand von Krankenakten durch. Bei dem persönlichen Interview wurden Erinnerungshilfen wie Fotos und Listen der bis zum damaligen Zeitpunkt erhältlichen oralen Kontrazeptiva verwendet. Dabei wurden die Frauen allerdings nur nach den beiden zuletzt genutzten oralen Kontrazeptiva gefragt. Außerdem waren bis zu dem damaligen Zeitpunkt nur zehn verschiedene Sorten oraler Kontrazeptiva in den USA erhältlich. Für die Gesamtnutzungsdauer ergab sich mit 77% Übereinstimmung bei einer erlaubten Differenz von 12 Monaten zwischen Krankenakte und Interview schließlich auch ein besseres Ergebnis als bei der hier vorliegenden Studie. Ebenso fand sich auch für die Daten über das zuletzt genutzte Kontrazeptivum eine Übereinstimmung von 89,4%.

Adam (1981) untersuchte im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie in Großbritannien über den Zusammenhang von Nutzung oraler Kontrazeptiva und malignem Melanom die Unterschiede der Odds Ratios bei Verwendung von Daten aus der Krankenakte oder aus einem postalischen Fragebogen. In dieser Studie wurden somit erstmals auch Nicht-Nutzer in die Validierung einbezogen. Die Odds Ratios beider Datenquellen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Zu speziellen Daten, wie der Übereinstimmung der Gesamtnutzungsdauer oder der angegebenen Marken, wurden von Adam keine Angaben gemacht.

Rosenberg (1983) führte in den USA eine Validierung der Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva im Interview anhand der Krankenakte im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie über Leberadenome und orale Kontrazeptiva durch. Wie auch in der hier beschriebenen Studie wurden als Erinnerungshilfen im Interview ein Fotoatlas der bisher erhältlichen oralen Kontrazeptiva sowie ein Kalender verwendet, auf dem neben der Nutzung solcher

Medikamente auch alle relevanten Ereignisse im Leben der interviewten Frau Monat für Monat aufgetragen wurden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren bereits 90 verschiedene Marken in den USA jemals auf dem Markt gewesen. Zur Bewertung berechnete Rosenberg eine „monats-spezifische“ Übereinstimmung, wobei er die Anzahl der Monate, für die in Interview und Krankenakte übereinstimmend eine Nutzung oraler Kontrazeptiva angegeben wurde, durch die Anzahl der von der Frau angegebenen Monate teilte. Hierbei ergab sich insbesondere für die „monats-spezifische“ Dauer der Nutzung oraler Kontrazeptiva mit 90% eine recht hohe Übereinstimmung. Aufgrund der speziellen Berechnung kann dieser Wert allerdings nicht mit der Gesamtnutzungsdauer der MILTS Validierungsstudie oder anderer Studien verglichen werden. Außerdem war die Erinnerungsperiode mit bis zu 16 Jahren deutlich geringer als in der MILTS Validierungsstudie. Wurden zusätzlich die Marken der genutzten oralen Kontrazeptiva berücksichtigt, betrug die Übereinstimmung immerhin noch 62%.

In der Studie von Coulter (U.K.1986) wurden Frauen interviewt, die im Rahmen der Oxford-FPA Studie (Vessey et al., 1976) seit mindestens 1974 regelmäßig „Family Planning“ Kliniken aufgesucht hatten, und von denen mindestens einmal im Jahr prospektiv die Daten über die Nutzung oraler Kontrazeptiva gesammelt worden waren. Für das Interview wurden zwei unterschiedliche Fragebögen verwendet. Bei einem Fragebogen (A) wurde als Erinnerungshilfe für die Frauen lediglich eine Liste der bis dahin erhältlichen oralen Kontrazeptiva verwendet. Bei dem anderen Fragebogen (B) wurden ein Fotoatlas oraler Kontrazeptiva und ein Kalender mit den wichtigen Lebensereignissen als Erinnerungshilfe eingesetzt. Die Daten aus dem Interview wurden mit den prospektiven Daten verglichen. Zusätzlich wurden für jede Frau die entsprechenden Daten aus der Krankenakte zusammengetragen. Für die Nutzungsdauer oraler Kontrazeptiva ergab sich für den Fragebogen A ein Korrelationskoeffizient von 0,91 und für den Fragebogen B von 0,95. Diese lagen somit beide höher als die entsprechenden Werte der MILTS Validierungsstudie. Die prozentuale Übereinstimmung der Nutzungsdauer oraler Kontrazeptiva betrug für den Fragebogen A 56,9% und für den Fragebogen B 68,7% bei einer zulässigen Differenz zwischen beiden Datenquellen von 12 Monaten. Berücksichtigt man, daß der in der Validierungsstudie des MILTS-Projektes verwendete Fragebogen am ehesten mit Fragebogen B zu vergleichen ist und sogar zusätzlich noch eine Liste mit allen jemals erhältlichen oralen

Kontrazeptiva und den Daten der Zulassung verwendet wurde, hat Coulter ein geringfügig besseres Ergebnis erzielt. Im Vergleich zur MILTS Validierungsstudie waren die Teilnehmerinnen der Studie von Coulter mit 35-41 Jahren erheblich jünger. Ebenfalls war die maximale Erinnerungsperiode mit ungefähr 16 Jahren deutlich kürzer. Hinzu kommt, daß die jährliche Befragung der Frauen zur Nutzung oraler Kontrazeptiva im Rahmen der Oxford-FPA-Studie die Erinnerung der Frauen geschult hat. Hinsichtlich der zuerst beziehungsweise zuletzt eingenommenen Marke oraler Kontrazeptiva zeigte sich eine Übereinstimmung von 69% und 53-63%. Sie war damit ebenso wie bei der MILTS Validierungsstudie deutlich niedriger als bei den meisten anderen Studien. Besonders deutlich war dies für die zuletzt genutzte Sorte. Eine mögliche Erklärung ist, daß der größte Teil der Frauen keine orale Kontrazeptiva zum Zeitpunkt des Interviews mehr genutzt haben. Eine weitere Erklärung könnte sein, daß die Anzahl der bis zum Zeitpunkt der Studie erhältlichen Sorten oraler Kontrazeptiva mit 104 Marken deutlich über der anderer Studien lag.

Van Leeuwen (1992) validierte in den Niederlanden im Vorfeld einer Fall-Kontroll-Studie über orale Kontrazeptiva und Brustkrebs den Fragebogen mittels der Krankenakten. Ähnlich wie in der hier vorliegenden Studie wurden große Schwierigkeiten beschrieben, die lebenslange Nutzung oraler Kontrazeptiva vollständig durch die Krankenakte zu validieren, was nur für 44 Frauen möglich war. Für diese betrug die Übereinstimmung hinsichtlich der Gesamtnutzungsdauer 47% bei einer zulässigen Differenz von 12 Monaten zwischen den Angaben aus dem Interview und der Krankenakte. Die Übereinstimmung für die Nutzungsdauer liegt damit deutlich unter jener der hier vorgelegten Studie. Hier wurden allerdings in die Berechnung auch Frauen eingeschlossen, für die keine lückenlose Dokumentation der Nutzung oraler Kontrazeptiva aus der Krankenakte vorlag. Bei der Bewertung wurden dann für das Interview nur die Zeiträume gezählt, für die Informationen aus der Krankenakte vorlagen. Der für die einzelne Frau so errechnete Wert der Nutzungsdauer oraler Kontrazeptiva spiegelt somit zwar nicht die reale Gesamtnutzungsdauer wider, aber das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in erster Linie die Übereinstimmung zwischen Krankenakte und Interview zu bestimmen. Und zwar in der Hinsicht, ob die Richtigkeit der Angaben im Interview in bezug auf orale Kontrazeptiva ausreichend sind für die Durchführung einer Fall-Kontroll-Studie über den Zusammenhang oraler Kontrazeptiva und Leberkrebs. Daher erschien es wichtig, die Berechnungen für eine möglichst große Anzahl von Teilnehmerinnen

an der Validierungsstudie durchzuführen. Wäre die vollständige Validierung der lebenslangen Nutzung oraler Kontrazeptiva anhand der Krankenakte die Voraussetzung zur Auswertung der Nutzungsdauer gewesen, hätten in der MILTS Validierungsstudie nur 25% der HCC-Fälle (n=9) und 31% der Kontrollen (n=26) eingeschlossen werden können. Auch ist nicht auszuschließen, daß es sich bei den 44 Frauen, für die van Leeuwen eine lückenlose Krankenaktendokumentation der Nutzung oraler Kontrazeptiva vorlag, um eine besondere und nicht unbedingt repräsentative Gruppe handelte. Nach van Leeuwen ist die Möglichkeit eines Bias eher gering, da der Zugang zu den Krankenakten von Fällen und Kontrollen gleichermaßen problematisch war. In der hier vorliegenden Studie hätten sich allerdings mit 62,5% für die HCC-Fälle und 45,8% für die Kontrollen unterschiedliche Übereinstimmungen hinsichtlich der Nutzungsdauer ergeben, wenn nur Frauen mit kompletten Akten eingeschlossen worden wären. Um die Auswirkung der unvollständigen Übereinstimmung hinsichtlich der Nutzungsdauer einschätzen zu können, berechnete van Leeuwen mit den Angaben aus den beiden Datenquellen die Odds Ratios für eine fiktive Fall-Kontroll-Studie. Hierbei zeigte sich, daß die Erinnerung der Frauen, trotz einer Neigung zur Überschätzung der Gesamtdauer bei Fällen und Kontrollen, ausreichend ist, um eine mäßig strenge „duration-response-relationship“ zu untersuchen. Für die genutzten Marken oraler Kontrazeptiva ergab sich in der Studie von van Leeuwen eine gute Übereinstimmung. 75% der Fälle und 72,7% der Kontrollen haben das zuletzt genutzte orale Kontrazeptivum richtig erinnert, entsprechend das zuerst genutzte orale Kontrazeptivum 74,5% und 58,3%. Sogar für alle oralen Kontrazeptiva zusammen lag die Übereinstimmung noch bei 73,5% für die Fälle und 64,9% für die Kontrollen, obwohl zum Zeitpunkt der Studie immerhin bereits 65 unterschiedliche Marken oraler Kontrazeptiva jemals in den Niederlanden erhältlich waren.

Maggwa (1993) verglich die Interviewangaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva von kenianischen Frauen aus ländlichen Gebieten mit den im Rahmen einer Langzeit-Studie gesammelten prospektiven Daten. Die Übereinstimmung hinsichtlich der Jemals-Nutzung oraler Kontrazeptiva ergab mit Berechnung der Kappa-Statistik 0,54. Die Spearman Korrelation ergab für Dauer der Nutzung einen Wert von 0,68 ($p < 0,001$). Die Übereinstimmung für die Jemals-Nutzung ist zwar ähnlich groß wie in dieser vorliegenden Studie, das Ergebnis für die Dauer der Nutzung dagegen deutlich schlechter, obwohl bei der Arbeit von Maggwa aufgrund der prospektiv gesammelten Daten von einer größeren Vollständigkeit der

Validierungsdaten auszugehen ist. Die Ursache hierfür ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die besondere Studienpopulation. Ein Vergleich mit den mitteleuropäischen Daten erscheint daher problematisch.

