

Aus dem

Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Medizinischen
Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. Johannes Haerting)

**Quantifizierung qualitativer Menstruationstagebücher mittels gemischter linearer
Modelle unter Berücksichtigung der Blutungsintensität und weiterer Parameter**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor rerum medicarum (Dr. rer. medic.) für das Fachgebiet

Medizinische Biometrie

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ulrike Schumacher

geboren am 20. Februar 1967 in Berlin

Betreuer:

PD Dr. Andreas Wienke

Gutachter/Gutachterin:

Prof. Dr. med Thomas Römer

PD Dr. med Jan Endrikat

Datum der Verteidigung:

30. November 2011

Referat

Das Muster vaginaler Blutungen ist ein wichtiges Kriterium für die gynäkologische Untersuchung von Patientinnen und bei der Beurteilung von Kontrazeptiva und Hormonersatzpräparaten. Veränderungen des Musters und dysfunktionale Blutungen können ein Anzeichen für Erkrankungen sein und schränken häufig die Lebensqualität der Betroffenen ein.

Die Erfassung des Blutungsmusters erfolgt üblicher Weise mittels eines Tagebuchs, in dem die Intensität der Blutung (Spotting, leicht, normal, stark) notiert wird. Um die Menge des verlorenen Blutes zu bestimmen, wird die Alkalin-Hämatin-Methode verwendet. Dabei spiegeln die Tagebuchinformationen die subjektive Sicht der Patientin wieder und ermöglichen keine Abschätzung der Blutmenge und kaum einen Vergleich von verschiedenen Episoden. Die Alkalin-Hämatin-Methode ist aufwändig und für die Frauen unangenehm, vernachlässigt alles außerhalb der gemessenen sanitären Hilfsmittel verlorene Blut (Dusche, WC) und unterschätzt damit den Blutverlust.

Die vorliegende Arbeit modelliert die Blutungsintensitäten mit Hilfe der Alkalin-Hämatin-Messung und ermöglicht so eine Schätzung des vaginalen Blutverlusts anhand des Tagebuchs. Verwendet werden Daten aus Studien mit Patientinnen mit dysfunktionalen vaginalen Blutungen. Dabei gehen neben der Blutungsintensität hämatologische Parameter der Patientin, ihr Alter sowie weitere aus dem Tagebuch gewonnene Informationen ein. Im Vergleich verschiedener Modelle erweist sich ein Modell mit Berücksichtigung von • Blutungsintensität, • Hämoglobin, • Ferritin, • Anzahl der Tage mit starker Blutung, • Vorhandensein von Tagen mit normaler Blutung, • Vorhandensein von Tagen mit leichter Blutung, • Vorhandensein von Tagen mit Spotting als aussagekräftig und praktikabel.

In der Arbeit werden Schätzer angegeben, die anhand einer weiteren Studie zur Therapierung von Menorrhagie validiert werden. So wurde festgestellt, dass die Rolle des menstrualen Blutverlusts für die Einschätzung des Therapieerfolgs durch Prüfarzt und Patientin durch den geschätzten Blutverlust genauso gut widergespiegelt wird wie durch den gemessenen Blutverlust. Gegenüber der üblichen Einstufung von Blutungsepisoden als exzessiv (> 80 ml Blutverlust) zeigen die Schätzwerte eine Sensitivität von 87 % und eine Spezifität von 70 % im Vergleich zur Einstufung mittels gemessenem Blutverlust.

Schumacher, Ulrike: Quantifizierung qualitativer Menstruationstagebücher mittels gemischter linearer Modelle unter Berücksichtigung der Blutungsintensität und weiterer Parameter
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2011

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Zielstellung	4
3.	Material und Methodik	5
3.1	Erfassungsmethoden	5
3.1.1	Blutungstagebuch: Blutungsintensität (BI) und Blutungskategorie (BK)	5
3.1.2	Alkalin-Hämatin-Methode: Messung des menstrualen Blutverlustvolumens (MBLV)	8
3.1.3	Laborparameter: Hämoglobin, Hämatokrit und Ferritin	8
3.1.4	Alter	10
3.1.5	Clinical Global Impression Score (CGI): Subjektive Einschätzung durch Prüfarzt und Patientin	10
3.1.6	Software	11
3.2	Beschreibung der Studien	11
3.2.1	Studien 1 und 2	11
3.2.2	Studie 3	13
3.2.3	Studie 4	14
3.2.4	Studie 5	16
3.3	Datenaufbereitung	17
3.4	Ermittlung von Schätzwerten für den Blutverlust, der den einzelnen Intensitäten der Tagebucheinträge entspricht	19
3.5	Validierung der Schätzwerte	23
3.5.1	Reproduzierbarkeit und Voraussagegenauigkeit	24
3.5.2	Aussagekraft	24
4.	Modellbildung und Schätzwerte	25
4.1	Deskriptive Analyse	25
4.2	Modellwahl für die Blutungsintensitäten	27
4.2.1	Modellierungsschritt 1: Ausgangsmodell	27
4.2.2	Modellierungsschritt 2: Hämatologische Parameter	28

4.2.3	Modellierungsschritt 3: Weitere Blutungscharakteristika aus dem Tagebuch	30
4.2.4	Modellierungsschritt 4: Alter der Patientin	36
4.2.5	Modellierungsschritt 5: Abschließende Überlegungen	37
4.3	Schätzwerte für die Blutungsintensitäten	39
4.4	Modellwahl für die Blutungskategorien	43
4.5	Schätzwerte für die Blutungskategorien	44
4.6	Vergleich des gemessenen und des geschätzten MBLV bezüglich des subjektiven Therapieerfolges (CGI)	47
5.	Ergebnisse	48
5.1	Studie 3: Anwendung der gewonnenen Ergebnisse auf eine unabhängige Studie	48
5.1.1	Schätzwerte	48
5.1.2	Vergleich des gemessenen und des geschätzten MBLV bezüglich des subjektiven Therapieerfolges (CGI)	52
5.1.3	Sensitivität und Spezifität des geschätzten MBLV bezüglich der Einstufung einer Blutungsepisode als „exzessiv“ mittels gemessenem MBLV	53
5.2	Studien 4 und 5: Schätzwerte aus BK	54
6.	Diskussion	55
7.	Zusammenfassung	60
8.	Literatur	61
9.	Tabellenanhang	64
10.	Thesen	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Beispiel für ein Blutungstagebuch mit Intensität, wie es in den Studien 1, 2 und 3 benutzt wurde	6
Abbildung 2 Beispiel für ein Blutungstagebuch mit Kategorien, einzutragen als „B“ (Blutung) oder „S“ (Spotting), wie es in den Studien 4 und 5 benutzt wurde	7
Abbildung 3 Global Improvement Item des CGI in deutscher Übersetzung	10
Abbildung 4 Studien 1 & 2: Häufigkeitsdiagramm für MBLV nach BI	26
Abbildung 5 Studien 1 & 2: Häufigkeitsdiagramm für $\ln(\text{MBLV}+1)$ nach BI	26
Abbildung 6 Studie 3: Bland-Altman Plot für $\ln(\text{MBLV}+1)$ nach BI	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Definitionen der Blutungsintensitäten (BI)	5
Tabelle 2 Definitionen der Blutungskategorien (BK)	6
Tabelle 3 Beschreibung der Blutungskategorien auf der Grundlage der Blutungsintensität	7
Tabelle 4 Studien 1 - 5: Deskriptive Statistik: Ferritin	9
Tabelle 5 Studien 1 & 2: Deskriptive Statistik: MBLV gruppiert nach BI	25
Tabelle 6 Studien 1 & 2: Deskriptive Statistik: $\ln(\text{MBLV}+1)$ gruppiert nach BI	25
Tabelle 7 Modellierungsschritt 1: Grundmodell	28
Tabelle 8 Modellierungsschritt 2: BIC Werte der Modelle mit Blutparametern und deren WW mit der BI	30
Tabelle 9 Studien 1 & 2: Deskriptive Statistik: $\ln(\text{MBLV}+1)$ bei Patientinnen mit exzessivem Blutungsverhalten zu Baseline	31
Tabelle 10 Studien 1 & 2: Deskriptive Statistik: $\ln(\text{MBLV}+1)$ bei Patientinnen ohne exzessives Blutungsverhalten zu Baseline	31
Tabelle 11 Modellierungsschritt 4: BIC Werte des Modells mit Hämatologieparametern und Tagebuchparametern mit und ohne Alter	36
Tabelle 12 Modellierungsschritt 5: Finale Modelle	38
Tabelle 13 Studien 1 & 2: Deskriptive Statistik MBLV geschätzt, gruppiert nach BI	42
Tabelle 14 Studien 1 & 2: Deskriptive Statistik MBLV geschätzt, gruppiert nach BK	46
Tabelle 15 Studien 1 & 2: Häufigkeitsanalyse: CGI	47

