

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

Die vorliegende Validierungsstudie ist Teil der „multizentrischen internationalen Lebertumor-Studie (MILTS)“, das heißt, sie wurde in diesem Rahmen geplant und durchgeführt. Eine ausführliche Beschreibung der Methoden des MILTS Projekts wurde bereits veröffentlicht (The MILTS Collaborative Study Team, 1996). Die Daten des MILTS Projektes wurden von November 1994 bis Juli 1996 erhoben. Die Erhebung der Daten erfolgte in 26 deutschen Zentren und sechs ausländischen Zentren. In der Regel waren dies spezielle Einrichtungen, zum großen Teil Universitätskliniken oder Krankenhäuser mit hepatologischen Schwerpunkt. Das Hauptziel des MILTS-Projektes war es, die mögliche Assoziation zwischen hepatozellulärem Karzinom (HCC) und der Einnahme oraler Kontrazeptiva zu untersuchen, unter besonderer Berücksichtigung spezieller Subtypen, wie zum Beispiel cyproteronacetat-haltiger Kontrazeptiva. Im Gegensatz zu früheren Studien über die Einnahme oraler Kontrazeptiva und Leberkrebs wurde besondere Aufmerksamkeit auf Hepatitis B und C als mögliche Confounder gelegt. Ein weiteres Ziel des MILTS-Projektes war es, die in den deutschen Zentren erhobenen Interviewdaten zur Nutzung oraler Kontrazeptiva anhand der Verschreibungsunterlagen der behandelnden Ärzte zu validieren. Dieser Teil des MILTS-Projektes ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

### **2.1 Fälle**

In jedem Zentrum wurden alle Frauen unter 65 Jahren mit der Diagnose hepatozelluläres Karzinom auf die Möglichkeit zum Einschluß in die Studie überprüft. Dabei sollte nach Möglichkeit die Diagnose durch eine Histologie gesichert sein. Zumindest sollte aber eine klinisch sehr wahrscheinliche Diagnose vorliegen. Im Studienzentrum erfolgte die Bewertung der Diagnosesicherheit nach einem festgelegtem Schema. Dabei wurden Fälle mit sicherer, wahrscheinlicher und möglicher Diagnose eines HCC bestimmt, oder als Krebserkrankung anderer Organzugehörigkeit identifiziert. Letzteres führte auf jeden Fall zum Ausschluß aus der Studie. Fälle mit zweifelhafter Histologie oder anderen widersprüchlichen Angaben wurden an einen Referenzpathologen weitergeleitet. Wann immer möglich, erfolgte durch diesen, in Rücksprache mit der Pathologie der einzelnen Zentren, eine Nachbegutachtung der histologischen Präparate.

Neben der prospektiven Rekrutierung für den Zeitraum von Juli 1994 bis Juli 1996 wurden durch Recherche im jeweiligen Krankenhausarchiv auch retrospektive Fälle identifiziert. Zulässig waren retrospektive Fälle mit einer Diagnose im Juli 1990 oder später. Früher diagnostizierte Fälle wurden nicht eingeschlossen.

## **2.2 Kontrollen**

Es wurden drei verschiedene Arten von Kontrollen ausgewählt, um bestimmte Fehlermöglichkeiten bewerten zu können. Für jeden Fall wurden in der Regel vier Kontrollen aus dem gleichen Einzugsgebiet des Krankenhauses, in dem der Fall gefunden wurde, rekrutiert. Die Kontrollen setzten sich aus zwei Krankenhauskontrollen A, mit einer Nicht-Tumor-Diagnose, einer Krankenhauskontrolle B, mit der Diagnose eines gutartigen oder bösartigen Tumors, und einer Bevölkerungskontrolle zusammen.

### **2.2.1 Krankenhauskontrollen**

Zulässig in dieser Gruppe waren Patientinnen, die in dem selben Krankenhaus wie die Patientinnen der Fallgruppe behandelt wurden. Die Rekrutierung der Kontrollen erfolgte dabei entsprechend der Fünfjahres-Altersgruppen der Fälle. Als Krankenhauskontrollen B galten Patientinnen mit der Diagnose eines gutartigen oder bösartigen Tumors. Patientinnen mit allen anderen Diagnosen, sofern nicht auf der Liste mit Ausschlußdiagnosen, galten als Krankenhauskontrollen A. Die detaillierte Aufstellung der Ausschlußkriterien kann im Studienprotokoll nachgelesen werden (The MILTS Collaborative Study Team, 1996).