Nischan (1993) überprüfte ebenfalls im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie über die Nutzung oraler Kontrazeptiva und Brustkrebs die Übereinstimmung von Interview und Krankenakte. Die Studie wurde auf dem Gebiet der damaligen DDR durchgeführt. Für die Gesamtnutzungsdauer oraler Kontrazeptiva betrug der Korrelationskoeffizient ähnlich wie in der MILTS Validierungsstudie bei den Fällen 0,83. Bei den Kontrollen lag er mit 0,91 etwas höher. Für 65% der Fälle und 59% der Kontrollen differierten die Angaben zur Nutzungsdauer oraler Kontrazeptiva in Interview und Krankenakte um nicht mehr als 12 Monate, vergleichbare Werte hatten sich in der hier vorliegenden Studie gezeigt. Außerdem wurde auch das „weighted kappa“ nach Cohen nach Einteilung der Nutzungsdauer in fünf verschiedene Kategorien berechnet. Hierbei ergab sich für die Fälle ein Wert von 0,78 und für die Kontrollen ein Wert von 0,76. Da allerdings keine quadratische Wichtung erfolgte, läßt sich dieser Wert nicht mit einem Intraklassenkorrelationskoeffizient vergleichen. Bezüglich der einzelnen Marken oraler Kontrazeptiva zeigt sich in der Studie von Nischan eine recht gute Übereinstimmung. Das zuerst genutzte orale Kontrazeptivum konnten 77% der Fälle und 78% der Kontrollen benennen, das zuletzt genutzte entsprechend 70% und 66%. Allerdings waren zum damaligen Zeitpunkt nur 7 verschiedene Marken in der DDR erhältlich. Eine ähnlich geringe Anzahl verschiedener Marken fand sich nur bei Glass und Stolley, die ihre Studien in den siebziger Jahren durchführten. Demzufolge fanden sich dort zum Teil sogar noch bessere Werte bei der Übereinstimmung der Marken. Außerdem muß berücksichtigt werden, daß der Zugang zu den Krankenakten in der DDR wesentlich einfacher war und daß orale Kontrazeptiva nur vom Gynäkologen verschrieben werden durften. Es ist daher wahrscheinlich, daß die Qualität und die Vollständigkeit der Krankenakten besser war als in der MILTS Validierungsstudie.

Chilvers (U.K. 1994) verglich bei einer weiteren Fall-Kontroll-Studie über orale Kontrazeptiva und Brustkrebs die Übereinstimmung der Angaben aus dem Interview mit der Krankenakte. Obwohl nur die Hälfte aller angegebenen oralen Kontrazeptiva in den Krankenakten dokumentiert war, ergab die Berechnung der Odds Ratios keinen Unterschied

zwischen Krankenakte und Interview. Unklar ist, aus welchem Grunde die Krankenakten derart unvollständig waren. Zwar konnten für fast alle Frauen Krankenakten eingesehen werden, es gab jedoch keine Angaben darüber, bei wie vielen Frauen es möglich war, die lebenslange Einnahme oraler Kontrazeptiva vollständig zu dokumentieren, und wie verfahren wurde, wenn die Probandin nur kurze Zeit von dem angegebenen Arzt behandelt wurde. Möglicherweise spiegelt die unvollständige Übereinstimmung nicht schlechte und lückenhafte Dokumentation wider, sondern zumindest zum Teil auch die Unmöglichkeit, für jeden Lebensabschnitt, in dem orale Kontrazeptiva verschrieben wurden, Zugang zu den Krankenakten zu bekommen. Neben Adam war Chilvers der Einzige, der in einer Fall-Kontroll-Studie die Nicht-Nutzer oraler Kontrazeptiva validiert hat. Für 6% der Frauen, die im Interview keine Nutzung angaben, fanden sich in der Krankenakte orale Kontrazeptiva dokumentiert. Bei Nachfrage stellte sich heraus, daß diese Frauen die verschriebenen Kontrazeptiva nie genommen hatten. Es kam nicht vor, daß eine Probandin laut Interview fälschlicherweise als Nicht-Nutzerin klassifiziert wurde. Auch in der MILTS-Validierungsstudie fand sich bei der kleinen Anzahl von Frauen, die nach den Angaben im Interview niemals orale Kontrazeptiva genutzt haben und für die eine Validierung durch die Krankenakte erfolgte, keine unzutreffende Einteilung in die Gruppe der Nicht-Nutzer.

Hunter (1997) überprüfte den in der Nurses' Health Study II genutzten Fragebogen zur Dokumentation der lebenslangen Nutzung oraler Kontrazeptiva, indem er circa 11 Monate später ein telefonisches Interview wiederholte. Der Fragebogen aus der Nurses Health Study II mußte von der Frau alleine ausgefüllt werden. Als Erinnerungshilfe wurden ein Fotoatlas sowie eine Liste mit allen oralen Kontrazeptiva, die jemals in den USA vermarktet wurden, beigelegt. In dem Telefoninterview wurde als Erinnerungshilfe ein Kalender verwendet. Insgesamt wurde bei 215 Frauen eine Wiederholung des Interviews per Telefon durchgeführt. Hinsichtlich der Jemals-Nutzung oraler Kontrazeptiva ergab sich für beide Interviews mit einem Kappa von 0,95 eine sehr gute Übereinstimmung. Entsprechend hoch war auch die prozentuale Übereinstimmung mit 99%. Die Sensitivität des selbstauszufüllenden Fragebogens entsprach 99%, die Spezifität 97%. Der Spearman Korrelationskoeffizient für die Nutzungsdauer oraler Kontrazeptiva ergab 0,94 unter Einschluß der Frauen, die keine Nutzung oraler Kontrazeptiva angegeben hatten. 158 Frauen willigten in die Einsicht der Krankenakte von mindestens einem verschreibenden Arzt ein. Für 150 Abschnitte der

Nutzung oraler Kontrazeptiva im ursprünglichen Interview konnten die Daten zur genutzten Marke anhand der Krankenakte überprüft werden. Hierbei ergab sich eine genaue Übereinstimmung der Marken für 42%. Dabei wurden allerdings auch Sorten mit dem gleichen Namen und der gleichen Dosis der Inhaltsstoffe, aber unterschiedlicher Tablettenzahl, daß heißt 7 zusätzliche wirkstofffreie Tabletten, mit eigenen Codes versehen. Dadurch wurden 227 verschiedene Codes verwendet. Wurden in ihren Inhaltsstoffen identische Präparate zusammengefaßt, so ergab sich eine Übereinstimmung von 80%. Somit liegen die Ergebnisse über denen der MILTS-Validierungsstudie. Die Studienpopulation ist indessen nicht mit der einer Fall-Kontroll-Studie zu vergleichen. Zum einen handelte es sich nur um gesunde Frauen, zum anderen lag ein überdurchschnittlicher Bildungsgrad vor, was einen positiven Einfluß auf die Erinnerung hat (West et al., 1997). Im Interview wurde für jedes Jahr nach der am längsten genutzten Sorte oraler Kontrazeptiva gefragt. Kurzzeitige Nutzung bestimmter Sorten, die in der MILTS-Validierungsstudie häufig zu fehlender Übereinstimmung führte, wurde also nicht abgefragt. Hinzu kommt, daß eine Wiederholung des Interviews nicht unbedingt Aufschluß über die Richtigkeit der abgefragten Informationen gibt. Bei der vorgelegten Validierungsstudie waren für eine kleine Anzahl von Frauen in den Krankenakten zusätzlich auch Daten aus früheren Lebensabschnitten dokumentiert, die der Arzt zum damaligen Zeitpunkt von der Patientin erfragt hatte. Beim Vergleich dieser Daten mit dem Interview zeigt sich eine bessere Übereinstimmung als für die prospektiv aufgezeichneten Daten allein. Dazu trägt zum einen ein gewisser Trainingseffekt bei, der durch die Wiederholung einer Befragung entsteht. Es ist auch eher unwahrscheinlich, daß eine falsche Erinnerung oder unvollständige Erinnerung im Laufe des Lebens ohne entsprechenden Anlaß verbessert wird. Das Auftreten einer ernsthaften Erkrankung könnte allerdings möglicherweise dazu führen. Eine Unterscheidung zwischen Fällen und Kontrollen war allerdings aufgrund der geringen Fallzahl bei der Auswertung der anamnestischen Angaben in der MILTS Validierungsstudie nicht möglich.

Norell (1998) verglich die Interviewdaten einer populationsbezogenen Stichprobe aus Schweden mit einem Register der durch die örtlichen Apotheken ausgegebenen Packungen oraler Kontrazeptiva. Wie auch in der hier vorliegenden Studie, wurden als Erinnerungshilfe im Interview ein Kalender und ein Fotoatlas mit allen bis dahin zugelassenen oralen Kontrazeptiva einschließlich dem Zeitraum der Vermarktung verwendet. In Bezug auf die

Dauer der Nutzung oraler Kontrazeptiva fand sich ein Korrelationskoeffizient von 0,78. Es fand sich kein Hinweis dafür, daß die Frauen die Dauer ihrer Nutzung generell unterschätzten. Dies weist darauf hin, daß nicht in jeder Fall-Kontrollstudie ein Recall Bias durch schlechtere Erinnerung der Kontrollen auftreten muß. Betreffend der einzelnen Marken der oralen Kontrazeptiva fand Norell eine weniger gute Übereinstimmung. So haben 19% der Frauen, die hochdosierte OC genutzt haben, dieses nicht erinnert. Für die niedrig dosierten orale Kontrazeptiva waren dies 8% und für die sogenannten Minipillen 33%. Unter der Annahme, daß sich die Kontrollen entsprechend schlecht in einer Fall-Kontroll-Studie erinnern, während die Fälle sich aufgrund ihrer Krankheit richtig beziehungsweise besser erinnern, würde dies allerdings nur zu einer geringgradigen Erhöhung der Odds Ratios führen (1.29 vs 1,00). Trotzdem schlägt Norell vor, zur Untersuchung spezieller in der Vergangenheit genutzter Marken oraler Kontrazeptiva auf die Verschreibungsakten zurückzugreifen.

In der Schlußfolgerung sind sich die Mehrzahl der Studien einig, daß die Auskünfte von Frauen zur Nutzung oraler Kontrazeptiva ausreichend valide für die Durchführung einer Fall-Kontroll-Studie sind. Dies gilt vor allem, wenn es sich um Studien zur Risikoabschätzung der Karzinomentstehung durch orale Kontrazeptiva handelt, bei denen es ausreichend ist, wenn der Zeitraum der Nutzung nur ungefähr angegeben werden kann.

