

Ulrike Bussas
Dr. med.

Teilnahmeverhalten in Follow-up und Rekrutierung und erhobene Krebsprävalenzen in der „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“ Heidelberg

Geboren am 21.03.1967 in Mainz
Reifeprüfung am 05.06.1986 in Mainz
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1987/88 bis WS 1993/94
Physikum am 18.09.1989 an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Klinisches Studium in Mainz
Praktisches Jahr in Ludwigshafen, Städtisches Klinikum
Staatsexamen am 05.05.1994 an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. sc.hum. Nikolaus Becker

Die in epidemiologischen Studien angegebenen Teilnahmeraten beruhen auf zum Teil unterschiedlichen Definitionen von tatsächlichen Teilnehmern und Nichtteilnehmern, wofür in dieser Arbeit zwei Beispiele gegeben wurden. Nicht immer ist eindeutig nachzuvollziehen, wie eine angegebene Teilnahme- oder Responserate entstanden ist. Teilnahmeraten sollten daher nur als Orientierungswerte angesehen werden.

Die in der Rekrutierung erreichte Teilnahmerate von etwa 38% fällt im Vergleich zu anderen nationalen und internationalen Kohortenstudien eher niedrig aus. Daher ist davon auszugehen, daß die Heidelberger Kohorte, wie auch die des Zentrums Potsdam, eine selektierte Population darstellt. Die festgestellte signifikant unterschiedliche Verteilung der Teilnehmer und Nichtteilnehmer bezüglich Geschlecht und Alter weist z.B. darauf hin.

Bei der Analyse der Datenbank der Ausfallgründe in der Rekrutierung erwies sich das gewählte Instrument des Antwortkatalogs als adäquat. Es wurde auch deutlich, daß bei zu großzügigen initialen Definitionen eines Ausfallgrundes wertvolle Informationen über Nichtteilnehmer verloren gehen können. Bei der vorgefundenen Größe der Datenbank war es im Nachhinein nicht mehr möglich, versäumte Unterscheidungen bezüglich mancher Ausfallgründe nachzuholen. Daher konnten einige Fragen, die bei der Betrachtung der Ausfallgründe entstanden, nicht beantwortet werden, wie z.B. welche Personen der passiven Ausfälle tatsächlich niemals mehr im Nachfaßprozeß angerufen worden oder welche dieser Personen doch noch erreicht worden waren.

Die vorgefundenen Ausfallgründe ähnelten sowohl im Follow-up als auch in der Basiserhebung der Studie in Art und Häufigkeit den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen. Auffällig war der hohe Anteil passiver Ausfälle in der Rekrutierung (über 30%), der auf einen unzureichenden Nachfassmechanismus in dieser Phase hinzuweisen schien. Aus der ersten Nachbefragung ist hervorzuheben, daß die meisten Nichtteilnehmer mit über 34% keinen konkreten Grund hatten angeben wollen. In der Rekrutierung fanden sich nur geringe Unterschiede in den Äußerungen nach Männern und Frauen getrennt betrachtet. Männer hatten häufiger als Frauen angegeben, keine Zeit für die Studie zu haben. Im Follow-up bestanden deutlichere Unterschiede zwischen den Antworten der Geschlechter, jedoch waren die betrachteten Fallzahlen auch wesentlich

geringer. Männer gaben deutlich häufiger an, kein Interesse an der Studie zu haben oder erkrankt zu sein. Frauen hatten nun eher den Zeitfaktor als Ausfallgrund angegeben bzw. häufiger Probleme mit der Studie an sich geäußert. Diese Gründe, wie auch die Beobachtung, daß mehr Frauen an EPIC teilnehmen als Männer, scheinen darauf hinzuweisen, daß eine bessere Motivation, eventuell aufgrund des stärkeren Bezugs zu der Exposition Ernährung, zu einer höheren Beteiligung von Frauen geführt hat und auch in Zukunft führen könnte.

Für die Interpretation dieser Ergebnisse ist zu bedenken, daß jeweils nur der am Telefon erstgenannte Ausfallgrund verschlüsselt wurde. Die Aussagekraft der Gründe ist aufgrund ihrer Subjektivität und Erhebungsweise für eine Beantwortung der Frage der Selektion in beiden betrachteten Phasen der Studie sehr eingeschränkt.

Die Untersuchung der Einflußfaktoren einer Nichtteilnahme in der ersten Nachbeobachtung von EPIC Heidelberg hat Hinweise erbracht, daß sich die Nichtteilnehmer und Verweigerer des ersten Follow-up von den Teilnehmern hinsichtlich bestimmter Expositionsfaktoren und auch des Endpunktes Krebs unterscheiden könnten. So war eine Krebskrankheit in der Vorgeschichte signifikant häufiger von den Totalausfällen genannt worden. Bezüglich des Lebensstils gab es weniger Hinweise auf einen Unterschied zu den Teilnehmern. Am bedeutendsten war die Feststellung, daß Totalausfälle signifikant häufiger eine gegenwärtige Erwerbstätigkeit in der Rekrutierung angegeben hatten sowie einen höheren Body-Mass-Index (BMI) aufwiesen. Für die Verweigerer des ersten Follow-up konnte mit den gewählten Methoden kein Unterschied bezüglich einer vorbestehenden Krebskrankheit nachgewiesen werden. Die Untersuchung der Lebensstilfaktoren wies jedoch darauf hin, daß sich diese Gruppe von den Teilnehmern des Follow-up deutlicher unterscheiden könnte als die Nichtteilnehmer. Unter den Verweigerern für diesmal waren signifikant mehr Personen, die in der Rekrutierung der Studie angegeben hatten gegenwärtig zu rauchen. Auch sie wiesen einen höheren BMI als die Teilnehmer auf. Zusätzlich hatten sie eine geringere Schulbildung und einfachere Ausbildungsabschlüsse berichtet. Ihre Lebens- und Gesundheitszufriedenheit hatten beide Nichtteilnehmergruppen signifikant schlechter eingeschätzt als die Teilnehmer.