Tabelle 16 Studien 1 & 2: Vergleich verschiedener Blutungsparameter mit dem CGI	47
Tabelle 17 Studie 3: Deskriptive Statistik: MBLV gruppiert nach BI, gemessene Werte und Schätzwerte nach Modell M4 und M4.1	49
Tabelle 18 Studie 3: Deskriptive Statistik: MBLV gruppiert nach BI, Schätzwerte nach den Modellen M4.2 und M4.3	50
Tabelle 19 Studie 3: Deskriptive Statistik: MBLV gruppiert nach BI, Schätzwerte nach den Modellen M4.4 und M4.5	51
Tabelle 20 Studie 3: Häufigkeitsanalyse: CGI	52
Tabelle 21 Studie 3: Vergleich verschiedener Blutungsparameter mit dem CGI	53
Tabelle 22 Studie 3: Vergleich der Einstufung von Blutungsepisoden als exzessiv nach gemessenem und geschätztem MBLV	53
Tabelle 23 Studien 4 und 5: Deskriptive Statistik: MBLV Episodensumme, gemessene Werte und Schätzwerte nach Modell MK1.1 und MK2.1	54
Tabelle 24 Modellierungsschritt 3: Anzahl der Blutungstage / Indikator der BI: Vergleich verschiedener Bezugspunkte	64
Tabelle 25 Die Schätzer für die Modellierung der BI, mit Standardfehlern	68
Tabelle 26 Modellierung für BK: Hämatologische Parameter	73
Tabelle 27 Modellierung für BK: Tagebuchparameter	74
Tabelle 28 Die Schätzer für die Modellierung der BK, mit Standardfehlern	75

Symbole und Abkürzungen

#	Anzahl, bezogen auf einen bestimmten Zeitraum die Anzahl von Tagen mit der angegebenen BI
$\exists$	Indikator, bezogen auf einen bestimmten Zeitraum das Vorhandensein von Tagen mit der angegebenen BI
BI	Blutungsintensität (Spotting, leicht, normal, stark)
BIC	Bayessches Informationskriterium
BK	Blutungskategorie (Spotting, Blutung)
Fe	Serum-Ferritin
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
MBLV	menstruales Blutverlustvolumen
Max	Maximum
Min	Minimum
LCL	Unteres Konfidenzlimit (Lower Confidence Limit)
LMM	gemischtes lineares Modell (Linear Mixed Model)
MW	Mittelwert
Q1	erstes Quartil, 25 % Perzentile
Q3	drittes Quartil, 75 % Perzentile
(S)(LNS)	Kategorisierung der BI durch Gruppenbildung in (Spotting) und (leicht, normal oder stark)
(SL)(NS)	Kategorisierung der BI durch Gruppenbildung in (Spotting oder leicht) und (normal oder stark)
Std	Standardabweichung
UCL	Oberes Konfidenzlimit (Upper Confidence Limit)
WW	Wechselwirkung

1. Einleitung

Das Muster vaginaler Blutungen¹ ist ein wichtiges Kriterium sowohl für die gynäkologische Untersuchung von Patientinnen als auch bei der Beurteilung von Präparaten zur hormonellen Kontrazeption und Hormonersatztherapie (Bachmann und Korner, 2007; 2009). Das natürliche Blutungsmuster fertiler Frauen ist durch das zyklische Auftreten von Blutungsperioden von einigen Tagen im Abstand von etwa 28 Tagen gekennzeichnet. Durch individuelle Gegebenheiten, Krankheiten oder die Verwendung hormonhaltiger Präparate kann sich dieses Muster verändern. Dabei schränken besonders unregelmäßige Blutungen und Blutungen großer Intensität erheblich die Lebensqualität der Betroffenen ein. Darüber hinaus können sie – wie auch auffällig seltene oder schwache Blutungen – ein Anzeichen einer Erkrankung sein. Bei besonders starken Blutungen mit einem Blutverlust von über 80 ml pro Episode ist die Häufigkeit von Anämie deutlich erhöht (Hallberg et al., 1966).

Im Allgemeinen werden von den Patientinnen und Probandinnen Blutungstagebücher geführt, in denen sie tageweise die Blutungsintensität notieren. Dabei steht das subjektive Empfinden der Patientin im Vordergrund. Diese Tagebücher liefern der Frau und dem behandelnden Arzt einen guten Überblick über den Zyklusverlauf. Sie liefern jedoch nur eine eingeschränkte Aussage über den tatsächlichen Blutverlust und lassen sich darüber hinaus nur schwer vergleichen und in Studien zu auswertbarem Material summieren. In den letzten Jahren wurden dabei große Fortschritte hinsichtlich einer standardisierten Auswertung erzielt. 1986 veröffentlichte Belsey für die WHO grundlegende Prinzipien zur Erfassung und Auswertung von vaginalen Blutungen in Tagebüchern (Belsey et al., 1986). Ziel dieser Empfehlung war es, das Blutungsverhalten unter Anwendung verschiedener empfängnisverhütender Methoden wie Intrauterinspiralen, oraler Kontrazeptiva, Implantate und Dreimonatsspritzen vergleichbarer zu machen. Die Vergleichbarkeit ist trotzdem begrenzt, da die Erwartungen an die verschiedenen Methoden unterschiedlich sind: während orale Kontrazeptiva eine sehr stabile Zykluslänge induzieren sollen, bleibt die Zykluslänge unter den anderen Methoden ähnlich dem natürlichen Zyklus variabler. Außerdem stellten Archer und Pickar 2002 fest, dass die Vergleichbarkeit tagebuchbasierter Blutungsdaten nur

¹ Im Folgenden wird häufig verkürzend von ‚Blutung‘ gesprochen. Damit ist in dieser Arbeit stets vaginale Blutung gemeint. Im Zusammenhang einzelner Studien wird auch der Begriff ‚uterine Blutung‘ verwendet. Auch der Begriff „menstrueller Blutverlust“, wie er beispielsweise in der Beschreibung der Alkalin-Hämatin Methode benutzt wird, schließt alle vaginalen Blutungen ein. In dieser Arbeit wird nicht zwischen Menstruation und anderen vaginalen Blutungen unterschieden.

eingeschränkt möglich ist, da die Definitionen der einzelnen Kategorien bei verschiedenen Autoren voneinander abweichen (Archer und Pickar, 2002). Gerlinger entwickelte 2005 methodische Leitlinien zur Beurteilung von Blutungsmustern insbesondere für Zulassung und Verschreibung von Kontrazeptiva und Hormonersatztherapiepräparaten (Gerlinger, 2005; Gerlinger et al., 2007). Dabei unterscheidet er in Anlehnung an die WHO (Belsey et al., 1986) Tage ohne Blutung, Tage mit Spotting und Tage mit Blutung. Er empfiehlt die Berechnung von folgenden, statistisch auswertbaren Indizes über einen Referenzzeitraum von 90 Tagen:

- Anzahl der Blutungstage mit Spotting und/oder Blutung
- Anzahl der Blutungstage mit nur Spotting
- Anzahl der Blutungstage mit nur Blutung
- Anzahl der Blutungsepisoden mit Spotting und/oder Blutung
- arithmetisches Mittel, Maximum und Spannweite der Länge der Blutungsepisoden mit Spotting und/oder Blutung
- Anzahl der Blutungsepisoden mit nur Spotting
- arithmetisches Mittel, Maximum und Spannweite der Länge der Blutungsepisoden mit nur Spotting

(Eine Episode ist ein Intervall aus Tagen mit Blutung und/oder Spotting begrenzt durch mindestens zwei blutungsfreie Tage). Darüber hinaus empfiehlt er für die Untersuchung zyklischer Präparate die Unterscheidung in Entzugsblutung und Zwischenblutung.

Doch noch immer ist es schwierig, zwei einzelne Episoden zu vergleichen, da eine Quantifizierung der einzelnen Blutungsintensitäten nicht möglich ist und sie daher nur in eine Rangordnung, nicht jedoch in ein Verhältnis gesetzt werden können.

Bei der Behandlung von Blutungsproblemen wird eine objektive Messung des tatsächlichen menstrualen Blutverlustes (MBLV) notwendig. Dabei wird häufig die Alkalin-Hämatin-Methode nach Hallberg und Nilsson (Hallberg und Nilsson, 1964) verwendet. Die Frauen sammeln und datieren alle benutzten Binden und Tampons. Diese werden in ein Labor gesandt und dort wird der Blutanteil mit einer Natriumhydroxidlösung herausgelöst und dabei das Hämoglobin in alkalines Hämatin umgewandelt. Letzteres wird spektrophotometrisch bestimmt. Durch den Vergleich mit einer Blutprobe der Patientin sind sehr genaue Rückschlüsse auf die tatsächlich verlorene Blutmenge möglich. Diese Methode wurde in vielen Studien angewendet und kann – mit kleineren Variationen in der technischen Durchführung, z.B. (Newton et al., 1977; van Eijkeren et al., 1986) – als Standard zur Bestimmung des vaginalen Blutverlusts angesehen werden.