Der Vergleich der einzelnen Studien hinsichtlich spezieller Untersuchungsdaten gestaltet sich eher schwierig, da aufgrund der oben erläuterten unterschiedlichen Rahmenbedingungen in den Studien auch verschiedene Verfahren zur Bestimmung der Übereinstimmung herangezogen wurden. In keiner Studie wurde der ICC zur Berechnung der Konsistenz der Angaben zur Dauer der Nutzung oraler Kontrazeptiva als kontinuierliche Variable verwendet. Auch der Korrelationskoeffizient nach Pearson beziehungsweise Spearman wurde nicht in allen Studien berechnet. Zumeist wurde lediglich die prozentuale Übereinstimmung nach Einteilung der Dauer der Nutzung in 5 verschiedene Kategorien angegeben. Unter Berücksichtigung dieser vorliegenden Daten ist jedoch die Übereinstimmung bezüglich der Dauer der Nutzung oraler Kontrazeptiva in der hier vorgestellten Studie ähnlich groß wie bei Coulter, Nischan und auch Norell, und damit ausreichend, um eine mögliche Dosis-Wirkungsbeziehung in einer Fall-Kontroll-Studie, wie dem MILTS-Projekt, zu untersuchen. Erschwerend kam bei der hier vorgestellten Arbeit hinzu, daß deutlich ältere Frauen eingeschlossen wurden, demgemäß war

auch die Erinnerungsperiode zum Teil sehr lang und die Schwierigkeit sehr groß, komplette Krankenunterlagen zu bekommen. Es muß kritisch angemerkt werden, daß die Berechnung allerdings nur anhand einzelner Lebensabschnitte erfolgen konnte, was zu einer besseren Übereinstimmung führen kann, und somit keine Gesamtnutzungsdauer im eigentlichen Sinne darstellt. Es gibt in Deutschland allerdings keine Alternative zur Validierung durch die Krankenakte. Die Unvollständigkeit der Akten war auch nicht durch das Studiendesign bedingt, sondern spiegelt in erster Linie die Realität der medizinischen Dokumentation in Deutschland wider. Das heißt, für die Mehrzahl der Frauen existiert keine lebenslange lückenlose Dokumentation der Krankengeschichte beziehungsweise des Medikamentengebrauchs.

Die Studien von Glass (1974) und Stolley (1978), in denen sich eine höhere Übereinstimmung der Nutzungsdauer zeigte, sind beide in den siebziger Jahren durchgeführt worden und schon allein aufgrund der wesentlich kürzeren Erinnerungsperiode nicht direkt vergleichbar. In der Studie von Stolley wurden dabei sogar nur die beiden zuletzt genutzten Antikonzeptiva erfragt. Van Leeuwen, deren Studiendesign dem in dieser Studie verwendeten sehr ähnlich war, und die vergleichbare Schwierigkeiten beim Einholen von suffizienten Daten aus den Krankenakten hatte, fand hinsichtlich der Gesamtnutzungsdauer eine deutliche schlechtere Übereinstimmung, die aber immer noch ausreichend gewesen wäre, eine mäßig starke Dauer-Wirkungsbeziehung in einer Fall-Kontroll-Studie zu testen.

Es ist jedoch durchaus wahrscheinlich, daß bei einigen Probandinnen in der vorliegenden Studie, bei denen es keine Übereinstimmung zwischen Interview und Krankenakte gab, es sich nur um eine zeitliche Verschiebung der Einnahmedaten gehandelt hat. Wenn eine lebenslange lückenlose Dokumentation der Verschreibung oraler Kontrazeptiva aus den Krankenakten möglich gewesen wäre, hätte sich die Übereinstimmung hinsichtlich der Jemals-Nutzung sicherlich noch verbessert. Für die vollständige Validierung der Angaben zur Jemals-Nutzung oraler Kontrazeptiva hätten natürlich auch die Nicht-Nutzer oraler Kontrazeptiva anhand der Krankenakte geprüft werden müssen. Bisher haben nur Adam (1981) und Chilvers (1994) in ihren Studien auch die Nicht-Nutzer oraler Kontrazeptiva einbezogen. In beiden Studien ergab sich zwischen den Odds Ratios der Probandenangaben und den Odds Ratios der Daten aus den Krankenakten kein signifikanter Unterschied. In der hier vorliegenden Validierungsstudie wurde nur für eine geringe Anzahl von Probandinnen die Angabe „keine

oralen Kontrazeptiva genutzt zu haben“, mit der Krankenakte verglichen, wobei sich eine vollständige Übereinstimmung ergab. Da es allerdings trotz umfangreicher Bemühungen schon für die Nutzer oraler Kontrazeptiva nicht gelang, eine vollständige Dokumentation der Krankenakten zu erreichen, schien dies für die Nicht-Nutzer oraler Kontrazeptiva noch weniger möglich. Zum einen ist es nicht gewährleistet, daß Frauen überhaupt regelmäßig einen Arzt beziehungsweise Gynäkologen aufsuchen, wenn sie keine verschreibungspflichtigen Medikamente nehmen. Somit existieren möglicherweise für gewisse Zeiträume keine Krankenakten. Zum anderen ist es unwahrscheinlich, daß ein Arzt ausdrücklich vermerkt, daß bestimmte Medikamente nicht verschrieben wurden. Die Durchsicht und Beurteilung der Daten ist somit sicherlich problematisch. Eine sichere Aussage, daß orale Kontrazeptiva niemals genutzt wurden, wäre anhand der Krankenakten nur möglich, wenn diese für den gesamten Zeitraum der Fertilität vorliegen. Daß dies in Deutschland, insbesondere auch bei älteren Frauen, nur bei einem geringem Prozent möglich ist, zeigen die Ergebnisse dieser Studie. Eine Nutzung von Krankenakten statt eines Interviews, wie Chilvers dies gefordert hat, wäre schon aus diesem Grunde nicht möglich.

4.1.2 Die Übereinstimmung hinsichtlich der genutzten Sorte oraler Kontrazeptiva

In Hinsicht auf die genutzten Marken oraler Kontrazeptiva ergab sich für die hier vorgestellte Studie eine schlechtere Übereinstimmung als bei den anderen Studien. Besonders deutlich war dies bei den HCC-Fällen. Das zuerst genutzte orale Kontrazeptivum haben nur 33% der Frauen richtig erinnert, das zuletzt genutzte 40%, und von allen in den Krankenakten dokumentierten oralen Antikonzeptiva wurden nur 30% richtig im Interview wiedergegeben. Die entsprechenden Angaben bei den Kontrollen betragen 65%, 59% und für die dokumentierten oralen Kontrazeptiva insgesamt 59% und liegen damit fast doppelt so hoch. Dabei tragen in erster Linie die Angaben in den Stellvertreterinterviews zu der schlechten Übereinstimmung der Fälle bei. Die Angaben der lebenden HCC-Fälle für sich betrachtet waren ähnlich gut wie die der Kontrollen. Hier sind die Ergebnisse vergleichbar mit denen von Coulter für den Fragebogen (B) mit Erinnerungshilfen und Rosenberg, wobei in der hier vorgestellten Studie noch weit mehr verschiedene Marken abgefragt wurden und außerdem die Altersgrenze wesentlich höher lag und somit auch der Zeitraum der Erinnerung länger war. Insgesamt wurden 112 verschiedene Codes vergeben. In den Studien von Glass, Stolley

und Nischan waren höchstens zehn verschiedene Marken bis zum Zeitpunkt der Studie erhältlich, die Fehlermöglichkeit dadurch weitaus geringer, und daher die Möglichkeit zufälliger Übereinstimmung höher. Van Leeuwen, in deren Studie es immerhin 65 verschiedene Marken gab und bei der die gleiche Altersgrenze galt, erhielt eine etwas bessere Übereinstimmung. Hierfür findet sich keine stichhaltige Erklärung, vor allem da die Übereinstimmung hinsichtlich der Nutzungsdauer niedriger lag als in der hier vorliegenden Studie.

Chilvers berichtete über eine Übereinstimmung von 34,5 % bei den Marken oraler Kontrazeptiva, dies allerdings bei unvollständigen Krankenakten. Es ist anzunehmen, daß die Übereinstimmung bedeutend höher gewesen wäre, wenn nur die Lebensabschnitte berücksichtigt worden wären, für die Informationen aus der Krankenakte vorlagen. Hunter erzielte immerhin eine Übereinstimmung von 42% bei 227 verschiedenen Marken, die bis dahin auf dem US-Markt erhältlich waren. Da es in den USA möglich ist, daß durch den Apotheker ein Kontrazeptivum mit anderem Markennamen, aber identischen Inhaltsstoffen ausgegeben wird, faßte Hunter die Marken mit den exakt gleichen Inhaltsstoffen und Dosierungen zusammen. Dabei ergab sich eine Übereinstimmung von 75%. Auch in Deutschland hat der Apotheker die Möglichkeit, ein in den Inhaltsstoffen und in der Dosierung identisches Präparat auszugeben, allerdings konnte dies nur bei einer Probandin nachvollzogen werden. Der häufigste Grund für die fehlende Übereinstimmung in der MILTS-Validierungsstudie war die fehlende Angabe des Markennamens des oralen Kontrazeptivums. Weniger häufig wurden ähnlich klingende Namen oder in der Verpackung ähnlich aussehende orale Kontrazeptiva fälschlicherweise angegeben. Auffällig war, daß, wenn Verwechslungen auftraten, dies häufig zwischen der Sorte Ovosiston® und Non-Ovlon® vorkam. Zwar sind beide Verpackungen äußerlich nicht ähnlich, allerdings sind dies die einzigen Einphasenpräparate, die bis 1975 in der DDR erhältlich waren. Möglicherweise ist dies ein Grund dafür, warum diese beiden Medikamente häufig verwechselt wurden.

4.1.3 Vergleich der Erinnerung von Fällen und Kontrollen in Bezug auf orale Kontrazeptiva

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie geben keinen sicheren Anhalt dafür, daß die Erinnerung für die Gruppe der HCC-Fälle und die Kontrollgruppe hinsichtlich der Nutzung oraler Kontrazeptiva unterschiedlich ist. Allgemein wird vermutet, daß die Fälle sich aufgrund ihrer Erkrankungen ausführlicher mit möglichen Expositionen in der Vergangenheit auseinandersetzen und daher die Erinnerung für Fälle und Kontrollen im Interview unterschiedlich ist. Insbesondere, wenn eine Exposition bereits in der Tagespresse als mögliche Ursache der Erkrankung diskutiert wurde. Durch diese Art der differentiellen Erinnerung kann es zu erhöhten Risikoschätzungen in Fall-Kontroll-Studien kommen, auch wenn in Wirklichkeit kein Zusammenhang zwischen der Exposition und der Erkrankung besteht. Bei den bisher durchgeführten Validierungsstudien zur Nutzung oraler Kontrazeptiva, die sowohl Fälle als auch Kontrollen validiert haben, zeigen sich für diese Hypothese keine einheitlichen Ergebnisse. Stolley (1978), Rosenberg (1983) und Van Leeuwen (1992) erhielten für Fälle eine bessere Übereinstimmung als für die Kontrollen, während Nischan keine differentielle Erinnerung feststellen konnte. Adam (1981) und Chilvers (1994) erzielten in ihren Studien für die beiden unterschiedlichen Datenquellen vergleichbare Odds Ratios. Das schließt zwar nicht aus, daß eine differentielle Erinnerung vorlag, aber zumindest war die Größe derselben im Vergleich zu anderen Einflußfaktoren und Fehlermöglichkeiten eher gering (Drews et al., 1990). Eine denkbare Erklärung für die variierenden Ergebnisse ist die Wahl der Kontrollen. Rosenberg und van Leeuwen haben überwiegend Nachbarschafts- beziehungsweise Freundeskontrollen verwendet. In den anderen Studien wurden dagegen Krankenhauskontrollen herangezogen, von denen angenommen wird, daß sie ebenso wie die Fälle vermehrt für mögliche Expositionen in der Vergangenheit sensibilisiert sind. Keine plausible Erklärung findet sich für die unterschiedliche Erinnerung bei Stolley. Einschränkend muß für die MILTS Validierungsstudie gesagt werden, daß sich, begründet durch das Unvermögen der Stellvertreter, einzelne Sorten zu benennen, hinsichtlich der Übereinstimmung des zuerst und zuletzt genutzten oralen Kontrazeptivums sowie der Übereinstimmung aller Marken eine schlechtere Übereinstimmung für Fälle ergab. Bei der selektiven Auswertung der einzelnen Kontrazeptiva, nämlich der CPA-haltigen und derer mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie, konnte dies allerdings unter Einschränkung der geringen Fallzahl nicht bestätigt werden. Eine

Erklärung dafür ist, daß nur eine geringe Zahl von Stellvertretern in diese Auswertungen einging. Einzelheiten dazu werden in den nachfolgenden Abschnitten erklärt.

