

Aus dem Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
des Universitätsklinikums Benjamin Franklin
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. T. Tolxdorff

Abteilung für Biometrie und Epidemiologie
Priv.-Doz. Dr. Dr. W. Hopfenmüller

**Zur Validität von erfragten Angaben über die
Nutzung von oralen Kontrazeptiva**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Humanmedizin
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Sabine Ulrike Luttmann
aus Erlangen

Referent: Herr Priv.-Doz. Dr. Dr. Werner Hopfenmüller

Korreferent: Herr Prof. Dr. W. Kühn

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin der

Freien Universität Berlin

Promoviert am: 06.04.2001

MEINER MUTTER GUNDEL HOLLMANN,
MEINEM VATER DR. MED. ULRICH HOLLMANN,
MEINEM MANN ALEXANDER LUTTMANN
UND MEINEM SOHN JONAS LUTTMANN
GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	7
1 EINLEITUNG	8
1.1 Epidemiologische Forschung	8
1.2 Fall-Kontroll-Studien, Vorteile, Nachteile und Fehlermöglichkeiten	9
1.2.1 Selection Bias	12
1.2.2 Recall Bias	14
1.2.3 Andere Fehlermöglichkeiten	16
1.3 Validierung der Angaben des Patienten zur Einschätzung und Kontrolle des Recall Bias	17
1.4 Stand der Forschung, Herleitung der Arbeitshypothese	18
1.4.1 Arbeitshypothese und Zielsetzung	21
2 MATERIAL UND METHODEN	22
2.1 Fälle	22
2.2 Kontrollen	23
2.2.1 Krankenhauskontrollen	23
2.2.2 Bevölkerungskontrollen	23
2.3 Dokumentationsbögen zur Erhebung der Daten	23
2.4 Methoden der Validierung	25
2.4.1 Anamnestische Angaben	26
2.4.2 Niemals-Nutzer oraler Kontrazeptiva	27
2.5 Auswertung	27

2.5.1	Statistik	27
3	ERGEBNISSE	29
3.1	Teilnahmerate	29
3.1.1	Vergleich von Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern	33
3.1.1.1	<i>Soziodemographische Faktoren</i>	33
3.1.1.2	<i>Die Nutzung von CPA-haltigen oder zur CPA-Familie gehörenden oralen Kontrazeptiva bei Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern</i>	35
3.2	Gebietsbezeichnung der verschreibenden Ärzte	36
3.3	Durchschnittliche Beobachtungsdauer in Monaten	36
3.4	Die Übereinstimmung zwischen Krankenakte und Interview hinsichtlich der Nutzung oraler Kontrazeptiva, einschließlich CPA-haltiger Kontrazeptiva und solcher mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie	37
3.4.1	Die Übereinstimmung hinsichtlich der Dauer der Nutzung	43
3.4.2	Die Übereinstimmung der genutzten Sorten oraler Kontrazeptiva	50
3.5	Die Übereinstimmung bezüglich anderer Antikonzeptiva, der Anzahl der Schwangerschaften, dem Alter bei Menarche und der Nutzung östrogen-/gestagenhaltiger Hormonpräparate	53
3.6	Arztangaben aus der Patientenanamnese	55
3.7	Niemals-Nutzer oraler Kontrazeptiva	58
4	DISKUSSION	59
4.1	Die Übereinstimmung zwischen Krankenakte und Interview hinsichtlich Jemals- Nutzung und Dauer der Nutzung für orale Kontrazeptiva insgesamt	62
4.1.1	Vorstellung der anderen Validierungsstudien zur Nutzung oraler Kontrazeptiva und Vergleich mit den Ergebnissen der vorgelegten Arbeit	63