Die direkte Messung des Volumens bzw. der Gewichtszunahme durch Wiegen des sanitären Materials direkt nach Benutzung bzw. nach kurzer Aufbewahrung in versiegelten, einen Flüssigkeitsverlust verhindernden Behältnissen liefert zwar ebenfalls eine sehr exakte Einschätzung des Flüssigkeitsverlustes (Pendergrass et al., 1984; Reid, 2006). Nach Fraser (Fraser et al., 1985; Fraser et al., 2001) besteht die Menstruationsflüssigkeit jedoch nur zu 30 - 40 % aus Blut und variiert stark in ihren Anteilen. Damit ist der tatsächliche Blutverlust nur eingeschränkt über diese Methode quantifizierbar.

Eine weitere Methode ist die semi-quantitative Bestimmung des Blutverlustes mittels des optischen Vergleichs der benutzten Binden oder Tampons mit vorgegebenen Abbildungen (Pictorial Blood Loss Assessment Chart, PBAC), die von Higham entwickelt wurde (Higham et al., 1990), siehe auch (Janssen et al., 1995). Reid (Reid et al., 2000) zweifelt jedoch die Reproduzierbarkeit der Werte und den klinischen Wert des PBAC an. Eine Untersuchung eines ähnlichen Verfahrens wies auf eine relativ gute Korrelation zwischen mittels Piktogramm und mittels Alkalin-Hämatin-Methode ermittelten Werten hin, zeigte aber auch, dass die Menge des außerhalb der sanitären Hilfsmittel abgegebenen Blutes durchaus einen wesentlichen Beitrag zum Blutverlust der Frau und damit der Einstufung ihrer Blutung als exzessiv leistet (Wyatt et al., 2001).

Andere Kennwerte, wie die Anzahl der Blutungstage insgesamt oder die Anzahl der benutzten Binden bzw. Tampons, sind nur schlecht mit dem tatsächlichen Blutverlust korreliert (Haynes et al., 1977; Chimbira et al., 1980; Fraser et al., 1984). Die Anzahl der benutzten Binden und Tampons ist darüber hinaus stark vom sozio-ökonomischen Status und dem persönlichen Hygienebedürfnis der Frau abhängig.

Das Blutungstagebuch der Patientin, Standard für Studien mit Menstruationsanalysen, wird also, wenn genauere quantitative Aussagen nötig werden, in der Regel durch die Alkalin-Hämatin-Methode ergänzt.

Diese Methode ist jedoch nicht nur relativ teuer und im klinischen Alltag kaum verfügbar, sondern für die Patientin auch unangenehm, gelegentlich mit Geruchsproblemen behaftet und besonders „außer Haus“ aufwändig. Über hygienisch-gesundheitliche Probleme und die Verfügbarkeit hinaus, weisen Nevatte und Kollegen darauf hin, dass die Alkalin-Hämatin-Methode ursprünglich für Sanitärmaterial aus Baumwoll-Zellulose-Fasern entwickelt wurde und für die modernen sanitären Hilfsmittel mit ultraabsorbtionsfähigen Polymeren nicht validiert ist (Nevatte et al., 2008). Das Führen eines Blutungstagebuchs dagegen ist nicht nur vielen Frauen vertraut, sondern auch in nahezu allen Studien zu relevanten Problemstellungen zumindest als sekundäre Variable üblich. Daher drängt sich die Frage auf, ob nicht eine quantitative

Aussage über den Blutverlust während der Menstruation auch mit Hilfe der Tagebuchangaben und gegebenenfalls unterstützender Parameter wie Hämoglobin, Hämatokrit und/oder Ferritin aus Blutproben möglich ist. Eine solche Quantifizierung der ordinalen Blutungsintensitäten, wie sie im Tagebuch angegeben werden, würde auch die Vergleichbarkeit einzelner Episoden, über die nur Tagebuchaussagen vorliegen, deutlich verbessern. Erste Untersuchungen dazu wurden von Fraser durchgeführt (Fraser et al., 1984). Sie fanden in einer Untersuchung von 60 Frauen, die über Menorrhagie (verstärkte Regelblutung) klagten, einen mittleren Blutverlust an Tagen mit „Spotting“ von 2.5 ml, bei „leichter Blutung“ von 5.7 ml, für „moderate Blutung“ 16.1 ml und „sehr starke Blutung“ von 22.0 ml. Gleichzeitig stellten sie jedoch eine außerordentlich starke Variabilität der Werte fest, bis hin zur Widersprüchlichkeit bei der Einschätzung von aufeinander folgenden Tagen. Als einen Einflussfaktor identifizierten sie das Alter der Patientin, siehe auch (Hale et al., 2010). Für andere Faktoren, wie z.B. die Gesamtdauer der Blutung oder gleichzeitige Dysmenorrhoe (Menstruationsschmerz), konnte kein Einfluss nachgewiesen werden.

2. Zielstellung

In der vorliegenden Arbeit soll die Modellierung für die Beziehung zwischen Tagebucheinträgen und gemessenem MBLV verfeinert werden. Dazu wird das Modell von Fraser im Ansatz verbessert (logarithmische Transformation der Daten, Verwendung eines gemischten linearen Modells, Modellierung der patientenspezifischen Effekte als zufällig) und es werden weitere prognostische Faktoren auf ihren Einfluss untersucht und gegebenenfalls in das Modell einbezogen. Damit soll eine möglichst gute Schätzung des MBLV aus Tagebucheinträgen und anderen meist verfügbaren Parametern ermöglicht werden. Dies soll es erlauben, in zukünftigen Studien die aufwändige und für die Probandinnen unangenehme Alkalin-Hämatin-Methode zu vermeiden. Darüber hinaus soll diese Schätzung den direkten Vergleich verschiedener Tagebucheinträge ermöglichen. Das entwickelte Modell soll anhand von weiteren Studien getestet werden.

3. Material und Methodik

In der vorliegenden Arbeit werden zwei weit verbreitete Methoden der Blutungserfassung, die Angabe der Blutungsintensität (BI) in einem Blutungstagebuch und die Messung des menstrualen Blutverlusts (MBLV) mittels Alkalin-Hämatin-Methode, zueinander in Relation gesetzt. Unterstützend wird dabei auf die Hämoglobin-, Hämatokrit- und Ferritin- Werte sowie das Alter der Patientin zurückgegriffen. Im Folgenden sollen die einzelnen Erfassungsmethoden kurz beschrieben werden. Im anschließenden Abschnitt werden die verwendeten 5 klinischen Studien näher vorgestellt, die der Einfachheit halber als Studien 1 bis 5 bezeichnet werden. Diese Studien wurden im Rahmen der Arzneimittelforschung durch die Schering AG (heute Bayer) durchgeführt.

3.1 Erfassungsmethoden

3.1.1 Blutungstagebuch: Blutungsintensität (BI) und Blutungskategorie (BK)

In den hier verwendeten Studien wurden im Wesentlichen zwei Formen von Tagebüchern verwendet: In den Studien 1, 2 und 3 wurden die Patientinnen gebeten, Einträge über vaginale Blutungen in vier möglichen Intensitätsstufen zu machen. Die Definitionen der Intensitätsstufen sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1 Definitionen der Blutungsintensitäten (BI)

BI	Studien 1 und 2	Studie 3
(Nichts)	(Keine vaginale Blutung)	(Keine vaginale Blutung)
Spotting (Schmierblutung)	Weniger als die Patientin mit normaler Menstruation relativ zu ihrer Erfahrung verbindet, ohne Notwendigkeit eines sanitären Schutzes (außer Slipeinlagen)	Weniger als die Patientin mit normaler Menstruation relativ zu ihrer Erfahrung verbindet, ohne Notwendigkeit eines sanitären Schutzes (außer Slipeinlagen)
leichte Blutung	Weniger als die Patientin mit normaler Menstruation relativ zu ihrer Erfahrung verbindet, mit Notwendigkeit eines sanitären Schutzes	<i>Blutung</i> , weniger als die Patientin mit normaler Menstruation relativ zu ihrer Erfahrung verbindet, mit Notwendigkeit eines sanitären Schutzes

BI	Studien 1 und 2	Studie 3
normale Blutung	Wie normale Menstruation relativ zur Erfahrung der Patientin	<i>Blutung</i> wie normale Menstruation relativ zur Erfahrung der Patientin
starke Blutung	Mehr als normale Menstruation relativ zur Erfahrung der Patientin	<i>Blutung</i> mehr als normale Menstruation relativ zur Erfahrung der Patientin

In den Studien 1 und 2 wurden elektronische Tagebücher verwendet, in Studie 3 Papierkalender. Ein Beispiel eines solchen Papierkalenders ist in Abbildung 1 zu sehen, der Aufbau eines elektronischen Kalenders orientiert sich an ersterem.