4.1.4 Die Angaben der Stellvertreter

Wie bereits erwähnt, zeigte sich für die Angaben aus den Stellvertreterinterviews eine schlechtere Übereinstimmung im Hinblick auf die genutzten Sorten oraler Kontrazeptiva, während die Erinnerung bezüglich der Jemals-Nutzung und der Dauer der Nutzung in der gleichen Größenordnung lag wie die der HCC-Fälle insgesamt. Das galt sowohl für die zuletzt genutzten oralen Kontrazeptiva als auch für die lang zurückliegenden Nutzungsperioden. Der Grund war, daß meistens nicht die Sorte des genutzten Antikonzeptivums angegeben werden konnte. Es erscheint auch wahrscheinlich, daß Frauen ihrem Partner oder den Kindern gegenüber, durch die zumeist das Stellvertreterinterview stattfand, zwar eine frühere Nutzung oraler Kontrazeptiva erwähnten, aber nicht unbedingt einzelne Marken nannten. Aber auch in Bezug auf die zuletzt genutzte Marke und allen genutzten Marken lag es nicht daran, daß ein falsches orales Kontrazeptivum angegeben wurde, sondern daß der Name der genutzten Sorte nicht genannt werden konnte. Sicherlich ist es für die Frau selbst auch einfacher, sich an eine genutzte Marke zu erinnern, weil sie im Rahmen der täglichen Einnahme, der Verschreibung des Medikamentes durch den Arzt sowie der Einlösung des Rezeptes in der Apotheke wesentlich häufiger mit dem Namen des Kontrazeptivums konfrontiert wird als ein möglicher Stellvertreter. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt Thorogood (1989) für die Übereinstimmung der Angaben von Ehemännern und ihren lebenden Frauen. Sie fand eine gute Übereinstimmung hinsichtlich Jemals-Nutzung und laufender Nutzung oraler Kontrazeptiva, während fast keiner der Männer in der Lage war, den Markennamen zu benennen. Allerdings konnte auch ein großer Teil der Frauen nicht die zuletzt genutzte Marke angeben. Ebenso zeigte sich hier auch ein unbefriedigendes Ergebnis hinsichtlich der Dauer der Nutzung, was in der MILTS-Validierungsstudie nicht nachvollziehbar war. Eine mögliche Erklärung ist, daß in der Studie von Thorogood der Fragebogen von der Probandin beziehungsweise vom Ehemann selbst ausgefüllt werden mußte und keine Erinnerungshilfen eingesetzt wurden, was meist schlechtere Ergebnisse zufolge hatte (Herrmann, 1985, Coulter et al., 1986). Auch Poulter (1996), der im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie Interviews von Kontrollen mit denen von möglichen Stellvertretern verglich, kam zu dem Schluß, daß die Qualität

detaillierter Stellvertreterangaben problematisch ist, insbesondere wenn es sich um Fragen nach lange zurückliegenden Ereignissen handelt. Keine Studie hat bisher die Validität der Stellvertreterangaben von verstorbenen Fällen in Fall-Kontroll-Studien anhand von Krankenakten untersucht. Die in der vorliegenden Studie befragten geringen Fallzahlen der Stellvertreter lassen fundierte Schlußfolgerungen nicht zu. Aufgrund der Häufigkeit, mit der Stellvertreterangaben für verstorbene Fälle genutzt werden (Nelson et al., 1990), wäre eine Studie wünschenswert, die sich speziell mit der Validität dieser Daten befaßt. Die datenschutzrechtliche Problematik und die geringe Verfügbarkeit von Krankenakten machen ein solches Projekt in Deutschland allerdings sehr unwahrscheinlich.

4.2 Die Übereinstimmung bezüglich der Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva und deren Bedeutung

Bei der Auswertung der Daten zur Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva ergaben sich keine Hinweise, daß aufgrund der umfangreichen Berichterstattung über eine potentielle Karzinogenität von Cyproteronacetat in den Medien (Archiv der Schering AG, 1994-1995), eine Beeinflussung der Erinnerung in dieser Hinsicht bei den interviewten Frauen vorliegt. Leider ist die Prävalenz der CPA-Nutzerinnen bei den Teilnehmerinnen an der Validierungsstudie relativ gering, insbesondere bei den HCC-Fällen, so daß statistisch fundierte Aussagen nicht möglich waren. Das Fehlen einer vergleichbaren Studie zur Validierung einer bestimmten Substanzgruppe von oralen Kontrazeptiva erschwerte die Beurteilung der Ergebnisse zusätzlich. Lediglich in der Studie von Nischan (1993) wurde auch die Übereinstimmung einzelner Marken dargelegt. Die Anzahl der vermarkteten Sorten war allerdings nur gering. Für die Auswertung hinsichtlich der Nutzung CPA-haltiger oraler Kontrazeptiva konnten 67% der HCC-Fälle und 87% der Kontrollen der Validierungsstudie berücksichtigt werden. 12 HCC-Fälle (8 Stellvertreter und 4 Probandinnen) und 10 Kontrollen mußten bei der Bewertung der CPA-Nutzung ausgeschlossen werden, da für den validierten Zeitabschnitt der Markenname des oralen Kontrazeptivums entweder in der Krankenakte nicht vermerkt oder im Interview mit „unbekannt“ angegeben worden war. Letzteres kam dabei deutlich häufiger vor. Es gab lediglich eine Kontrolle, bei der laut Krankenakte Nutzung von CPA angegeben wurde, im Interview aber kein Markenname erinnert wurde.

Bezüglich der Jemals-Nutzung CPA-haltiger oraler Kontrazeptiva ergab sich eine Übereinstimmung von 95,8% bei den HCC-Fällen und 97,3% bei den Kontrollen. Aufgrund der niedrigen Rate der Nutzerinnen von CPA ergab sich, trotz der hohen prozentualen Übereinstimmung und nur einer falschen Aussage, ein Kappa-Wert von 0,65. Bei den Kontrollen lag dieser Wert immerhin bei 0,89. In der Kontrollgruppe lagen zweimal falsche Aussagen vor. Die meisten Frauen fielen bei beiden Datenquellen in die Gruppe der Nicht-Nutzer von CPA. Die Anzahl der Frauen, die fälschlicherweise CPA-Nutzung angaben, ist somit sehr niedrig. Diese Frauen hatten jeweils eine in der Krankenakte dokumentierte CPA-Nutzung im Interview nicht angegeben. Bei zwei Frauen erwies es sich es aber bei genauerer Evaluation als wahrscheinlich, daß es sich um eine zeitliche Verschiebung der Angaben zur CPA-Nutzung handelte. Das heißt, daß die Frauen während des validierten Zeitabschnittes nicht angegeben hatten, CPA genutzt zu haben, sondern während eines anderen Zeitabschnittes, für den keine Krankenakten vorlagen. Nur eine Frau aus der Kontrollgruppe gab eine in der Krankenakte dokumentierte kurzzeitige Verschreibung von Diane 35® für drei Monate nicht im Interview an. Allerdings kann daraus nicht geschlossen werden, daß die Frau im Interview eine falsche Angabe gemacht hat, da es möglich ist, daß das Medikament von der Frau nicht genommen wurde. Die Fehlerrate ist daher so gering, daß die Auswirkung einer möglichen Verzerrung auf das Ergebnis von MILTS eher zu vernachlässigen ist.

Aufgrund der erstmaligen Zulassung CPA-haltiger Kontrazeptiva in Deutschland im Jahre 1978 lag der maximale Erinnerungszeitraum für die entsprechenden Antikonzeptiva bei 17 Jahren. Beim Vergleich der Übereinstimmung für einzelne Zeitabschnitte scheint sich eine Tendenz zur schlechteren Erinnerung für die weiter zurückliegenden Zeitabschnitte bei den Kontrollen zu zeigen. Dies ist aber nicht spezifisch für Cyproteronacetat, wenn man die Ergebnisse zur Übereinstimmung der Markennamen insgesamt berücksichtigt. Bei den oralen Kontrazeptiva insgesamt zeigte sich zwar eine bessere Übereinstimmung, hier mußte allerdings auch nicht eine einzelne Sorten erinnert werden. Bei den HCC-Fällen gab es sowohl nach den Angaben aus dem Interview als auch nach den Daten aus der Krankenakte keine Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva in den länger zurückliegenden Zeitabschnitten.

Hinsichtlich der Dauer der Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva konnte aufgrund der geringen Fallzahlen keine statistische Auswertung erfolgen. Von den zwei Frauen aus der

Fallgruppe hatte eine Frau laut Interview 12 Monate zuviel CPA-Nutzung angegeben, die andere Frau hatte im Interview 22 Monate zuwenig angegeben. In der Kontrollgruppe betrug bei 7 Frauen die Differenz zwischen Interview und Krankenakte höchstens 12 Monate, wobei fast alle im Interview die kürzere Einnahmedauer angaben. Eine Frau hatte eine 76 Monate kürzere Nutzung im Interview angegeben, eine andere Frau eine 94 Monate längere. Für geringe Differenzen hinsichtlich der Einnahmedauer läßt sich am ehesten annehmen, daß die Frauen verschriebene Packungen nicht mehr zu Ende genommen haben. Bei den zeitlichen Differenzen, die mehr als ein Jahr betragen und somit am ehesten lückenhaft oder fehlerhafte Erinnerung widerspiegeln, läßt sich dagegen keine generelle Tendenz feststellen, CPA vermehrt oder vermindert im Interview anzugeben.

In der Studie von Nischan (1993) wurden aufgrund der geringen Anzahl von nur 7 verschiedenen Marken oraler Kontrazeptiva die Übereinstimmung hinsichtlich der Jemals-Nutzung sowie die Korrelation der Nutzungsdauer angegeben. Die Ergebnisse sind insofern nicht mit denen der hier vorgestellten Studie vergleichbar, da hier über 120 verschiedene Sorten oraler Kontrazeptiva abgefragt wurden. Dennoch läßt sich sagen, daß die Übereinstimmung für die Jemals-Nutzung von CPA-haltigen Kontrazeptiva ungefähr in der gleichen Größenordnung liegt, insbesondere wenn mit Sorten oraler Kontrazeptiva verglichen wird, deren Nutzungshäufigkeit in der Studienpopulation ähnlich groß war. Interessanterweise zeigte sich bei Nischan eine bessere Übereinstimmung für orale Kontrazeptiva, die nur zu einem geringen Prozentsatz von den an der Studie teilnehmenden Frauen genutzt wurden. Analog war auch in dieser Studie die Übereinstimmung für die Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva geringfügig besser als die Übereinstimmung für die Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie, wenn sich auch kein statistisch belegbarer Unterschied darstellte.