4.1.2	Die Übereinstimmung hinsichtlich der genutzten Sorte oraler Kontrazeptiva	73
4.1.3	Vergleich der Erinnerung von Fällen und Kontrollen in Bezug auf orale Kontrazeptiva	75
4.1.4	Die Angaben der Stellvertreter	76
4.2	Die Übereinstimmung bezüglich der Nutzung CPA-haltiger Kontrazeptiva und deren Bedeutung	77
4.3	Die Übereinstimmung bezüglich der Nutzung von oralen Kontrazeptiva mit Inhaltsstoffen aus der CPA-Familie	80
4.4	Die Übereinstimmung bezüglich anderer Antikonzeptiva, der Anzahl der Schwangerschaften, dem Alter bei Menarche und der Nutzung östrogen-gestagenhaltiger Hormonpräparate	81
4.5	Teilnahmerate	84
4.5.1	Der Vergleich der Teilnehmer und der Nichtteilnehmer an der Validierungsstudie	90
4.5.2	Die Nutzung CPA-haltiger oraler Kontrazeptiva bei Teilnehmern und Nichtteilnehmern an der Validierungsstudie und deren Bedeutung	92
4.6	Methodenkritik an der hier vorgelegten Validierungsstudie	93
5	ZUSAMMENFASSUNG	97
6	LITERATURVERZEICHNIS	99
7	DANKSAGUNG	107
8	LEBENS LAUF	108

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
CMA	Chlormadinonacetat
CPA	Cyproteronacetat
FAM	Arzneistoffe der Cyproteronacetat-Familie: Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Medroxyprogesteronacetat
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
ICC	Intraklassenkorrelationskoeffizient
ICCsqrt	Intraklassenkorrelationskoeffizient der durch Ziehen der Quadratwurzel transformierten Werte
MILTS	Multizentrische internationale Leber-Tumor-Studie
MPA	Medroxyprogesteronacetat
n	Anzahl
NT	Nichtteilnehmer
OC	Orale Kontrazeptiva
OR	Odds Ratio
r	Pearson Korrelationskoeffizient
R	Spearman Korrelationskoeffizient
SD	Standardabweichung
T	Teilnehmer
ZEG	Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung

5 ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Durchführung von Fall-Kontroll-Studien wird seit langem das Probandeninterview zur Erfassung einer möglichen Exposition herangezogen. Insbesondere bei lange zurückliegender Exposition kann eine Verzerrung der Erinnerung allerdings nicht ausgeschlossen werden. Außerdem haben Studien zur Validierung dieser Angaben gezeigt, daß die Qualität der Interviewdaten auch von der Art der Exposition und Durchführung des Interviews abhängt. Die bisher durchgeführten Validierungsstudien über Interviewdaten zur Nutzung oraler Kontrazeptiva lassen annehmen, daß die Erinnerung für die Risikoschätzung hinsichtlich der Jemals-Nutzung und der Dauer der Nutzung oraler Kontrazeptiva im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie ausreichend gut ist. Für das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland lagen bisher noch keine solche Validierungsdaten vor.

Die vorliegende Studie sollte zur Einschätzung der Qualität der Daten dienen, die im Rahmen der multizentrischen Lebertumor-Studie (MILTS) durch ein standardisiertes Probandeninterview zur Nutzung oraler Kontrazeptiva für den deutschen Raum erhoben worden sind. Im besonderen sollte auch untersucht werden, ob eine zu Beginn des MILTS-Projektes stattgehabte ausführliche Berichterstattung in den Massenmedien über eine potentielle leberkreberzeugende Wirkung von Cyproteronacetat Einfluß auf die Erinnerung der Probandin hinsichtlich der Einnahme dieser Medikamente hatte. Die Validierung der Interviewangaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva erfolgte nur für Frauen aus dem deutschen Raum, die angaben, jemals orale Kontrazeptiva genutzt zu haben, und zwar anhand der Daten aus der Krankenakte des orale Kontrazeptiva verschreibenden Arztes.

Die vorgestellten Ergebnisse lassen annehmen, daß auch die Frauen in Deutschland die lebenslange Einnahme oraler Kontrazeptiva für die Risikoeinschätzung eines seltenen Ereignisses, wie zum Beispiel dem Leberkarzinom, im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien ausreichend gut erinnern. Sowohl die Übereinstimmung zur Jemals-Nutzung in den validierten Zeitabschnitten als auch die Übereinstimmung zur Dauer der Nutzung oraler Kontrazeptiva waren gut. Eine unterschiedliche Erinnerung für Fälle und Kontrollen war nicht zu erkennen. Weniger gut war die Übereinstimmung hinsichtlich der genutzten Marken, das galt besonders für Stellvertreter.