Februar 02/2004		Studien-Nr. _____		Patientinnen-Nr. _____		Patientinnen-Initialen / _____ Vorname/Nachname																								
Bitte kreuzen Sie an		S	M	D	M	D	F	S	S	M	D	M	D	F	S	S	M	D	M	D	F	S	S	M	D	M	D	F	S	S
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Beginn eines neuen Blisters		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Anzahl der eingenommenen Tabletten:		0	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
		1	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
		2	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Blutungen:																														
Keine		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Schmierblutung		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Leicht		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Normal		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Stark		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	

Abbildung 1 Beispiel für ein Blutungstagebuch mit Intensität, wie es in den Studien 1, 2 und 3 benutzt wurde

In den Studien 4 und 5 machten die Patientinnen lediglich Einträge über das Vorhandensein von Spotting oder Blutung, ohne nähere Angaben zur Intensität. Die Definitionen der Kategorien Spotting und Blutung waren nicht ganz einheitlich in der Studienplanung und im Tagebuch (auch durch ungenaue Übersetzungen). Zwei der verwendeten Definitionen finden sich in Tabelle 2. Ein Beispieltagebuch ist in Abbildung 2 dargestellt.

Tabelle 2 Definitionen der Blutungskategorien (BK)

BK	Definition 1	Definition 2
Nichts	Keine vaginale Blutung	Keine vaginale Blutung
Spotting	wenn eine Slipeinlage genügt	blutiger vaginaler Ausfluss, der nur leichten sanitären Schutz erfordert
Blutung	Tage, an denen Sie eine Damenbinde oder einen Tampon benötigen	blutiger vaginaler Ausfluss, der sanitären Schutz wie Damenbinden oder Tampons erforderlich macht

1. Subject number: **501** 2. Initials: **A B C D** 3. Date of birth: **01 02 65**
First name Last name DO MM YY

Year 19 95	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
FEB (MONTH) BLEEDING(B) & SPOTTING(S):					B	B	B	B	B	B	S	S	S																		
PONSTAN® FORTE TABLETS(TICK):																															

Abbildung 2 Beispiel für ein Blutungstagebuch mit Kategorien, einzutragen als „B“ (Blutung) oder „S“ (Spotting), wie es in den Studien 4 und 5 benutzt wurde

Auch in der Literatur werden die Kategorien Spotting und Blutung nicht ganz einheitlich benutzt. So definiert die WHO Spotting als vaginalen Blutverlust, der keinen sanitären Schutz erforderlich macht, Blutung dagegen als einen vaginalen Blutverlust, der sanitären Schutz erfordert (Belsey et al., 1986). Diese Kriterien für Spotting bilden zwar die Grundlage heutiger Analysen, werden aber durch den inzwischen üblichen Gebrauch von Slipeinlagen in der täglichen Hygiene unabhängig von Blutungen nicht ganz unverändert und leider auch nicht einheitlich benutzt. So gibt es das Verbot jeglichen sanitären Schutzes, die Beschränkung auf eine Slipeinlage pro Tag oder sogar Definitionen, die eine Damenbinde oder einen Tampon pro Tag zulassen. Dies schränkt die Vergleichbarkeit von tagebuchbasierten Daten aus unterschiedlichen Studien ein (Gerlinger, 2005; Gerlinger et al., 2007; Mishell et al., 2007a; b).

Um die Resultate aus den BI-basierten Studien 1 und 2 mit den Werten aus den BK-basierten Studien vergleichen zu können, werden für erstere a-posteriori BK eingeführt. Da sich die Definitionen sowohl in den Studien als auch in der Literatur leicht unterscheiden, werden zwei mögliche Zuordnungen verwendet und die Ergebnisse gegenübergestellt (Tabelle 3): zum einen wird die BI Spotting als BK Spotting separiert, die anderen BI (leicht, normal, stark) werden zur BK Blutung zusammengefasst ((S) (LNS)), zum anderen werden die BI Spotting und leicht als BK Spotting interpretiert, BI normal und stark als BK Blutung ((SL)(NS)).

Tabelle 3 Beschreibung der Blutungskategorien auf der Grundlage der Blutungsintensität

	Blutungsintensität	
Blutungskategorie	Zuordnung 1: (S)(LNS)	Zuordnung 2: (SL)(NS)
(Keine Blutung)	(Keine Blutung)	(Keine Blutung)
Spotting (Schmierblutung)	Spotting	Spotting oder leichte Blutung
Blutung	Leichte, normale oder starke Blutung	Normale oder starke Blutung

Auf eine genauere Definition eines ‚Tages‘ wurde in allen Studien entsprechend allgemein üblicher Gepflogenheiten verzichtet. Die Frauen wurden jedoch gebeten, die Einschätzung möglichst immer zum gleichen Zeitpunkt vorzunehmen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass jeweils der etwa 24-stündige Zeitraum seit dem letzten Eintrag eingeschätzt wurde.

Um die Lesbarkeit zu verbessern, wird in dieser Arbeit stets von Blutungskategorie (BK) gesprochen, wenn lediglich zwischen Spotting und Blutung unterschieden wird. Von Blutungsintensität (BI) wird gesprochen, wenn alle vier in Tabelle 1 genannten Möglichkeiten unterschieden werden.

3.1.2 Alkalin-Hämatin-Methode: Messung des menstrualen Blutverlustvolumens (MBLV)

Die Bestimmung des menstrualen Blutverlustes besteht aus zwei wesentlichen Schritten: zunächst werden die benutzten sanitären Hilfsmittel, d.h. Binden und Tampons, gesammelt und datiert, im zweiten Schritt wird der Blutgehalt des gesammelten Materials bestimmt. Dazu wurden den Frauen standardisierte Binden und Tampons sowie entsprechende Sammelbehältnisse zur Verfügung gestellt.

Die gesammelten Hygieneartikel wurden mit Natriumhydroxidlösung versetzt, um die Blutbestandteile aus dem Material zu lösen. Dabei wird Hämoglobin und die meisten seiner Abbauprodukte in alkalines Hämatin konvertiert. Mit chromatografischen Methoden wird dann der Gehalt der Lösung an alkalinem Hämatin bestimmt. Über den Vergleich mit dem Hämoglobingehalt einer während der Studie (in der Regel nach der Menstruation) genommenen venösen Blutprobe der Patientin kann auf das Volumen des gesammelten Blutes geschlossen werden (Hallberg und Nilsson, 1964; Newton et al., 1977).

3.1.3 Laborparameter: Hämoglobin, Hämatokrit und Ferritin

In den Studien wurde eine Vielzahl von Laborparametern gemessen. Für die vorliegende Arbeit waren dabei insbesondere die Blutparameter Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hk) und Serum-Ferritin (Fe) von Interesse.

Blut-Hämoglobin wurde in den einzelnen Studien mit Standardmethoden, jedoch in unterschiedlichen lokalen Labors bestimmt. Die Referenzbereiche lagen in einer vergleichbaren Größenordnung: die untere Grenze bewegte sich zwischen 11.0 und 12.0 g/dl, die obere Grenze zwischen 14.9 und 16.5 g/dl.

Blut-Hämatokrit wurde nur in den Studien 1, 2 und 3 mit Standardmethoden, ebenfalls in unterschiedlichen lokalen Labors bestimmt. Die Referenzbereiche waren in einer vergleichbaren Größenordnung: die untere Grenze lag zwischen 35 und 37 %, die obere Grenze zwischen 45 und 47 %.

Serum-Ferritin wurde in den einzelnen Studien mittels Radio-Immunoassay, jedoch in unterschiedlichen lokalen Labors bestimmt. Die Referenzbereiche waren 5 - 200 ng/ml (Studien 1 und 3), 10 - 291 ng/ml (Studie 2) und 12 - 250 ng/ml (Studie 4) sowie 10 - 140 ng/ml (Studie 5). Da es sich bei der Messung um eine physikalische Messung handelt und die beobachteten Werte sich nicht immer in Richtung der Referenzbereiche unterscheiden (siehe Tabelle 4), ist eine Umrechnung hier trotz der etwas unterschiedlichen Referenzbereiche nicht sinnvoll.

Tabelle 4 Studien 1 - 5: Deskriptive Statistik: Ferritin

Studie	Anzahl Werte	MW	Min - Max	Median	Referenzbereich
1	9452	25.1	3 - 347	18.0	5 - 200 ng/m
2	12431	15.2	1 - 164	10.9	10 - 291 ng/ml
3	3242	23.6	3 - 117	20.0	5 - 200 ng/m
4	42	14.7	4 - 52	11.8	12 - 250 ng/ml
5	207	18.6	1 - 113	12.0	10 - 140 ng/ml

MW=Mittelwert, Min=Minimum, Max=Maximum

Um Hb, Hk und Fe Werte zu erhalten, die sich einzelnen Tagen zuordnen lassen, wurde ein stückweise-lineares Modell angewendet. D.h. der Wert an einem Tag t wurde wie folgt approximiert:

Seien

$y(t)$ der Schätzwert für einen Tag t ,

t das Datum dieses Tags,

$y(t_1)$ der Wert bei der letzten vorherigen Messung,

t_1 das Datum dieser Messung,

$y(t_2)$ der Wert bei der nächsten folgenden Messung,

t_2 das Datum dieser Messung,

dann ist

$$y(t) = y(t_1) + y(t_2) \cdot (t - t_1) / (t_2 - t_1)$$

Lag nur einer der beiden benachbarten Werte vor (z.B. bei Abbruch der Studie vor der nächsten Messung), wurde dieser verwendet.