Insgesamt hat sich im Vergleich von Krankenakte und Interviewangaben kein Anhaltspunkt dafür ergeben, daß eine vermehrte Erinnerung für CPA-haltige Kontrazeptiva stattgefunden hat. Die Übereinstimmung scheint bei den HCC-Fällen und bei den Kontrollen hinsichtlich der Erinnerung an CPA nicht unterschiedlich zu sein unter Berücksichtigung der geringen Nutzerzahlen. Bei keiner Frau wurde eindeutig die fälschliche Angabe von Diane® anstatt eines anderen Kontrazeptivum oder umgekehrt anhand der Krankenakte festgestellt. In der

Gruppe der HCC-Fälle gab es allerdings mehr Personen, die nicht in der Lage waren, die entsprechenden Sorten der genutzten oralen Kontrazeptiva zu benennen, in erster Linie bedingt durch die mangelhaften Stellvertreterangaben. Daher konnte auch kein Stellvertreterinterview in die Auswertung eingehen. Keiner dieser HCC-Fälle hatte allerdings nach den Angaben der Krankenakte CPA genommen. Lediglich zwei Stellvertreter hatten im Interview Nutzung von Diane® beziehungsweise Diane 35® angegeben. Allerdings war es nicht möglich, für den entsprechenden Lebensabschnitt Zugang zu den Krankenakten zu bekommen. Nicht ausgeschlossen werden kann, daß die Angaben über die verschreibenden Ärzte bei den Stellvertretern weniger gut waren. Allerdings dürfte dies dann für alle Stellvertreter gleichermaßen zutreffen.

Hinsichtlich der eigentlichen Interviewangaben zur CPA-Nutzung scheint es keine gravierende Beeinflussung der Erinnerung gegeben zu haben. Eine mögliche Auswirkung auf das Studienergebnis ist somit auch eher gering. Aufgrund der geringen Anzahl der Frauen, die CPA-haltige Kontrazeptiva genutzt haben, lassen sich diese Aussagen aber nicht ausreichend statistisch belegen. Eine Erhöhung der diesbezüglichen Anzahl wäre nur unter großem Aufwand und damit erheblichen Kosten möglich gewesen. Doch auch dann wäre es in Deutschland sicher nicht möglich gewesen, von dem überwiegenden Teil der Frauen vollständige Krankenakten zu bekommen.

4.3 Die Übereinstimmung bezüglich der Nutzung von oralen Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie

Auch für die Nutzung oraler Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie gab es keinen Hinweis, daß die Erinnerung durch die Berichterstattung in den Medien beeinflusst wurde. Auch hier war die Anzahl der Frauen, die orale Kontrazeptiva mit diesem Inhaltsstoff genommen haben, relativ gering. Die Übereinstimmung war für HCC-Fälle und Kontrollen annähernd gleich. Zum größten Teil lagen die Ergebnisse in der gleichen Größenordnung wie für orale Kontrazeptiva insgesamt und den CPA-haltigen Sorten. Hinsichtlich der Nutzungsdauer ergaben sich bei einigen Frauen größere Differenzen zwischen Interview und Krankenakte, zumeist bedingt durch Verwechslung der Markennamen. Auch die Anzahl der Nutzer von oralen Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie war jedoch für eine

statistische Auswertung hinsichtlich der Dauer der Nutzung zu gering. Für die lange zurückliegenden Zeitabschnitten deutete sich bei den Kontrollen eine bessere Übereinstimmung an als für die CPA-Nutzung.

Es zeigte sich kein Hinweis darauf, daß die oralen Kontrazeptiva dieser Substanzgruppe besser erinnert werden als andere Sorten, wenngleich dieselben Einschränkungen hinsichtlich des Studiendesign gemacht werden müssen wie für die CPA-Nutzung. Eine Verzerrung der Erinnerung für orale Kontrazeptiva mit den Inhaltsstoffen Chlormadinonacetat und Medroxyprogesteronacetat ist aber auch weniger wahrscheinlich, da in den Massenmedien diese Antikonzeptiva nicht als mögliche Kanzerogene diskutiert worden sind (Archiv der Schering AG, 1994-1995).

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

Neben den Daten zur Nutzung oraler Kontrazeptiva wurden in der vorgelegten Arbeit noch andere Daten aus der Krankenakte erfragt, wie die Nutzung anderer Antikonzeptiva, die Nutzung östrogen- und gestagenhaltiger Hormonpräparate, das Alter bei Menarche sowie die Anzahl der Schwangerschaften. Für die alternativen Kontrazeptionsmethoden wurde insgesamt eine sehr gute Übereinstimmung erzielt, während die Übereinstimmung in Bezug auf die Nutzung östrogen- und gestagenhaltiger Hormonpräparate vergleichsweise niedrig war. Eine vollständige Übereinstimmung bei Fällen und Kontrollen fand sich für die Jemals-Nutzung von Injektionen zur Kontrazeption. Die Zahl der Nutzer war hier jedoch ebenso wie für die Nutzung eines Diaphragmas sehr gering. Auch in der Studie von Chilvers (1994) wurden die Daten aus dem Interview und aus den Krankenakten hinsichtlich der Nutzung von Intrauterinspiralen und Diaphragmas verglichen. Für die Nutzung von Intrauterinspiralen zeigte sich ebenfalls eine gute Übereinstimmung, die allerdings etwas geringer als in der hier vorliegenden Studie war. Hinsichtlich der Nutzung eines Diaphragmas zeigte sich in der Studie von Chilvers zwar eine hohe prozentuale Übereinstimmung, der entsprechende Kappa-Wert lag allerdings nur bei 0,25. Für die MILTS Validierungsstudie konnte der entsprechende Kappa-Wert nicht berechnet werden, da keine der Teilnehmerinnen eine Nutzung dieser

Methode im Interview angegeben hatte. Eine Tendenz der fehlenden Dokumentation der Nutzung von Intrauterinspirale oder Diaphragma in der Krankenakte, war im Gegensatz zu den Ergebnissen von Chilvers nicht ersichtlich. Chilvers erklärte dies mit der Möglichkeit in Großbritannien auch sogenannte „Family Planning“ Kliniken zur Verordnung von Antikonzeptionsmitteln aufsuchen zu können. Diese Akten wurden in seiner Studie nicht eingesehen.

Ein Grund für die bessere Übereinstimmung der alternativen Kontrazeptionsmethoden als die der Nutzung oraler Kontrazeptiva in der MILTS-Validierungsstudie könnte sein, daß eine Injektion oder das Einsetzen einer Intrauterinspirale einen größeren körperlichen Eingriff bedeutet als das Einnehmen eines oralen Kontrazeptivums. Außerdem werden diese Eingriffe vom Arzt durchgeführt, das heißt, fehlerhafte Angaben durch Non-Compliance können nicht auftreten. Möglicherweise sind die Krankenakten aus diesem Grund auch vollständiger geführt. Hinzu kommt, daß für die Nutzung dieser Antikonzeptionsmethoden nicht die Daten zum Zeitraum der Nutzung validiert wurden. Es ist daher möglich, daß neben den Daten zur Verschreibung dieser Kontrazeptiva durch den Arzt auch Daten aus der Krankenakte in die Auswertung einfließen, die der Arzt im Rahmen der Anamneseerhebung erfragt hat. Die Berücksichtigung solcher Angaben hatte auch bei den oralen Kontrazeptiva zu einer Verbesserung der Übereinstimmung zwischen Krankenakte und Interview geführt.

Auch hinsichtlich der Anzahl der Schwangerschaften zeigt sich analog zu anderen Studien (Tilley et al., 1985, Chilvers et al., 1994) eine gute Übereinstimmung. Es ist wahrscheinlich, daß fehlende Übereinstimmung in erster Linie durch unvollständige Akten zustande gekommen ist, beziehungsweise daß zum Zeitpunkt der Dokumentation richtige Angaben zum Zeitpunkt des Interview nicht mehr zutreffend waren.

Für das Alter bei Menarche ergab sich im Vergleich zu den meisten anderen Studien ein etwas schlechteres Ergebnis für die exakte Übereinstimmung; toleriert man jedoch eine Differenz von bis zu einem Jahr, sind die Ergebnisse vergleichbar (Bean et al., 1979, Damon et al., 1969, Damon et al., 1974). Der hohe Anteil fehlender Angaben war in erster Linie durch unvollständige Dokumentation in den Krankenakten sowie durch fehlende Angaben der Stellvertreter bedingt.

Die Nutzung östrogen- und progesteronhaltiger Hormonpräparate ergab sowohl im Vergleich zu den anderen gemessenen Parametern als auch im Vergleich zu anderen Studien (Horwitz et al., 1980, Spengler et al., 1981, Paganini-Hill et al., 1982, Goodman et al., 1990, Persson et al., 1987, Jain et al., 1999) eine deutlich schlechtere Übereinstimmung. Ein Teil dieser Studien hatte aber nur die Nutzung dieser Präparate in der Menopause abgefragt, wodurch dementsprechend die Erinnerung für einen kürzeren Zeitraum abgefragt wurde. Die unvollständige Übereinstimmung in der hier vorliegenden Studie kam fast ausschließlich durch fehlende Angaben im Interview zustande. Dabei wurde zumeist nicht etwa die Frage nach der Nutzung mit „unbekannt“ beantwortet, sondern von der Frau verneint. Es ist unwahrscheinlich, daß dies allein durch Non-Compliance bedingt ist. Bei den HCC-Fällen haben 4 der 9 Frauen, die eine in der Krankenakte dokumentierte Hormon-Nutzung im Interview nicht angaben, höchstens für einen Monat östrogen- und/oder progesteronhaltige Hormonpräparate bekommen. Bei den Frauen der Kontrollgruppe waren dies 6 von 23 Frauen. Bei diesen Frauen ist anzunehmen, daß sie entweder die entsprechende Medikation nicht genommen haben oder die kurzzeitige Einnahmeperiode oder auch eine einmalige Injektion vergessen haben. Schwieriger fällt es, die fehlenden Angaben der übrigen Frauen mit einer längeren Verschreibungsdauer im Interview zu erklären. Ein möglicher Grund ist, daß der untersuchte Risikofaktor des MILTS-Projektes in erster Linie die Einnahme oraler Kontrazeptiva war. Zwar waren die Interviewer angehalten, die teilnehmenden Frauen aufzuklären, daß es sich um eine Studie über den Zusammenhang zwischen Leberkrebs und verschiedenen Lebensumständen handelt, es ist aber dennoch denkbar, daß die Interviewer unbewußt bei der Nutzung der Antikonzeptiva genauer nachgefragt haben. Auch gab es für die Nutzung solcher Medikamente als Erinnerungshilfe nur eine Liste mit den bis dahin jemals erhältlichen Präparaten. Adam (1981), bei dessen Studie die Hauptexpositionsvariable die Nutzung oraler Kontrazeptiva war, fand die Nutzung anderer Hormonpräparate einschließlich auch topischer Steroide im Interview nur von einem Siebtel der Frauen angegeben, denen laut Krankenakte solche Medikamente verschrieben worden waren. Im Gegensatz zu den oralen Kontrazeptiva, deren Verschreibung auf Wunsch der Patientin geschieht und über deren Wirkung sie relativ gut aufgeklärt ist, werden andere östrogen-beziehungsweise progesteronhaltige Hormonpräparate zumeist aus therapeutischen Gründen vom Arzt verordnet. Der Grund für die Verschreibung und die hormonelle Zusammensetzung

ist den Frauen offensichtlich nicht immer bekannt, was die Erinnerung sicherlich negativ beeinflussen kann. Eine bessere Erinnerung bei Einschränkung auf Medikamente zur Hormonersatztherapie in der Menopause würde dadurch erklärt, daß diese Medikamente meistens über einen längeren Zeitraum verabreicht werden. Viele Frauen sind gleichzeitig durch die Tagespresse über die Wirkungsweise sowie Vor- und Nachteile zumindest teilweise aufgeklärt.