Obwohl die Zahl der Jemals-Nutzerinnen von Cyproteronacetat nur sehr gering war, zeigten die Ergebnisse kein Grund zu der Annahme, daß eine verzerrte Erinnerung der Einnahme cyproteronacetathaltiger oraler Kontrazeptiva zu einer Unterschätzung des Risikos für Leberkrebs in der multizentrischen Lebertumor-Studie geführt haben könnte. Es gibt dagegen Hinweise, daß die Bereitschaft, an der Validierungsstudie teilzunehmen, durch die Medienberichte positiv beeinflusst worden ist. Im Hinblick auf die Hauptstudie hätte dies eher zu einer Überschätzung des Risikos beigetragen.

Als problematisch erwies sich bei der vorliegenden Studie die lebenslange lückenlose Dokumentation der Verschreibung oraler Kontrazeptiva durch die Krankenakte, insbesondere bei älteren Probandinnen.

Insgesamt erwies sich die vorgestellte Validierungsstudie bei der Realisierung als sehr zeit- und damit kostenintensiv. Die Struktur der Krankenaktenverwahrung sowie die Datenschutzverordnung in Deutschland machen die Ausführung einer Validierung mit dem vorliegenden Studiendesign außerordentlich schwierig. Dennoch scheint die Durchführung so einer Validierung aufgrund der wichtigen Hinweise zur Beurteilung der Ergebnisse der Hauptstudie gerechtfertigt.

Generell kann jedoch bei der in Deutschland beobachteten speziellen Situation der ärztlichen Versorgung, der Dokumentation und des Datenschutzes die Durchführung von Validierungsstudien zur lebenslangen Arzneimittelanamnese am Standard der ärztlich dokumentierten Verordnung nur dann empfohlen werden, wenn eine sehr bedeutende Fragestellung vorliegt. Für eine routinemäßige Validierung ist die deutsche Situation ungeeignet. Die Validierung wird immer nur für lückenhafte Zeiträume möglich und mit hohen Kosten verbunden sein.

7 DANKSAGUNG

All jenen, die durch ihre Unterstützung am Gelingen dieser Arbeit teilhatten, möchte ich ganz herzlich danken. Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle:

Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Werner Hopfenmüller für die Überlassung des Themas und für die wissenschaftliche Beratung und Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Lothar Heinemann, Direktor des Zentrums für Epidemiologie und Gesundheitsforschung, Berlin, für seine Kooperation, die mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht hat, sowie für die wertvolle Hilfe und Motivation beim Erstellen dieser Arbeit.

Den Mitarbeitern des Zentrums für Epidemiologie und Gesundheitsforschung, Berlin, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben, insbesondere Frau Dr. Möhner.

Frau Lisa Gravens-Müller für die konstruktiven statistischen Informationen.

Frau Dr. med. Ursula Kühne und Frau Erika Luttmann für das Korrekturlesen.

Frau Antje Hamann-Thölken für die wichtigen Diskussionen.

Herrn Dr. med. Markus Schilli für die wertvollen Diskussionen, konstruktiven Hinweise und die stete Hilfsbereitschaft sowie die unermüdliche Motivation beim Erstellen dieser Arbeit.

Meinem Mann Alexander Luttmann für den Rückhalt bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Meinem Vater Dr. med. Ulrich Hollmann.

Meiner Mutter Gundel Hollmann.

8 LEBENSLAUF

Persönliche Daten:

Name: Sabine Ulrike Luttmann, geb. Hollmann

Geburtsdatum/ -ort: 04.März 1966, Erlangen

Familienstand: verheiratet mit Alexander Luttmann, Diplomvolkswirt,
ein Sohn Jonas Luttmann, geboren am 28.02.1998

Schule, Ausbildung und Beruf:

1972 – 1976	Grundschule Mulsum
1976 – 1985	Gymnasium Bremervörde, Abschluß mit der Allgemeinen Hochschulreife
1985 – 1992	Studium der Humanmedizin an der FU Berlin; Abschluß im November 1992 mit dem 3.Staatsexamen
Sept.1993 – Febr.1995	Ärztin im Praktikum, Innere Medizin Städtisches Krankenhaus im Friedrichshain, Berlin
März 1995 – Jan. 1997	Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Arbeitskreis Epidemiologie, Schwerpunkt Pharmakoepidemiologie Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung
Feb.1997 – Dez. 1997	Freie Mitarbeiterin im Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung
Seit Jan. 1998	Freiberufliche Tätigkeit im Fachgebiet der Epidemiologie