3.1.4 Alter

Für sämtliche Analysen wird das Alter der Patientin zum Zeitpunkt des Eintritts in die jeweilige Studie verwendet.

3.1.5 Clinical Global Impression Score (CGI): Subjektive Einschätzung durch Prüfarzt und Patientin

In den vorliegenden Studien gab es keine einheitliche zusammenfassende subjektive Einschätzung der Patientinnen über die Stärke ihrer Blutung. Die Berücksichtigung solch einer persönlichen Sicht scheint aber aus zwei Gründen angebracht: Zum einen stellen als extrem empfundene Blutungen auch unabhängig von anämischen und anderen Krankheitsbildern eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität der Frau dar. Dabei wird individuell sehr unterschiedliches Blutungsverhalten als schlechter oder besser eingeschätzt, zum Beispiel beim Vergleich kurzer, sehr starker Blutungen mit langen, sehr leichten Blutungen. Zum anderen wird ein nicht bestimmbarer, individuell unterschiedlicher Teil des Blutes auf der Toilette abgegeben und lässt sich daher nicht messen. In der Einschätzung der Patientin sollte dieser Teil jedoch durchaus berücksichtigt sein (Wyatt et al., 2001).

Um das subjektive Empfinden der einzelnen Patientin zu erfassen, wurden in den Studien Angaben zur Zufriedenheit mit der erfolgten Behandlung erbeten. Dabei wurde in den Studien 1, 2 und 3 der Clinical Global Impression Score (CGI, Fragebogen zum Allgemeinen Klinischen Eindruck) (Guy, 1976) verwendet. Sowohl der Prüfarzt als auch die Patientin schätzten den Therapieerfolg auf einer 7-stufigen Skala ein (Abbildung 3). Da alle Studien die Behandlung (in verschiedenem Sinne, siehe 3.2) extremer Blutungen zum Ziel hatte, sollte die Einschätzung des Behandlungserfolgs das subjektive Empfinden der Patientin über die Stärke ihrer Blutung mit widerspiegeln, obwohl es keine direkte Aussage über die Blutung ist.

Verglichen zum Zustand vor der Studie, wie änderte sich Ihr Gesundheitszustand ?

- ☐ sehr stark verbessert
- ☐ stark verbessert
- ☐ verbessert
- ☐ keine Änderung
- ☐ schlechter
- ☐ viel schlechter
- ☐ sehr viel schlechter

Abbildung 3 Global Improvement Item des CGI in deutscher Übersetzung

In den Studien 1 und 2 erhielten die Frauen einen Fragebogen mit der Frage des CGI, während in Studie 3 die Frage durch den Arzt gestellt und die Antwort eingetragen wurde. In allen drei Studien erfolgte parallel eine Einschätzung durch den Prüfarzt.

3.1.6 Software

Die statistische Analyse wurde mit dem Softwarepaket SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) Version 9.1.3 unter Windows (Version 5.1 XP professional) durchgeführt.

3.2 Beschreibung der Studien

3.2.1 Studien 1 und 2

Die Studien 1 und 2 waren multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Parallel-Studien (Phase 3) zur Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von Qlaira im Vergleich zu Plazebo bei der Behandlung von Patientinnen mit dysfunktionalen uterinen Blutungen².

Qlaira ist ein mehrphasiges orales Kontrazeptivum mit den Wirkstoffen Estradiol Valerat [bis zu 3 mg] und Dienogest [bis zu 3 mg] (Rote Liste Service GmbH, 2009b).

Die Studien erstreckten sich jeweils über einen Untersuchungszeitraum von 286 bis 344 Tagen, die sich wie folgt zusammensetzen:

Screening-Phase	maximal 28 Tage	
Referenzzeitraum (ohne Behandlung)	90 Tage	Erfassung der Blutungsdaten
Behandlungszeitraum (7 Zyklen a 28 Tage)	196 Tage	Erfassung der Blutungsdaten
Nachbeobachtung	maximal 30 Tage, nach Notwendigkeit	

Bei den dysfunktionalen uterinen Blutungen wurden in beiden Studien drei verschiedene Beschwerdebilder unterschieden. Zur Definition wurde dabei entsprechend der WHO Empfehlung (Belsey et al., 1986) von einem Referenzzeitraum von 90 Tagen ausgegangen:

Exzessive Blutungen waren definiert durch einen Blutverlust von 80 ml oder mehr pro Blutungsepisode (Hallberg et al., 1966; Fraser et al., 2007), wobei in der Referenzperiode wenigstens zwei exzessive Episoden auftreten mussten. Von

². Im Zusammenhang einzelner Studien wird für „vaginale Blutung“ der Begriff ‚uterine Blutung‘ verwendet.

häufigen Blutungen wurde in diesen Studien gesprochen, wenn innerhalb des Referenzzeitraumes mehr als 5 Blutungsepisoden mit insgesamt wenigstens 20 Blutungstagen auftraten. Von **verlängerter** Blutung wurde gesprochen, wenn innerhalb der Referenzperiode wenigstens 2 Blutungen von 8 oder mehr Tagen auftraten.

Eingeschlossen wurden Patientinnen mit dysfunktionalen uterinen Blutungen, selbstverständlich konnte eine Patientin auch mehrere dieser Konditionen erfüllen.

Studie 1 schloss ansonsten gesunde Patientinnen im Alter von mindestens 18 Jahren in 37 Zentren in den USA sowie 10 Zentren in Kanada ein. An Studie 2 beteiligten sich 34 Zentren in 9 Ländern Europas (Tschechien, Finnland, Deutschland, Ungarn, Niederlande, Polen, Schweden, Großbritannien und Ukraine) und in Australien, es wurden ansonsten gesunde Patientinnen im Alter von mindestens 18 Jahren eingeschlossen.

Während beider Studien führten die Patientinnen elektronische Blutungstagebücher, in denen sie mit täglichen Eintragungen ihre BI festhielten. Parallel wurden die während der Blutung benutzten Binden und/oder Tampons gesammelt und datiert. Das tatsächliche MBLV wurde in den gesammelten Hygieneartikeln mit der Alkalin-Hämatin-Methode bestimmt. Darüber hinaus wurde der Erfolg der Behandlung mit Hilfe mehrerer Quality-of-life Fragebögen, insbesondere auch des CGI (Guy, 1976), erfasst.

Alle Patientinnen gaben nach ausführlicher Information ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme. Im Rahmen der Studien wurden demografische Angaben über die Patientinnen sowie diverse Sicherheitsparameter (Unerwünschte Ereignisse, allgemeinmedizinische und gynäkologische Untersuchung, Schwangerschaftstests, Gebärmutterhalsabstriche, Mammographie, Endometriumsbiopsien, Blutdruck und Puls, klinisches Labor, transvaginaler Ultraschall) erfasst.

Aus **Studie 1** wurden für die vorliegende Arbeit Daten von 190 Patientinnen verwendet, die insgesamt 9452 Datensätze aus Tagebucheintrag (BI), Blutverlust (MBLV) und Laborwerten (Hb, Hk, Fe) lieferten. Im Mittel lagen für jede Frau 50 Datensätze (Minimum 6, Maximum 139) vor.

Das mittlere Alter der Patientinnen in der Studie betrug 36.9 Jahre (Standardabweichung 7.1). 117 Patientinnen gehörten der kaukasischen Ethnie an, 52 waren Afrikanerinnen oder Afro-Amerikanerinnen, 14 Hispano-Amerikanerinnen, 3 Asiatinnen und 3 anderer ethnischer Zugehörigkeit. 26 Patientinnen waren Raucherinnen. Der Median der Zykluslänge lag zu Baseline bei 28 Tagen (Minimum 9, Maximum 38 Tage), die mittlere Blutungsdauer bei 7.6 Tagen (4 - 60) (Bongartz, 2009; BSP AG Germany/Bayer HealthCare Pharmaceuticals, 2009a; Jensen et al., 2011).