Zur Verbesserung der Übereinstimmung für östrogen- und progesteronhaltige Hormonpräparate wäre es sinnvoll, Erinnerungshilfen, ähnlich denen für die oralen Kontrazeptiva, zu verwenden. Außerdem ist eine genaue Aufklärung notwendig, um welche Art von Medikamenten es sich handelt und was ihre Wirkung ist. Da allerdings für das Interview jeweils nur begrenzte Zeit zur Verfügung steht, kann dies nur verwirklicht werden, wenn es sich um die Hauptexpositionsvariable handelt.

Insgesamt zeigten sich auch bei den zusätzlich erhobenen Daten zwischen HCC-Fällen und Kontrollen keine deutlichen Unterschiede bei der Erinnerung.

4.5 Teilnahmerate

Die Durchführung einer Validierungsstudie zur Nutzung oraler Kontrazeptiva, wie sie hier beschrieben wurde, ist in Deutschland nur unter großem Aufwand und mit unbefriedigender Teilnahmerate möglich. Eine vollständige Validierung der Patientenangaben anhand der Krankenakte ist, abgesehen von jungen Patientinnen, eher die Ausnahme. Von 285 möglichen Teilnehmern konnten letztlich nur 121 (42,5%) eingeschlossen werden. Für die übrigen gelang es nicht, von mindestens einem Arzt Informationen über die verschriebenen oralen Kontrazeptiva zu bekommen. Eine ausdrückliche Ablehnung zur Teilnahme an der Validierungsstudie lag dagegen nur bei 10,3% der HCC-Fälle und bei 10,6% der Kontrollen vor. Das Auffinden der Ärzte und das Einholen der Informationen zur Nutzung oraler Kontrazeptiva erwies sich als außerordentlich schwierig sowie zeit- und damit auch kostenintensiv. Durch erfolgloses Anschreiben der angegebenen Arztadressen reduzierte sich die Zahl der Teilnehmer erheblich. Der häufigste Grund hierfür war, daß ein Zugriff auf die Krankenakte nicht möglich war oder der Arzt bzw. die Arztadresse nicht auffindbar war. Aber auch bei richtiger Adresse waren häufig mehrere Telefonate oder Anschreiben notwendig, um

einen Rücklauf des Fragebogens zu erreichen. Nicht alle zurückgeschickten Fragebögen waren vollständig bzw. richtig ausgefüllt. Durch unzureichende oder fehlende Angaben der Ärzte hinsichtlich der Nutzung oraler Kontrazeptiva reduzierte sich folglich der Anteil der Probandinnen, die in die Auswertung eingingen.

Da von Beginn des MILTS Projektes an keine Validierung aller MILTS-Probandinnen in Deutschland geplant war, wurde wegen des unerwartet großen Zeitaufwandes und den damit verbundenen Kosten beschlossen, die Validierungsstudie nach der Bearbeitung von 285 möglichen Teilnehmern zu beenden. Ein nicht unerheblicher Anteil Frauen mußte ausgeschlossen werden, da von ihnen bis zum 22.11.1995 keine Einwilligungserklärung zur Validierungsstudie, daß heißt zum Kontaktieren ihrer Ärzte, vorlag. Obwohl vom Studienkoordinierungszentrum an die einzelnen Interviewer ständig Rückmeldung über fehlende erweiterte Einwilligungen erfolgte, wurde hier leider kein besseres Ergebnis erzielt. Der Arbeitsaufwand für das nachträgliche Einholen der erweiterten Einwilligungserklärung war relativ hoch, da die Patientinnen zu dem Zeitpunkt zumeist nicht mehr im Krankenhaus waren. Daher ergab sich für die betreuenden Ärzte eine erhebliche zeitliche Mehrbelastung. Möglicherweise wurde die Wichtigkeit der Validierungsstudie im Zusammenhang mit der Hauptstudie bei den Schulungen der Interviewer auch nicht entsprechend nachhaltig genug vermittelt.

Bezieht man diese aus technischen Gründen ausgeschlossenen Probandinnen nicht in die Berechnung der Teilnahmeraten ein, so ergeben sich für die HCC-Fälle immerhin 60% einschließbare Probandinnen und für die Kontrollgruppe 50,3%. Doch auch wenn die Einwilligung der Patientin und die Arztadresse vorlagen, war der Einschluß in die Studie nicht gewährleistet. Von 300 Ärzten, für die eine Adresse vorlag, haben 153 einen gültigen Fragebogen mit Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva zurückgeschickt, obwohl die Ärzte mehrfach schriftlich und telefonisch an das Ausfüllen des Fragebogens erinnert wurden. Bei den Fällen mit hepatozellulären Karzinom, bei denen der Arzt zwar einen Fragebogen zurücksandte, aber keine Information zur Nutzung oraler Kontrazeptiva liefern konnte, handelte es sich fast ausschließlich um bereits verstorbene Fälle. Möglicherweise haben die Stellvertreter häufig nur Adressen von den Ärzten angeben können, welche die Patientin zwar behandelt haben, der Patientin aber nie orale Kontrazeptiva verschrieben haben.

Ein großer Teil der Patientinnen, bei denen die behandelnden Ärzte die Frage nach der Nutzung oraler Kontrazeptiva mit "unbekannt" kodierten, hatte in dem Zeitraum, währenddessen sie bei dem betreffenden Arzt in Behandlung waren, nach den Angaben im Interview keine oralen Kontrazeptiva genommen. Möglicherweise wurde von diesen Ärzten die Frage nach der Nutzung oraler Kontrazeptiva im Fragebogen mißverstanden. Und zwar dahingehend, ob die Patientin "jemals", das heißt in ihrem ganzen Leben, orale Kontrazeptiva genommen hatte anstatt, ob die Patientin "jemals" während der Behandlung des Arztes orale Kontrazeptiva verschrieben bekommen hat. Andererseits wurden die Probandinnen ausdrücklich gefragt, nur von solchen Ärzten Adressen auf der Einwilligungserklärung anzugeben, die ihnen orale Kontrazeptiva verschrieben haben.

Im Vergleich zu den Gynäkologen haben Ärzte anderer Fachrichtungen häufiger die Kodierung "unbekannt" bei der Frage nach der Nutzung oraler Kontrazeptiva verwendet. Es ist denkbar, daß diese Ärzte sich unsicher waren, ob die Patientin während der Behandlung in ihrer Praxis gleichzeitig auch bei einem Gynäkologen in Behandlung war und somit dort die Pille verschrieben bekam. Eine andere Erklärung wäre, daß die Verschreibung von diesen Medikamenten bei anderen als gynäkologischen Fachärzten nicht unbedingt in der Akte notiert wird, zum Beispiel weil dies für das jeweilige Fachgebiet nicht relevant ist. Wahrscheinlich hat aber zumindest ein Teil der Frauen fälschlicherweise Adressen von Ärzten angegeben, von denen sie nie orale Kontrazeptiva verordnet bekamen.

Für die Beantwortung der Fragestellung nach der Nutzung oraler Kontrazeptiva mit dem Inhaltsstoff Cyproteronacetat reduzierte sich die Zahl der Teilnehmerinnen, für die hierzu Informationen vorlagen, um weitere 22, womit Daten von 99 Frauen zur Verfügung standen. Für die Auswertung der Nutzung oraler Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie, das heißt mit Cyproteronacetat, Medroxyprogesteronacetat beziehungsweise Chlormadinonacetat, konnten 98 Patienten eingeschlossen werden.

Im Vergleich mit anderen bisher durchgeführten Studien zur Validierung der Nutzung oraler Kontrazeptiva, die ebenfalls im Rahmen von großen Fall-Kontroll-Studien durchgeführt wurden und die Krankenakte und Interviewdaten verglichen, liegt die Teilnehmerate dieser Studie eher im unteren Bereich. Allerdings war die Teilnehmerate je nach Land und Design der Fall-Kontroll-Studie recht variabel, dies soll im folgenden Überblick über die Studien, die

anhand der Krankenakte die Nutzung oraler Kontrazeptiva validiert haben, unter dem Aspekt der Teilnahmerate aufgezeigt werden.

Stolley hatte bereits 1978 in den USA, circa 15 Jahre nach der Zulassung der Pille, nach dem Anschreiben der Ärzte einen Rücklauf von lediglich 52,4%. Davon waren wiederum nur 48% nutzbar, das heißt, daß der Name des oralen Kontrazeptivums sowie das Datum von Beginn und Ende der Einnahme angegeben wurden. Das Alter der Studienpopulation war wesentlich jünger als in der vorliegenden Studie, so daß die Erinnerung für die eingenommenen Kontrazeptiva und die Namen der verschreibenden Ärzte viel besser hätte sein müssen. Vor allem war dadurch auch die Wahrscheinlichkeit geringer, daß der Arzt verstorben oder die Praxis aufgelöst war.

Auch Hunter (1997) konnte nur 150 Krankenakten auswerten, obwohl insgesamt für 296 Akten Einwilligungen von der Probandin vorlagen. Auch hier waren die Gründe dafür die Angabe von falschen Adressen, Tod des Arztes, nicht mehr vorhandene Akten oder die fehlende Kooperation des Arztes.

Rosenberg (1983) erreichte 1983 eine Teilnahmerate von 65,7%, allerdings mit großen Gruppenunterschieden zwischen Fällen mit 82% und Kontrollen mit 50%. Auch hier war das Alter der Studienpopulation mit bis zu 35 Jahren deutlich jünger. Es gab keine Angaben dazu, von wie vielen Ärzten die Informationen unzureichend waren.

Van Leeuwen (1992) erzielte zwar mit 89,3% eine hohe Rate von Teilnehmern, für welche Ärzte angeschrieben wurden (Fälle 84,1%, Kontrollen 97,8%), dennoch waren die Informationen zu den einzelnen Perioden der Nutzung oraler Kontrazeptiva sehr unvollständig. Auch hier war die Hauptursache für den fehlenden Zugang zu den Akten die Pensionierung oder der Tod des entsprechenden Arztes.

Nischan (1993) erhielt für 76% der Fälle und 67% der Kontrollen ausreichende Informationen aus der Krankenakte. Hierzu trugen sicherlich die Richtlinien zur Verschreibung oraler Kontrazeptiva in der DDR bei, wonach diese Medikamente ausschließlich vom Frauenarzt und höchstens für drei Monate verschrieben werden durften. Regelmäßige Arztbesuche waren daher erforderlich. Ebenso waren die Gesetze zum Datenschutz in der DDR unterschiedlich zu den heute in Deutschland gültigen Bestimmungen, wodurch die Weitergabe von

Informationen aus der Krankenakte des Arztes wesentlich unproblematischer war. Es waren keine Patienteneinwilligungen erforderlich, solange die Daten ohne Personenbezug statistisch zusammengefaßt wurden.