### **2.2.2 Bevölkerungskontrollen**

Die Auswahl der Bevölkerungskontrollen erfolgte als Zufallsstichprobe aus den unter 65-jährigen Frauen des jeweiligen Einwohnermeldeamtsregisters. Die Größe der Stichprobe in der jeweiligen Fünfjahres-Alterklasse richtete sich dabei nach der erwarteten Altersverteilung der Fälle.

## **2.3 Dokumentationsbögen zur Erhebung der Daten**

Zum Beleg der Daten lagen insgesamt vier Dokumentationsbögen vor. Der Interviewfragebogen (Bogen I) als Hauptteil der Datenerfassung mußte für alle teilnehmenden Probandinnen

ausgefüllt werden und war Voraussetzung für den Einschluß in die Studie. Für alle Kontrollen erfolgte nach Einwilligung zur Teilnahme an der Studie die Datenerfassung im Rahmen eines persönlichen standardisierten Interviews durch speziell trainierte Interviewer. In gleicher Weise wurde für lebende Fälle mit hepatozellulärem Karzinom verfahren. War eine Patientin mit HCC inzwischen verstorben, wurde versucht, ein Interview mit einem Stellvertreter, in der Regel dem Ehepartner oder einem Familienangehörigen, durchzuführen. Es wurden Angaben zur allgemeinen Krankengeschichte als auch speziell zur gynäkologischen Anamnese abgefragt. Hinsichtlich der Nutzung oraler Kontrazeptiva wurde nach der Gesamtdauer der Nutzung, der Dauer der Nutzung einzelner Präparate sowie dem Zeitpunkt der letzten Einnahme gefragt. Zur Erleichterung der Erinnerung wurde vom Interviewer gemeinsam mit der Patientin ein Kalender ausgefüllt, in dem zunächst einschneidende Lebensereignisse, zum Beispiel Menarche und Geburt der Kinder, eingetragen wurden. Anschließend wurden anhand dieses Kalenders die Zeiten der Nutzung oraler Kontrazeptiva vermerkt. Zusätzlich wurde der Probandin ein Bilderatlas mit den auf dem deutschen Markt jemals erhältlichen oralen Kontrazeptiva zur Verfügung gestellt. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie waren 112 verschiedene orale Kontrazeptiva jemals auf dem deutschen Markt zugelassen beziehungsweise von den teilnehmenden Frauen verwendet worden. Weiterhin wurde auch die Nutzung anderer Hormonpräparate und die Nutzung von Medikamenten, die möglicherweise zur Entstehung eines HCC beitragen, und die berufliche Anamnese abgefragt.

In den Bögen II, III und IV wurden für Fälle und Krankenhauskontrollen zusätzlich die medizinischen und anamnestischen Daten aus der Krankenakte festgehalten. Dabei wurden die Bögen II und III nur für Fälle mit hepatozellulärem Karzinom sowie Bogen IV nur für Krankenhauskontrollen ausgefüllt. Für die Bevölkerungskontrollen wurde nur der Interviewbogen ausgefüllt.

Gelang es trotz aller Bemühungen nicht, direkten Kontakt mit der Leberkrebs-Patientin aufzunehmen oder einen Stellvertreter für das Interview ausfindig zu machen, konnte der entsprechende Fall nicht eingeschlossen werden. War die Patientin oder der Stellvertreter nicht zu einem persönlichen Interview bereit beziehungsweise war sie praktisch nicht erreichbar (zum Beispiel wohnhaft in Afrika, Asien oder ähnliches), wurde versucht, durch einen postalischen Kurzfragebogen die für die Studie elementaren Informationen zu erhalten.

Im MILTS-Koordinationszentrum wurde der zurückgesandte ausgefüllte Bogen dann in einen Interviewbogen übertragen. Bei der Auswertung wurden die unterschiedlichen Datenquellen des Interviewfragebogens speziell berücksichtigt.