Aus **Studie 2** wurden für die vorliegende Arbeit Daten von 250 Patientinnen verwendet, die insgesamt 12431 Datensätze aus Tagebucheintrag, Blutverlust und Laborwerten lieferten. Im Mittel lagen für jede Frau 50 Datensätze (Minimum 4, Maximum 148) vor. Da auch Blutungsinformationen von Patientinnen, die nicht randomisiert wurden, Eingang in die Analyse fanden, sind die folgenden demografischen Angaben nicht für alle Patientinnen verfügbar. Für 231 Patientinnen lagen folgende Informationen vor: Das mittlere Alter der Patientinnen in der Studie betrug 39.2 Jahre (Standardabweichung 6.9). 224 Patientinnen gehörten der kaukasischen Ethnie an, 1 war Afrikanerin/Afro-Amerikanerin, 3 waren Asiatinnen und 3 anderer ethnischer Zugehörigkeit. 73 Patientinnen waren Raucherinnen. Der Median der Zykluslänge lag zu Baseline bei 28 Tagen (14 - 38), die mittlere Blutungsdauer bei 6.9 Tagen (3 - 17) (Kelly und Pemrick, 2009).

Beide Studien wurden in den Jahren 2005 bis 2008 durchgeführt. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden an anderem Ort berichtet (BSP AG Germany/Bayer HealthCare Pharmaceuticals, 2009a; Bayer Healthcare AG, 2010).

3.2.2 Studie 3

Studie 3 war eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Parallel-Studie (Phase 3) zur Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von Mirena im Vergleich zu Medroxyprogesteronacetat (MPA, 10 mg täglich für 10 Tage ab 16. Zyklustag) bei der Behandlung von Patientinnen mit idiopathischer Menorrhagie. Mirena ist ein Intrauterinpressar mit dem Wirkstoff Levonorgestrel (52 mg) (Rote Liste Service GmbH, 2009a).

Die Studie erstreckte sich über einen Untersuchungszeitraum von knapp einem Jahr, der sich wie folgt zusammensetzt:

Screening-Phase	2 - 3 Zyklen von	Erfassung der Blutungsdaten
Referenzzeitraum (ohne Behandlung)	21 - 35 Tagen	
Zwischenzeit	maximal 40 Tage	
Behandlungszeitraum (6 Zyklen a 28 Tage / 180 Tage je nach Behandlung)	168 - 180 Tage	Erfassung der Blutungsdaten
Nachbeobachtung	maximal 30 Tage, nach Notwendigkeit	

Dabei wurde idiopathische Menorrhagie in ähnlicher Weise wie „exzessive Blutungen“ in den oben genannten Studien 1 und 2 definiert. Zur Definition wurde dabei von einem Referenzzeitraum von 3 Menstruationszyklen ausgegangen, wobei in wenigstens zwei der 3 Zyklen der Blutverlust 80 ml oder mehr betragen musste.

Studie 3 schloss ansonsten gesunde Patientinnen im Alter von mindestens 18 Jahren aus 55 Zentren in den USA, Kanada, Brasilien, Mexiko und Argentinien ein.

Während der Studie führten die Patientinnen Blutungstagebücher, in denen sie mit täglichen Eintragungen ihre BI festhielten. Dabei standen ihnen dieselben Intensitäten wie in den Studien 1 und 2 zur Auswahl. Parallel wurden die während der Blutung benutzten Binden und/oder Tampons gesammelt und datiert. Der tatsächliche MBLV wurde in den gesammelten Hygieneartikeln mit der Alkalin-Hämatin-Methode bestimmt. Darüber hinaus wurde der Erfolg der Behandlung anhand des CGI festgehalten.

Alle Patientinnen gaben nach ausführlicher Information ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme. Im Rahmen der Studie wurden demografische Angaben über die Patientinnen sowie diverse Sicherheitsparameter (Unerwünschte Ereignisse, allgemeinmedizinische und gynäkologische Untersuchung, Schwangerschaftstests, Gebärmutterhalsabstriche, Mammographie, Endometriumbiopsien, Blutdruck und Puls, klinisches Labor, transvaginaler Ultraschall) erfasst.

Aus Studie 3 wurden für die vorliegende Arbeit Daten von 162 Patientinnen verwendet, die insgesamt 3242 Datensätze aus Tagebucheintrag, Blutverlust und Laborwerten lieferten. Im Mittel lagen für jede Frau 20 Datensätze (Minimum 5, Maximum 59) vor.

Das mittlere Alter der Patientinnen in der Studie betrug 38.8 Jahre (Standardabweichung 5.32). 118 Patientinnen waren kaukasischer Herkunft, 30 waren afrikanisch/afro-amerikanisch, 12 hispano-amerikanisch, 3 asiatisch und 2 hatten eine andere ethnische Zugehörigkeit. 31 Patientinnen waren Raucherinnen. Der Median der Zykluslänge lag zu Baseline bei 28 Tagen (Minimum 7, Maximum 33 Tage), die mittlere Blutungsdauer bei 6.3 Tagen (3 - 14) (Muenzen, 2009).

Die Studie wurde in den Jahren 2006 bis 2008 durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie wurden an anderem Ort berichtet (BSP AG Germany/Bayer Healthcare Pharmaceuticals, 2009b; Kaunitz et al., 2010).

3.2.3 Studie 4

Studie 4 war eine monozentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Parallel-Studie (Phase 3) zur Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von Mirena im Vergleich zu oralem Mefenamic Acid (an den ersten 4 Zyklustagen je 3 x 500 mg) bei der Behandlung von Patientinnen mit idiopathischer Menorrhagie.

Die Studie erstreckte sich über einen Untersuchungszeitraum von maximal 300 Tagen, der sich wie folgt zusammensetzte. Nach einer Screening-Phase folgte ein Referenzzeitraum von 1 - 2 Zyklen (maximal 4 Monate vom Einschluss bis zum Beginn der Behandlung) ohne Behandlung, in dem alle wichtigen Variablen zur Blutung erfasst wurden. Danach schloss sich ein Behandlungszeitraum von ca. 180 Tagen (6 Zyklen entsprechend individueller Dauer) an, während dessen kontinuierlich Blutungsdaten erfasst wurden. Eine bis zu 5 Jahre dauernde Nachfolgebehandlung wurde angeboten. Dabei wurden idiopathische Menorrhagie in ähnlicher Weise wie in Studie 3 als Blutung mit einem Blutverlust von 80 ml oder mehr, jedoch nur während *eines* Zyklus von 21 - 35 Tagen definiert.

Studie 4 schloss ansonsten gesunde Patientinnen im Alter von 18 bis 47 Jahren aus einem Zentrum in Großbritannien ein.

Während der Studie führten die Patientinnen Blutungstagebücher, in denen sie Tage mit Blutung oder Spotting kennzeichneten. Parallel wurden in mindestens einem Zyklus vor Behandlung und in den Zyklen 3 und 6 unter Behandlung die während der Blutung benutzten Binden und/oder Tampons gesammelt. Der tatsächliche MBLV wurde in den gesammelten Hygieneartikeln mit der Alkalin-Hämatin-Methode bestimmt und als Gesamtmenge pro Zyklus erfasst. Darüber hinaus wurden weitere Parameter zur Blutung erfasst und die Zufriedenheit der Patientin mit der Behandlung anhand einer Zufriedenheitsabfrage festgehalten.

Alle Patientinnen gaben ihre schriftliche (vorinformierte) Einverständniserklärung zur Teilnahme. Im Rahmen der Studie wurden demografische Angaben über die Patientinnen sowie diverse Sicherheitsparameter (Unerwünschte Ereignisse, allgemeinmedizinische und gynäkologische Untersuchung, Schwangerschaftstests, Gebärmutterhalsabstriche, Mammographie, Blutdruck und Puls, klinisches Labor, transvaginaler Ultraschall) erfasst.

Aus Studie 4 wurden für die vorliegende Arbeit Daten von 23 Patientinnen verwendet, insgesamt lagen auswertbare Datensätze zu 42 Episoden vor. Das mittlere Alter der Patientinnen in der Studie betrug 38.9 Jahre (Standardabweichung 4.3), bis auf vier waren alle Kaukasierinnen. 14 Patientinnen waren Raucherinnen. Der Median der Zykluslänge lag bei 28 Tagen (Minimum 21, Maximum 33 Tage) 8 Patientinnen bekamen während der Studie Eisensubstitution(en) oder Bluttransfusion(en). 3 Patientinnen hatten zu Beginn der Studie Zwischenblutungen (Elo, 2003).

Die Studie wurde in den Jahren 1996 bis 1998 durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie wurden an anderem Ort berichtet (Reid und Virtanen-Kari, 2005; BSP AG Germany und Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., 2007).

3.2.4 Studie 5

Studie 5 war eine monozentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Parallel-Studie (Phase 3) zur Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von Mirena im Vergleich zu oralem Tranexamic Acid (4 x 1 g täglich maximal während der ersten 5 Zyklustage) bei der Behandlung von Patientinnen mit idiopathischer Menorrhagie. Dabei wurde idiopathische Menorrhagie in ähnlicher Weise wie in Studie 3 als Blutung mit einem Blutverlust von 80 ml oder mehr im Durchschnitt von 2 Zyklen von 21 - 35 Tagen während eines Zeitraums von 3 Monaten definiert.