Ähnliche gut Rücklaufzeiten bei den Arztangaben lagen in der in Großbritannien durchgeführten Studie von Chilvers (1994) vor mit 90% für Fälle und Kontrollen. Diese Teilnahmerate war sogar besser als die Response-Rate der Teilnahme am Interview, so daß Chilvers vorschlug, diese Quelle der Datenerhebung anstatt des Interviews zu verwenden, um auch Zeit und Kosten zu sparen. Großen Einfluß auf dieses positive Ergebnis hatte die Tatsache, daß nur junge Frauen unter 36 Jahren an der Studie teilgenommen haben. Der Zeitraum der Erinnerung war somit vergleichsweise kurz. Auch war die Eventualität eher gering, daß Ärzte bereits verstorben waren. Offenbar war es zu dieser Zeit in Großbritannien auch nicht erforderlich, in jedem Falle eine Einwilligung vom Patienten zur Einsicht in die Krankenakte einzuholen. Nach Chilvers war das System der Krankenaktenführung in Großbritannien zum damaligen Zeitpunkt hinsichtlich der Vollständigkeit einmalig. So war es vorgeschrieben, die Krankenakte bis zu sieben Jahre nach dem Tod eines Patienten aufzubewahren. In Deutschland ist es dagegen zulässig, die Akten 10 Jahre nach dem letzten Arztbesuch zu vernichten. Bei Auflösung einer Arztpraxis dürfen die Krankenakten ohne Einwilligung des Patienten nicht in die Kartei des nachfolgenden Arztes eingehen. Und auch die Auswertung der Krankenakten zu wissenschaftlichen Zwecken bedarf in jedem Falle der Einwilligung der Patienten. Diese Gegebenheiten erschweren die Durchführung einer Validierungsstudie in Deutschland im Gegensatz zu Ländern wie Großbritannien ganz erheblich.

Adam (1981) gelang es bei 93% der Fälle und 99% der Kontrollen, Zugang zu den Krankenakten zu bekommen. Wie schon bei Chilvers erklärt sich dies in erster Linie durch die besonderen Gegebenheiten in Großbritannien. Die Rekrutierung der Melanom-Patientinnen geschah zunächst durch die örtlichen Krebsregister. Nachfolgend wurden die Krankenhausakten eingesehen zur Bestätigung der Diagnose und um an die Adresse des Hausarztes zu kommen. Der Hausarzt wurde dann kontaktiert, um in die Krankenakte einsehen zu können. Erst dann wurde mit Erlaubnis des Hausarztes an die Patientin ein postalischer Fragebogen versandt. Das Vorgehen war hier also anders als bei den oben aufgeführten Studien. Zudem

erfolgte die Rekrutierung der Kontrollen aus dem Patientengut des Hausarztes eines jeweiligen Falles. Verständlicherweise gab es hier wenig Probleme mit dem Zugang zu den Krankenakten.

Eine ebenso hohe Teilnahmerate erhielt Coulter, deren Studie ebenfalls in Großbritannien durchgeführt wurde. Hier wurden Daten aus den Akten von 92 % der teilnehmenden Frauen gesammelt. Allerdings waren diese häufig unvollständig, was Coulter darauf zurückführte, daß durch die „Family Planning“ Klinik ausgegebenen Verschreibungen nicht an den behandelnden Arzt weitergegeben wurden.

Studien, die anhand von prospektiv gesammelten Daten oder speziellen Registern die Nutzung oraler Kontrazeptiva verglichen (Maggwa et al., 1993, Norell et al., 1998), haben natürlich den Vorteil von vollständig vorliegenden Validierungsdaten. In den meistens Ländern existieren solche Daten aber nicht, so daß es keine Alternative zur Verwendung von Krankenakten gibt.

Schließlich soll noch darauf hingewiesen werden, daß das Design der vorgelegten Validierungsstudie von Beginn an nicht darauf angelegt war, alle Probandinnen des MILTS-Projektes in Deutschland einzuschließen. Sämtliche Bevölkerungskontrollen sowie die überwiegenden Anzahl der Frauen, die angegeben hatten, niemals orale Kontrazeptiva genutzt zu haben, waren nach dem Studiendesign nicht eingeschlossen. Lediglich für eine sehr geringe Zahl von Nicht-Nutzern wurden Informationen von behandelnden Ärzten eingeholt. Aber auch für die HCC-Fälle und Krankenhauskontrollen wurde die Rekrutierung nicht bis zum Ende der Hauptstudie weitergeführt. Man muß also hinsichtlich der geringen Teilnahmeraten bedenken, daß eine vollständige Erfassung aller möglichen Probanden ohnehin kein Studienziel war. Um so kritischer soll daher der Vergleich ausfallen zwischen den Teilnehmern an der Validierungsstudie und den übrigen nicht teilnehmenden Fällen und Krankenhauskontrollen des MILTS-Projektes, die angegeben hatten, jemals orale Kontrazeptiva genommen zu haben.

4.5.1 Der Vergleich der Teilnehmer und der Nichtteilnehmer an der Validierungsstudie

Beim Vergleich der Daten für die Gruppe der Teilnehmer und die der Nichtteilnehmer zeigten sich für die folgenden Parameter Unterschiede: Der Altersdurchschnitt war für die teilnehmenden Fälle mit hepatozellulärem Karzinom und für die Krankenhauskontrollen niedriger als bei der Gruppe der nicht teilnehmenden Frauen. Dieser Unterschied war sowohl für die HCC-Fälle als auch für die Kontrollen sowie für die Teilnehmer insgesamt signifikant.

Im Vergleich zu den HCC-Fällen und Krankenhauskontrollen des MILTS-Projektes zeigte sich bei den Teilnehmerinnen an der Validierungsstudie für beide Studiengruppen eine signifikant höhere Rate an Frauen, die CPA-haltige Kontrazeptiva genutzt hatten.

Auch für orale Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie ergab sich eine höhere Nutzungsrate bei den Frauen, die an der Validierungsstudie teilgenommen haben, im Vergleich zu den Frauen des MILTS-Projektes, die nicht teilgenommen haben. Wurde dabei jedoch die Nutzung CPA-haltiger oraler Kontrazeptiva nicht berücksichtigt, war der Anteil der Frauen, die Chlormadinonacetat oder Medroxyprogesteronacetat enthaltende Kontrazeptiva genutzt hatten bei Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern an der Validierungsstudie annähernd gleich groß.

Bei allen anderen Parametern, die zum Vergleich der Teilnehmer und der Nichtteilnehmer an der Validierungsstudie herangezogen wurden, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Hierzu zählten der Body-Mass-Index, der Raucherstatus, der Alkoholkonsum, Familienstand und Kinder, die Schulbildung, die Größe des Wohnortes sowie die sportliche Aktivität.

Obwohl sich also in vielen Punkten keine signifikanten Unterschiede zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern an der Validierungsstudie zeigen, besteht für das geringere durchschnittliche Alter der Teilnehmer und die höhere Nutzungsrate CPA-haltiger Kontrazeptiva Erklärungsbedarf. Der signifikante jüngere Altersdurchschnitt bei den Teilnehmern an der MILTS-Validierungsstudie zeigte sich sowohl im Vergleich mit den gesamten HCC-Fällen und Krankenhauskontrollen der Hauptstudie als auch mit den bis zum 22.11.1995 rekrutierten Probanden. Somit ist also ausgeschlossen, daß das jüngere Alter auf ungleichmäßige Rekrutierung innerhalb der MILTS Fall-Kontroll-Studie zurückzuführen ist.

Vielmehr erscheint es plausibel, daß das jüngere Alter der Teilnehmerinnen an der Validierungsstudie durch den Inhalt der Studie begründet ist. Jüngere Probandinnen sind eher in der Lage, sich an Ärzte zu erinnern, die ihnen jemals orale Kontrazeptiva verschrieben haben. Ebenso ist bei diesen Frauen die Wahrscheinlichkeit viel größer, daß der verschreibende Arzt noch praktiziert und Informationen zur Verschreibung oraler Kontrazeptiva mitteilen kann. Es ist denkbar, daß postmenopausale Frauen sich bei der Frage nach Arzt, der ihnen früher orale Kontrazeptiva verschrieben hat, nicht mehr vollständig oder überhaupt nicht mehr an dessen Namen erinnern können. Falls die Adresse doch vollständig bekannt ist, sind die Unterlagen möglicherweise bereits vernichtet oder der Arzt bereits verstorben. Möglicherweise suchen Frauen, die sich jenseits der Wechseljahre befinden, auch nicht mehr so häufig den Gynäkologen auf wie Frauen im gebärfähigen Alter. Die Adresse eines Arztes, bei dem sich die Frau noch in Behandlung befindet, wird sicherlich leichter von ihr erinnert, als die Adresse eines Arztes, bei dem die Behandlung schon mehrere Jahre zurückliegt. Bei Ausschluß der Gruppe der 55-64-jährigen, ließen sich keine signifikanten Altersunterschiede zwischen den Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern an der Validierungsstudie feststellen. Auch in anderen Studien zeigte sich bei den entsprechend hohen Altersgruppe eine abnehmende Tendenz bei den Teilnehmern (van Leeuwen et al., 1992, Nischan et al., 1993).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können somit nur mit Einschränkungen auf ältere Studienteilnehmerinnen der MILTS-Studie generalisiert werden, da diese älteren Frauen nicht im gleichen Prozentsatz an der Validierungsstudie teilnahmen wie am MILTS-Projekt. Für den Anteil der älteren Frauen, die an der Validierungsstudie teilnahmen, ergab sich in der Auswertung jedoch keine schlechtere Übereinstimmung im Vergleich zu den jüngeren Frauen. So war beispielsweise der Altersdurchschnitt für die Übereinstimmung der Markennamen vergleichbar mit dem für alle Teilnehmer insgesamt. Dies bedeutet, daß die älteren Frauen den Namen der Sorte nicht häufiger mit unbekannt angaben. Auch Ridley (1979) fand die Reliabilität von Interviewangaben älterer Frauen hinsichtlich der Jemals-Nutzung oraler Kontrazeptiva vergleichbar mit der von prämenopausalen Frauen. Nicht ausgeschlossen werden kann allerdings, daß es sich bei den an der Validierungsstudie teilnehmenden Frauen, und speziell bei den älteren Frauen, um eine bestimmte Gruppe handelt, die sich mit den Daten zur eigenen Gesundheit sehr beschäftigt und sich daher sehr gut an solche lange

zurückliegenden Ereignisse erinnern kann. Es bestand keine Möglichkeit zu untersuchen, ob bei den älteren Frauen die fehlende Erinnerung an den verschreibenden Arzt oder die fehlende Möglichkeit des Zugriffs auf die Krankenakte auch mit einer schlechteren oder falschen Erinnerung für die Nutzung oraler Kontrazeptiva im Interview verbunden war.

4.5.2 Die Nutzung CPA-haltiger oraler Kontrazeptiva bei Teilnehmern und Nichtteilnehmern an der Validierungsstudie und deren Bedeutung

Bei den Teilnehmern an der Validierungsstudie hatte ein höherer Prozentsatz der Frauen als bei den Nichtteilnehmern orale Kontrazeptiva mit dem Inhaltsstoff CPA genutzt. Möglicherweise hat daher die im August 1994 ausgelöste Medienkampagne über die potentielle Kanzerogenität von Cyproteronacetat bei den betroffenen Frauen eine erhöhte Bereitschaft zur Teilnahme an Studien über diesen Wirkstoff zur Folge gehabt.