Diese Ergebnisse unterstreichen, daß im Verlauf des Follow-up weiterhin darauf geachtet werden muß, die gesamte Kohorte EPIC Heidelberg in Beobachtung zu halten. Dies ist im ersten Follow-up der Studie mit einer Teilnehmerate von über 93%, die dem internationalen Vergleich standhalten kann, bisher erfolgreich angegangen worden. Ebenso zeigen sie die Notwendigkeit, im geplanten zweiten Follow-up der Gruppe der "Pausierer" von der Studie besondere Aufmerksamkeit zukommen zu lassen. Es sollte versucht werden, diese Personen nicht aus der Kohorte zu verlieren. Ein systematischer Ausfall von Probanden aus der Studie, die eine inzidente Krebskrankheit aufweisen oder auch einen risikobehafteteren Lebensstil verkörpern könnten, könnte eine Unterschätzung der Assoziation von Ernährung und Krebsentstehung zur Folge haben.

Die für EPIC Heidelberg beobachteten Krebsprävalenzen scheinen auf den ersten Blick in ihren Häufigkeiten nicht in allen Fällen nachvollziehbar. Insbesondere für das männliche Geschlecht weichen die genannten Lokalisationen von den erwarteten ab. Der Vergleich der Prävalenzen mit den Angaben des Saarlands hat ebenfalls gezeigt, daß verschiedene Lokalisationen unerwartet häufig beobachtet wurden. Für das weibliche Geschlecht waren dies die Lokalisationen Brust, Gebärmutterhals und das maligne Melanom der Haut. Das maligne Melanom stellte für das männliche Geschlecht die häufigste Einzellokalisation dar und wurde ebenfalls signifikant häufiger als in der Vergleichspopulation berichtet. Daneben waren die

Lokalisationen Hoden, Dickdarm und Weichteiltumoren signifikant häufiger bei Männern genannt worden. Die Diskussion erbrachte keine schlüssige Klärung der Ursachen. Am wahrscheinlichsten scheint zu sein, daß eine beträchtliche Anzahl der Tumoren einfach als Malignom überberichtet oder -klassifiziert wurde, bzw. daß eine selektive Teilnahme an der Studie die gefundenen Erhöhungen verursacht haben könnte. Eine Selbstselektion dieser Art ist nicht unbekannt und würde auch für die Variable Krebskrankheit die Beobachtung bestätigen, daß EPIC Heidelberg eine hinsichtlich verschiedener Lebensstilparameter und anderer Faktoren selektierte Kohorte darstellt (s.o.).

Die Betrachtung der Verifizierungsdatenbank von EPIC ergab, daß ein hoher Prozentsatz (über 88%) der bis zu diesem Zeitpunkt überprüften Selbstangaben der Probanden zu Tumoren bestätigt werden konnte. Dieses gute Ergebnis ist vermutlich aufgrund der bisher überprüften Lokalisationen "weibliche Brustdrüse" und "Dickdarm" entstanden, die auch in anderen Untersuchungen sehr hohe bis mittlere Bestätigungsraten zeigten. In Zukunft ist vermutlich mit einer Abnahme dieses Wertes zu rechnen.

Die Überprüfung der ersten 144 Todesbescheinigungen in EPIC hat die Bedeutung dieses Instrumentes für eine vollständige Erfassung der Endpunkte der Studie unterstrichen. 46% der auf den Bescheinigungen vermerkten Krebsdiagnosen waren zu diesem Zeitpunkt nicht in der Tumordatenbank von EPIC zu finden. Zu klären bleibt z.B., ob diese Fälle prävalent oder inzident waren.

Die Methode der Verifizierung aller Krebsdiagnosen stellt einen wichtigen Beitrag zur Schaffung höchstmöglich valider Daten dar. Das in Heidelberg gewählte Prozedere des aktiven Follow-up scheint dabei in seiner jetzigen Form auch für die Zukunft praktikabel und erweiterbar, z.B. im Hinblick auf die schon begonnene Zusammenarbeit mit dem Krebsregister Baden-Württemberg. In diesem Zusammenhang hat sich die Methode, Krebskrankheiten über einen zu Hause zu bearbeitenden Fragebogen abzufragen, ebenfalls bewährt.

Es ist zu wünschen, daß die Erfahrungen und Ergebnisse des ersten Follow-up in EPIC Heidelberg für die weiteren Nachbeobachtungen der Studie genutzt werden können.