Die Studie erstreckte sich über einen Untersuchungszeitraum von maximal 450 Tagen, der sich wie folgt zusammensetzte. Nach einer Screening-Untersuchung folgte ein Referenzzeitraum von 2 Zyklen (maximal 3 Monate vom Einschluss bis zum Beginn der Behandlung) ohne Behandlung, in dem alle wichtigen Variablen zur Blutung erfasst wurden. Danach schloss sich ein Behandlungszeitraum von ca. 360 Tagen (12 Zyklen entsprechend individueller Dauer) an, während dessen kontinuierlich Blutungsdaten erfasst wurden.

Studie 5 schloss ansonsten gesunde Patientinnen im Alter von 18 bis 47 Jahren aus einem Zentrum in Schweden ein.

Während der Studie führten die Patientinnen Blutungstagebücher, in denen sie mit täglichen Eintragungen ihre Blutungen festhielten. Dabei standen wie in Studie 4 die Kategorien ‚Spotting‘ und ‚Blutung‘ zur Auswahl. Parallel wurden in den 2 Zyklen vor Behandlung und in den Zyklen 6 und 12 die während der Blutung benutzten Binden und/oder Tampons gesammelt und datiert. Der tatsächliche MBLV wurde in den gesammelten Hygieneartikeln mit der Alkalin-Hämatin-Methode bestimmt. Der MBLV wurde als Gesamtmenge pro Zyklus erfasst. Darüber hinaus wurden weitere Parameter zur Blutung erfasst und die Zufriedenheit der Patientin mit der Behandlung anhand einer Zufriedenheitsabfrage festgehalten.

Alle Patientinnen gaben ihre schriftliche (vorinformierte) Einverständniserklärung zur Teilnahme. Im Rahmen der Studie wurden demografische Angaben über die Patientinnen sowie diverse Sicherheitsparameter (Unerwünschte Ereignisse, allgemeinmedizinische und gynäkologische Untersuchung, Schwangerschaftstests, Gebärmutterhalsabstriche, Mammographie, Blutdruck und Puls, klinisches Labor, transvaginaler Ultraschall) erfasst.

Aus Studie 5 wurden für die vorliegende Arbeit Daten von 59 Patientinnen verwendet, insgesamt lagen auswertbare Datensätze zu 207 Episoden vor.

Das mittlere Alter der Patientinnen in der Studie betrug 38.4 Jahre (Standardabweichung 6.5), alle waren Kaukasierinnen. Der Raucherstatus wurde nicht erfasst. Der Median der Zykluslänge lag bei 28 Tagen (Minimum 24, Maximum 32 Tage).

Die Studie wurde in den Jahren 1996 bis 1998 durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie wurden an anderem Ort berichtet (Elo und Virtanen-Kari, 2002).

3.3 Datenaufbereitung

Die Daten aus den **Studien 1 und 2**, die als Parallelstudien durchgeführt wurden, bilden den Grundstock der vorliegenden Untersuchungen. In beiden Studien wurden alle Daten in analoger Weise erfasst und ausgewertet. Die Daten wurden für die vorliegende Untersuchung in einer Datenbank zusammengefasst und gemeinsam analysiert.

Aus dem so entstandenen Datenpool wurden alle vorhandenen Patientinnentage mit Tagebucheintrag über die BI und MBLV Messung verwendet. Fehlende Werte wurden im Unterschied zur Studienausswertung nicht ersetzt, da eine solche Ersetzung die Relation zwischen BI und MBLV verfälschen würde und die zur Verfügung stehende Anzahl von Daten groß genug war. Die Validität der Patientin für das Studienziel wurde in dieser Auswertung nicht berücksichtigt, da hier die tägliche Einschätzung von Interesse ist und dies nicht von der allgemeinen Studiencompliance beeinflusst wird.

Die in naturgemäß überwiegender Anzahl vorliegenden Einträge mit der BI „keine Blutung“ wurden nicht in die Analyse einbezogen, da für diese Tage in der Regel keine sanitären Hilfsmittel benutzt und gesammelt wurden und damit auch keine Bestimmung des MBLV durchgeführt wurde. Die Annahme $MBLV=0$ für diese Einträge ist sicher sinnvoll, jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit. (Ausnahme: Korrelation der Ergebnisse mit Zufriedenheitsabfragen, da hier die Gesamtzahl der Tage eingeht)

Um einen Vergleich mit den Daten aus den Studien 4 und 5 zu ermöglichen, wurden die BI zusätzlich kategorisiert. Dabei wurden zwei verschiedene Gruppierungen verwendet (Siehe auch Tabelle 3).

Für den Vergleich der Änderung zwischen Vorbehandlungsphase und Behandlungsphase mit dem CGI wurden jeweils Einträge aus einem Referenzzeitraum von 90 Tagen verwendet. Dieser umfasst genau:

Vor Behandlung:

- die ersten 90 Tage, die zur Verfügung standen,
- maximal bis zum Beginn der Behandlung,
- gegebenenfalls weniger als 90 Tage (auf 90 Tage hochgerechnet).

Unter Behandlung:

- die letzten 90 Tage bis zur letzten Einnahme,
- frühestens ab Beginn der Behandlung
- gegebenenfalls weniger als 90 Tage (um eine Überschneidung der Zeitfenster zu verhindern, auf 90 Tage hochgerechnet)

Um die Modelle wie in 3.4 beschrieben vergleichbar zu machen, werden die Datensätze verwendet, bei denen alle im Verlauf der Untersuchungen benötigten Werte vorhanden sind, also

- MBLV
- BI
- Hb, Hk, Fe (linear interpoliert, siehe 3.1.3)
- Alter

Alle vorhandenen, vollständigen Datensätze aus diesen Zeiträumen wurden verwendet. Resultierend lagen 21883 Paarungen aus BI und MBLV von 440 Patientinnen vor.

Aus **Studie 3** wurden alle vorhandenen Patientinnentage mit Tagebucheintrag über die BI und MBLV Messung verwendet. Fehlende Werte wurden wie oben im Unterschied zur Studiauswertung nicht ersetzt.

Die Einträge mit der BI „keine Blutung“ wurden nicht in die Analyse einbezogen.

Resultierend lagen 3242 Paarungen aus BI und MBLV von 162 Patientinnen vor.

Für den Vergleich mit dem Therapieerfolg nach CGI wurde ein Maß für die Veränderung des MBLV benötigt. Dafür wurden Werte aus dem Vorzyklus und dem jeweils letzten vorhandenen Zyklus verwendet. Nur Patientinnen mit mindestens einem Zyklus Behandlung wurden in diese Vergleiche einbezogen, um eine Überschneidung der Zeitfenster zu verhindern. Alle vorhandenen Daten aus diesen Zeiträumen wurden verwendet.

Da in dieser Studie nur 2 Vorzyklen zwingend gefordert waren, wurde eine Referenzperiode von 56 Tagen zugrunde gelegt. Diese umfasst genau:

Vor Behandlung:

- die 56 Tage vor der Randomisierungs-Visite
- gegebenenfalls weniger als 56 Tage (auf 56 Tage hochgerechnet).

Unter Behandlung:

- die letzten 56 Tage bis zur letzten Einnahme,
- frühestens ab Beginn der Behandlung
- gegebenenfalls weniger als 56 Tage (um eine Überschneidung der Zeitfenster zu verhindern, auf 56 Tage hochgerechnet)

Die **Studien 4 und 5** waren zwar nicht in gleichem Maße ähnlich, wie es bei den Studien 1 und 2 der Fall war, aber die Erfassung der Daten zur Blutung erfolgte in beiden Studien auf gleiche Weise: Die Daten von den Studien 4 und 5 enthalten keine direkten tageweisen Paarungen aus MBLV und BI. Stattdessen liegen Tagebucheinträge in den Kategorien Blutung und Spotting und ein Gesamtwert für MBLV für einen Zyklus vor. Daher wurden die Tagebucheinträge für den einem MBLV Wert entsprechenden Zeitraum zu den Variablen ‚Anzahl der Tage mit Spotting‘ und ‚Anzahl der Tage mit Blutung‘ zusammengefasst. Es wurden wiederum jeweils alle verfügbaren Datensätze verwendet, 42 Episoden von 23 Patientinnen aus Studie 4 sowie 207 Episoden von 59 Patientinnen aus Studie 5.

3.4 Ermittlung von Schätzwerten für den Blutverlust, der den einzelnen Intensitäten der Tagebucheinträge entspricht

Einleitend wird mit Hilfe deskriptiver Statistik ein Überblick über die vorhandenen Daten vermittelt. Die Verteilung der MBLV-Werte auf die einzelnen BI wird grafisch verdeutlicht und die geplante logarithmische Transformation der MBLV Werte gerechtfertigt.