Die ungleiche Verteilung bezüglich der Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva blieb auch bestehen, wenn die Gruppe der 55-65-jährigen nicht in die Auswertung eingeschlossen wurde, und somit kein signifikanter Altersunterschied zwischen Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern bestand. Die relativ späte Markteinführung von CPA im Jahr 1978 kann also keine Erklärung für die höhere CPA-Nutzung bei den Teilnehmern sein.

Die kurz vor Beginn der Studie (Ende 1994) im August 1994 gestartete Massenmedienkampagne, ausgelöst durch Berichte in der Fachpresse über eine mögliche Kanzerogenität von CPA (Archiv der Schering AG, 1994-1995), könnte die Ursache sein für eine erhöhte Aufmerksamkeit oder auch erhöhte Ängstlichkeit bei den betroffenen Frauen. Es ist möglich, daß diese Frauen sich dadurch eher dazu bereit erklärt haben, an Studien über CPA teilzunehmen. Dies würde die höhere Rate an CPA-Nutzerinnen bei den Teilnehmerinnen erklären. Allerdings müßte man dann auch davon ausgehen, daß schon in der MILTS-Studie mehr Frauen mit CPA-Nutzung an der Teilnahme interessiert waren. Die in der multizentrischen Lebertumorstudie gemessene Prävalenz der Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva sowie derer mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie in Deutschland entsprach jedoch der vorher anhand von populationsbezogenen Studien geschätzten Prävalenz (The MILTS Collaborative Team, 1996, The MILTS Collaborative Team, 1997).

Eine weitere Möglichkeit ist, daß mancher Interviewer bei Patientinnen mit Nutzung von Cyproteronacetat eher bemüht war, diese zur Teilnahme an der Validierungsstudie zu bewegen. Nach dem Studiendesign waren die Interviewer angehalten, jede Probandin, die angab, jemals orale Kontrazeptiva genommen zu haben, nach der Einwilligung zur Teilnahme an der Validierungsstudie zu fragen. Da diese Information jedoch während des Interviews erfragt wurde und somit das Einholen der Einwilligung zur Befragung des Arztes erst nach dem Interview erfolgte, war eine Verblindung des Interviewers hinsichtlich der Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva nicht möglich. Die absolute Zahl der CPA-Nutzerinnen ist allerdings bei den Teilnehmerinnen an der Validierungsstudie mit 4 HCC-Fällen und 12 Kontrollen sehr gering, so daß zumindest für die HCC-Fälle der Unterschied auch rein zufällig bedingt sein kann. Bei einer Selektion von Probandinnen, die CPA genutzt haben, durch den Interviewer wäre ein höherer Anteil von CPA-Nutzerinnen in der Studie zu erwarten gewesen.

4.6 Methodenkritik an der hier vorgelegten Validierungsstudie

Die Validierung von Daten zur Nutzung oraler Kontrazeptiva anhand von Krankenakten in Deutschland muß insgesamt kritisch beurteilt werden. Neben den hohen Kosten ist vor allem von Nachteil, daß nur für einen geringen Teil der Frauen - und für diese wiederum nur lückenhaft - Zugang zur Krankenakte zu erreichen war. Das gilt insbesondere für Frauen der höheren Altersgruppen beziehungsweise für lange zurückliegende Verschreibungen, da nach zehn Jahren die Akten vernichtet werden dürfen. Hinzu kommt, daß auch die Akten selbst nicht unbedingt vollständig und richtig sind. Es hat sich auch gezeigt, daß bereits das Abstrahieren der Daten aus der Krankenakte und das Kodieren sowohl zwischen zwei Untersuchern als auch bei Wiederholung durch denselben Untersucher zum Teil sehr variabel ist (Horwitz, 1984, Beard et al., 1988). Insgesamt ist die Qualität der Daten aus der Krankenakte stark abhängig von der Exposition und kann für andere Parameter entsprechend weitaus besser, aber auch schlechter sein (Harlow et al., 1989, Horwitz, R.I., 1986).

Auch die Angaben aus der Krankenakte können also die Realität nicht unverfälscht widerspiegeln. Vielmehr handelt es sich um einen "alloyed gold standard" (Wacholder et al., 1993), sozusagen um einen „beeinträchtigten goldenen Standard“, der zwar zur Bestimmung der Meßgenauigkeit eines Verfahrens herangezogen werden kann, aber selbst mit einer

gewissen Fehlergröße behaftet ist. Da Fall-Kontroll-Studien sehr anfällig für Verzerrungen der Erinnerung sind und da es häufig nicht möglich ist, auf andere Informationsquellen mit besserer Datenqualität zurückzugreifen, sind Validierungsstudien die einzige Möglichkeit, um die Größe systematischer und differentieller Fehlklassifikationen einzuschätzen. Dabei führen systematische Fehler in der Expositionsklassifizierung zu einer Abschwächung des Risiko gegen Null, während differentielle, das heißt zwischen Fällen und Kontrollen unterschiedliche Fehlerraten, die Risikoschätzung in beide Richtungen beeinflussen können (Copeland et al., 1977). Mehrere Autoren haben sich damit auseinandergesetzt, ob und wie Korrekturen an der Risikoschätzung der Hauptstudie anhand von solchen „beeinträchtigten“ Validierungsergebnissen durchzuführen sind (Spiegelman et al., 1997, Brenner 1996, Wacholder et al., 1993, Espeland et al., 1987, Marshall, 1990). Nach Wacholder (1993) ist eine Korrekturberechnung überhaupt nur möglich, wenn eine echter "Goldstandard" bekannt ist, da sowohl eine Über- als auch eine Unterkorrektur der Odds Ratio mit der Korrektur durch den "alloyed standard" möglich ist. Falls der in der Hauptstudie gemessene Wert mit dem durch den "alloyed standard" gemessenen Wert korreliert, so wird die Odds Ratio unterkorrigiert. Wenn dagegen die Fehler der beiden Meßmethoden negativ oder nur schwach positiv korreliert oder unabhängig voneinander sind, wird dies zu einer Überkorrektur der Odds Ratio führen. Nach Brenner (1996) sind für die Korrektur der Odds Ratio bei alleinigem Vorliegen eines "alloyed gold standard" am besten Verfahren geeignet, die eine unterschiedliche Fehlerquote hinsichtlich der Exposition bei Fällen und Kontrollen berücksichtigen. Denn sowohl für voneinander unabhängige Fehlerraten zwischen Routinemessung in der Hauptstudie und Messung in der Validierungsstudie als auch für positiv miteinander korrelierte Messungen, konnte er zeigen, daß die berechnete Sensitivität und Spezifität auch von der Prävalenz der Exposition abhängt. Damit wird immer, wenn die Exposition bei Fällen und Kontrollen unterschiedlich ist, auch die Sensitivität beziehungsweise die Spezifität zwischen Fällen und Kontrollen unterschiedlich sein.

Hierbei ist anzumerken, daß die Verwendung solcher Berechnungen möglicherweise zu einer trügerischen Sicherheit führt, nach Korrektur eine wahre Risikoschätzung zu erhalten. Dazu ist die Möglichkeit von Verzerrung in einer Fall-Kontroll-Studie viel zu groß. Keine statistische Berechnung kann schließlich besser als die Qualität der Rohdaten sein (Gordis, 1979), was sicherlich auch für die Daten eines „alloyed gold standard“ gilt. Die Verwendung

solcher Korrekturmethode ist aber bei den meisten Validierungsstudien zur Nutzung oraler Kontrazeptiva ohnehin aufgrund der fehlenden Validierung der Nicht-Nutzer nicht anwendbar. Problematisch ist sicherlich auch die häufig geringe Anzahl validierter Probanden. Aus diesem Grund können zumeist, wie auch in dieser vorliegenden Studie, die Ergebnisse der Validierungsstudie in erster Linie nur vergleichend und beschreibend ausgewertet werden. Was aber nicht ausschließt, daß bedeutende Rückschlüsse auf die Qualität der Daten der Hauptstudie und damit auch für die Interpretation der Ergebnisse gezogen werden können (Chouinard et al., 1995).

Trotz aller Kritik gibt es für die Validierung anhand von Krankenakten in Fall-Kontroll-Studien wenig Alternativen. Die Wiederholung eines Interviews sagt letztlich nicht unbedingt etwas über die Richtigkeit der Angaben aus. Prospektiv gesammelte Daten oder Registerdaten werden meist nur für einen bestimmten Bezirk oder bestimmte Bevölkerungsgruppen geführt und liegen in der Regel nicht in ausreichender Zahl vor, um relativ seltene Erkrankungen zu untersuchen. Raphael (1987) schlug vor, das Vorhandensein und die Größe einer möglichen Verzerrung der Erinnerung, als Teilaspekt der Validität der Expositionsdaten, anhand von anderen im Interview abgefragten Variablen einzuschätzen, die zwar für den Interviewten als Erklärung für die Zielvariable ebenso plausibel sein müßten, aber in Wirklichkeit erwiesenermaßen keinen Zusammenhang mit der untersuchten Krankheit haben. Aufgrund der komplexen und häufig ungeklärten Entstehungsmechanismen vieler Erkrankungen und insbesondere von Krebserkrankungen, wird es allerdings in der Regel nicht möglich sein, solche Vergleichsvariablen zu bestimmen. Greenland (1996) zeigte statistische Berechnungen zur Einschätzung der Auswirkung von verzerrter Erinnerung auf die Risikoschätzung. Allerdings wies auch er darauf hin, daß der Verwendung von Daten aus Validierungsstudien der Vorzug gegeben werden sollte.

In Fall-Kontroll-Studien, in denen das Interview verwendet wird, wird es nicht möglich sein, die Verzerrung der Erinnerung auszuschalten. Falls die Hauptstudien ein nur geringfügig erhöhtes Risiko aufzeigen, so können auch Validierungsstudien Zweifel an der Richtigkeit der Ergebnisse nicht beheben (Taubes, 1995). Aufgrund der Zunahme chronisch erkrankter Menschen und der Weiterentwicklung in der Pharmaindustrie ist allerdings anzunehmen, daß der Anteil an Medikamenten steigt, die über einen langen Zeitraum hinweg gegeben werden,

so daß weiterhin Bedarf an der Durchführung von Fall-Kontroll-Studien bestehen wird, da diese den randomisierten klinischen Studien in der Erfassung von Langzeitnebenwirkungen beziehungsweise seltenen Nebenwirkungen überlegen sind.

Die hier vorgestellten Ergebnisse lassen annehmen, daß auch die Frauen in Deutschland die lebenslange Einnahme oraler Kontrazeptiva für die Risikoeinschätzung im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien ausreichend gut erinnern. Es wäre jedoch wünschenswert, die Dokumentation und den Zugang zu den Patientendaten zu verbessern, damit zukünftig Validierungsstudien schneller und kostengünstiger und mit eindeutigeren Ergebnissen durchgeführt werden könnten. Insbesondere, da sich aus den Ergebnissen der Hauptstudie zumeist gesundheitspolitische Konsequenzen ableiten.