#### **2.4. Methoden der Validierung**

Um die Angaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva, insbesondere der zur CPA-Familie gehörenden Präparate zu validieren, wurde in der Zeit von November 1994 bis November 1995 bei HCC-Fällen und Krankenhauskontrollen aus den deutschen Zentren eine zusätzliche Einwilligung zur Befragung aller behandelnden Ärzte, die ihnen jemals orale Kontrazeptiva verschrieben hatten, von der Patientin eingeholt. Bei den Bevölkerungskontrollen wurde die Entbindung vom Arztgeheimnis nicht erwünscht, um nicht die üblicherweise ohnehin sehr schlechte Response-Rate bei Zufallsstichproben noch weiter zu verschlechtern. Außerdem wurde kein Grund gesehen, warum sich die zu prüfende Verzerrung der Erinnerung von CPA zwischen Krankenhaus- und Populationskontrollen unterscheiden sollte. Voraussetzung für die Aufnahme in die Validierungsstudie war ein vollständiges persönliches oder Stellvertreter-Interview, bei welchem die Frage nach der Jemals-Nutzung oraler Kontrazeptiva bejaht wurde. Nach schriftlicher Einwilligung der Frau beziehungsweise des Stellvertreters für eine zusätzliche Befragung der behandelnden Ärzte wurden vom Interviewer vor Ort alle Ärzte mit Anschrift und Behandlungszeitraum notiert, welche der MILTS-Probandin jemals orale Kontrazeptiva verschrieben hatten. Bis zu vier Ärzte wurden von den Frauen angegeben. Nach dem Unterschreiben dieser sogenannten "erweiterten Einwilligung", die zusätzlich zur Einwilligung zur Teilnahme an MILTS erforderlich war und einer Entbindung vom Arztgeheimnis entsprach, erfolgte der gemeinsame Versand mit dem Interview an das MILTS Internationale Coordinating Centre, dem Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung in Berlin. Hier wurden die eintreffenden Interviews von Fällen und Krankenhauskontrollen auf Vorliegen und Vollständigkeit der erweiterten Einwilligung überprüft. Bei Unvollständigkeit oder Fehlen dieser Einwilligung erfolgte umgehend Rückmeldung an die entsprechenden Zentren und die Aufforderung, die fehlenden Angaben nachzuliefern. Vom MILTS Internationale Coordinating Centre erfolgte dann das Anschreiben an die Ärzte. Lag eine Arztadresse nur unvollständig oder falsch vor, wurde versucht, über Arztregister an die richtige Adresse zu gelangen. Falls ein Arzt inzwischen verstorben war, wurde versucht, den

Nachfolger ausfindig zu machen und dieser angeschrieben. Dem Anschreiben an die Ärzte wurde ein Fragebogen beigelegt, der Fragen nach der Behandlungszeit sowie Fragen zur allgemeinen und gynäkologischen Anamnese und zur Nutzung oraler Kontrazeptiva und anderer Steroidhormone enthielt. Ärzte, die den Fragebogen nicht zurückschickten, wurden bis zu dreimal telefonisch kontaktiert. Sofern von den angeschriebenen Ärzten auf weitere behandelnde Ärzte verwiesen wurde, erfolgte auch an diese ein Anschreiben.

Die Durchsicht der zurückgesandten Fragebögen erfolgte im MILTS Internationale Coordinating Centre. Für einige Patientinnen lagen Bögen von mehreren Ärzten vor, daher erfolgte die Übertragung und Zusammenfassung der Daten in einen Kodierbogen. Für diesen Bogen erfolgte dann die Dateneingabe in den Computer.

Für die Auswertung der Validierungsstudie wurden aus dem MILTS-Interview nur Daten aus Zeitabschnitten einbezogen, für die auch Angaben eines Arztes aus der Krankenakte vorlagen, das heißt, daß die Probandin während des betreffenden Zeitraumes bei dem Arzt in Behandlung gewesen sein mußte. Ein Teil der Ärzte machte im Verlauf des Fragebogens Zeitangaben zur Nutzung oraler Kontrazeptiva, die außerhalb des Behandlungszeitraumes des Arztes lagen. Da es sich somit nicht um „echte“ Verschreibungsdaten des Arztes handelte, sondern um Angaben, die der Arzt bei der Anamneseerhebung von der Patientin eruiert hat, wurden diese als „anamnestische Angaben“ bezeichneten Daten in einer getrennten Auswertung berücksichtigt. Schließlich sind auch diese Angaben, wie auch die Daten im Interview, von der Patientin aus der Erinnerung heraus wiedergegeben worden.

#### **2.4.1 Anamnestische Angaben**

In einer zusätzlichen Auswertung wurde die Übereinstimmung von Interview und Krankenakte hinsichtlich oraler Kontrazeptiva für Teilnehmerinnen bestimmt, deren Ärzte sowohl Angaben zur Verschreibung dieser Medikamente während der Behandlung als auch für den Zeitraum vor der Behandlung gemacht hatten. Diese Angaben zur Nutzung von Antikonzeptiva, die vor dem Beginn der Behandlung durch den entsprechenden Arzt lagen, werden hier als anamnestische Angaben bezeichnet.

### **2.4.2 Niemals-Nutzer oraler Kontrazeptiva**

In drei ausgewählten Zentren (Berlin, Hamburg und Köln) wurde stichprobenartig auch die Niemals-Nutzung oraler Kontrazeptiva validiert. Die Interviewer wurden gebeten, auch von Frauen, die niemals orale Kontrazeptiva genutzt hatten, eine erweiterte Einwilligung zur Befragung der Ärzte einzuholen. Das Vorgehen und die Bearbeitung erfolgte analog zu den Probandinnen mit Jemals-Nutzung oraler Kontrazeptiva.

## **2.5 Auswertung**

Die erhobenen Daten aus dem Interview und aus der Krankenakte wurden für die entsprechenden Zeitabschnitte hinsichtlich der Jemals-Nutzung und der Dauer der Nutzung für orale Kontrazeptiva insgesamt sowie für die Nutzung von CPA-haltigen und verwandten oralen Kontrazeptiva miteinander verglichen. Zusätzlich wurde die Übereinstimmung hinsichtlich der genutzten Marken oraler Kontrazeptiva überprüft. Die Auswertung erfolgte mit der Software SPSS (Brosius 1988) für Windows.

### **2.5.1 Statistik**

Der Vergleich der Mittelwerte des Alters bei Teilnehmern und Nichtteilnehmern an der Validierungsstudie erfolgte mit dem Mann-Whitney U Test, da die erhobenen Merkmale überwiegend nicht normalverteilt waren. Die nominalverteilten Daten wurden bei den Teilnehmern und Nichtteilnehmern mittels des Chi-Square-Tests miteinander verglichen. Wenn die erwarteten Häufigkeiten in mindestens einer Zellen unter 5 lagen, wurde zum Vergleich der exakte Test nach Fisher herangezogen.

Die Übereinstimmung zwischen Interview und Krankenakte innerhalb der Teilnehmer wurde für die nominalverteilten Variablen mit der Kappa Statistik nach Cohen berechnet, da diese den Anteil an Übereinstimmung beschreibt, der über dem allein durch Zufall erwarteten Wert liegt (Fleiss, 1982). Die Werte für die Kappa Statistik können zwischen  $-1$  und  $1$  liegen. Ein Wert von  $0$  bedeutet dabei, daß eine mögliche Übereinstimmung nur zufallsbedingt vorkommt. Ein Wert von  $1$  bedeutet vollkommene Übereinstimmung. Negative Werte zeigen eine inverse Beziehung an. Zur Orientierung wurde auch die prozentuale Übereinstimmung für die jeweiligen Variable angegeben.

Um die Konsistenz der Daten aus Interview und Krankenakte für die kontinuierlichen Variablen zu ermitteln, wurde die Approximation des Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) nach Lin (Lin, 1989) berechnet. Der ICC kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Ein Wert von 0 bedeutet keine Übereinstimmung, ein Wert von 1 dagegen vollständige Übereinstimmung. Entsprechend bedeutet auch hier ein Wert von -1 eine inverse Beziehung. Da die Angaben zur Dauer der Nutzung oraler Kontrazeptiva für die Auswertung ohne die anamnestischen Angaben nicht normalverteilt waren, wurden die Werte durch Ziehen der Quadratwurzel transformiert und somit der Normalverteilungskurve angeglichen.

Zusätzlich wurde für die kontinuierlichen Variablen auch der Pearson Korrelationskoeffizient ( $r$ ) beziehungsweise der Spearman Korrelationskoeffizient ( $R$ ) für die nicht normalverteilten kontinuierlichen Variablen berechnet. Der Pearson Korrelationskoeffizient beschreibt den Grad des linearen Zusammenhanges zwischen zwei Variablen. Der Spearman Korrelationskoeffizient erfaßt darüber hinaus auch nicht lineare monotone Zusammenhänge. Beide Korrelationskoeffizienten können Werte von -1 bis +1 annehmen. Ergibt sich ein Wert von 0, bezeichnet man den Zusammenhang der Variablen als unkorreliert. Werte über 0 bezeichnet man als positiv korreliert. Entsprechend zeigen Werte, die kleiner als 0 sind, einen umgekehrten Zusammenhang zwischen den Variablen beziehungsweise eine negative Korrelation.

Außerdem erfolgte die Berechnung der prozentualen Übereinstimmung nach Einteilung der Dauer der Nutzung oraler Kontrazeptiva in fünf verschiedene Kategorien, um eine Vergleichsmöglichkeit mit anderen Studien zu haben.