Die vorliegenden Paare aus Studien 1 und 2 werden mittels eines gemischten linearen Modells (Linear Mixed Model, LMM) unter Berücksichtigung der Zuordnung jeweils mehrerer Wertepaare zu einer Patientin analysiert.

Das LMM, in welchem die patientenspezifischen Effekte als zufällige Effekte modelliert werden, ist geeignet, da jeweils eine Vielzahl wiederholter Beobachtungen pro Patientin vorliegen.

Weitere mögliche Faktoren werden als feste Effekte modelliert, um sie hinsichtlich ihres Einflusses zu untersuchen.

Das allgemeine LMM hat die Gestalt

$$\begin{aligned}
 y_{ik} &= \beta_1 x_{ik1} + \beta_2 x_{ik2} + \dots + \beta_m x_{ikm} + \gamma_{i1} z_{ik1} + \gamma_2 z_{ik2} + \dots + \gamma_{in} z_{ikn} + \varepsilon_{ik} \\
 &= (\beta_1 \quad \beta_2 \quad \dots \quad \beta_m) \begin{pmatrix} x_{ik1} \\ x_{ik2} \\ \vdots \\ x_{ikm} \end{pmatrix} + (\gamma_{i1} \quad \gamma_{i2} \quad \dots \quad \gamma_{in}) \begin{pmatrix} z_{ik1} \\ z_{ik2} \\ \vdots \\ z_{ikn} \end{pmatrix} + \varepsilon_{ik} \\
 &= \underline{\beta}^T \underline{x}_{ik} + \underline{\gamma}_i^T \underline{z}_{ik} + \varepsilon_{ik}
 \end{aligned}$$

wobei

y_{ik}	die k-te Beobachtung an der i-ten Patientin
$\underline{\beta} = \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \\ \beta_m \end{pmatrix}$	den Vektor der festen Effekte
$\underline{x}_{ik} = \begin{pmatrix} x_{ik1} \\ x_{ik2} \\ \vdots \\ x_{ikm} \end{pmatrix}$	den Vektor der zugehörigen Einflussgrößen (Kovariablen) von Patientin i am Tag k
$\underline{\gamma}_i = \begin{pmatrix} \gamma_{i1} \\ \gamma_{i2} \\ \vdots \\ \gamma_{in} \end{pmatrix}$	den Vektor der zufälligen Effekte für Patientin i
$\underline{z}_{ik} = \begin{pmatrix} z_{ik1} \\ z_{ik2} \\ \vdots \\ z_{ikn} \end{pmatrix}$	den Vektor der zugehörigen Einflussgrößen (Kovariablen) von Patientin i am Tag k und
ε_{ik}	die zufälligen Restfehler von Patientin i am Tag k
bezeichnen. Dabei seien die zufälligen Effekte $\underline{\gamma}_i$ normalverteilt mit Erwartungswert $\underline{0}$ und Kovarianzmatrix Σ_γ. die zufälligen Restfehler ε_{ik} unabhängig normalverteilt mit Erwartungswert 0. Dabei wird zunächst eine für alle BI gemeinsame Varianz σ^2 angenommen. Da für die einzelnen BI eine unterschiedliche Variabilität plausibel erscheint, wird im Vergleich dazu ein Modell mit für die BI spezifischer Varianz $\sigma_{BI}^2 \in \{\sigma_{Spotting}^2, \sigma_{leicht}^2, \sigma_{normal}^2, \sigma_{stark}^2\}$ betrachtet. Konkret werden ausgehend von dem Modell $y_{ik} = \beta_1 + \beta_2 x_{ik2} + \beta_3 x_{ik3} + \beta_4 x_{ik4} + \gamma_{i1} + \varepsilon_{ik}$ mit	
y_{ik}	(eine Funktion ³ des) MBLV der Patientin i am Tag k
β_1	Effekt der Referenzintensität stark

³ eigentlich $\ln(\text{MBLV} + 1)$, siehe 4.1 und die Erläuterungen am Ende dieses Kapitels

β_2	Differenz des Effekts der BI normal zu β_1
β_3	Differenz des Effekts der BI leicht zu β_1
β_4	Differenz des Effekts der BI Spotting zu β_1
x_{ik2}	Indikator von BI normal bei Patientin i am Tag k
x_{ik3}	Indikator von BI leicht bei Patientin i am Tag k
x_{ik4}	Indikator von BI Spotting bei Patientin i am Tag k
γ_{i1}	zufälliger Effekt der Patientin i
ε_{ik}	zufälliger Restfehler

sukzessive mögliche Einflussfaktoren ergänzt:

$$y_{ik} = \beta_1 + \beta_2 x_{ik2} + \beta_3 x_{ik3} + \beta_4 x_{ik4} + \beta_5 x_{ik5} + \gamma_{i1} + \varepsilon_{ik} \quad \text{mit}$$

β_5	Effekt der Einflussgröße x_{ik5}
x_{ik5}	Wert der Einflussgröße bei Patientin i am Tag k

Bei Berücksichtigung der Wechselwirkung (WW) einer Einflussgröße mit der BI ergeben sich jeweils 4 Komponenten für jede Einflussgröße:

$$y_{ik} = \beta_1 + \beta_2 x_{ik2} + \beta_3 x_{ik3} + \beta_4 x_{ik4} + \beta_5 x_{ik5} + \beta_6 x_{ik6} + \beta_7 x_{ik7} + \beta_8 x_{ik8} + \gamma_{i1} + \varepsilon_{ik} \quad \text{mit}$$

β_5	Effekt des Einflussfaktors bei BI stark
β_6	Differenz des Effekts des Einflussfaktors bei BI normal zu β_5
β_7	Differenz des Effekts des Einflussfaktors bei BI leicht zu β_5
β_8	Differenz des Effekts des Einflussfaktors bei BI Spotting zu β_5
x_{ik5}	Wert der Einflussgröße bei Patientin i am Tag k
x_{ik6}	Wert der Einflussgröße bei Patientin i am Tag k <i>mal</i> Indikator von BI normal bei Patientin i am Tag k
x_{ik7}	Wert der Einflussgröße bei Patientin i am Tag k <i>mal</i> Indikator von BI leicht bei Patientin i am Tag k
x_{ik8}	Wert der Einflussgröße bei Patientin i am Tag k <i>mal</i> Indikator von BI Spotting bei Patientin i am Tag k

Schlussendlich wird der zufällige Effekt näher untersucht. In der o. g. Form des Modells wird von *einem* zufälligen Effekt jeder Patientin ausgegangen, der für alle BI gleich ist.

Es ist aber anzunehmen, dass die einzelnen BI von den verschiedenen Patientinnen unterschiedlich bewertet werden, dass also eine WW zwischen dem zufälligen Patienteneffekt und der BI existiert. Das führt zu folgendem Modell:

$$y_{ik} = \beta_1 + \beta_2 x_{ik2} + \beta_3 x_{ik3} + \beta_4 x_{ik4} + \sum_{l=5}^8 \beta_l x_{ikl} + \gamma_{i1} z_{ik1} + \gamma_{i2} z_{ik2} + \gamma_{i3} z_{ik3} + \gamma_{i4} z_{ik4} + \varepsilon_{ik} \quad \text{wobei}$$

γ_1	der zufällige Effekt der Patientin i bei BI stark
γ_2	der zufällige Effekt der Patientin i bei BI normal
γ_3	der zufällige Effekt der Patientin i bei BI leicht
γ_4	der zufällige Effekt der Patientin i bei BI Spotting
z_{ik1}	der Indikator von BI stark bei Patientin i am Tag k
z_{ik2}	der Indikator von BI normal bei Patientin i am Tag k
z_{ik3}	der Indikator von BI leicht bei Patientin i am Tag k
z_{ik4}	der Indikator von BI Spotting bei Patientin i am Tag k

sind.

Verschiedene mögliche Modelle mit verschiedenen Kombinationen von Einflussfaktoren werden auf der Grundlage des Bayesschen Informationskriteriums (BIC) (Schwarz, 1978; Kuha, 2004) verglichen:

$$\text{BIC} = -2 l(\hat{\beta}, \hat{\Sigma}_\gamma, \{\hat{\sigma}_{BI}^2\} | \underline{y}) + M \cdot \ln(N), \quad \text{wobei}$$

N	die Gesamtzahl der beobachteten Werte
M	die Anzahl der geschätzten Parameter
$l(\hat{\beta}, \hat{\Sigma}_\gamma, \{\hat{\sigma}_{BI}^2\} \underline{y})$	das Maximum der logarithmierten Likelihood-Funktion für das jeweilige Modell bei gegebenen Beobachtungen $\underline{y}$

ist. Günstiger ist ein Modell mit kleinerem BIC.

Dieses Kriterium wurde gewählt, da es die Tendenz, Modelle mit einer großen Anzahl von Parametern bei besonders großer Stichprobenanzahl zu bevorzugen, korrigiert und daher bei der hier vorliegenden Anzahl von Messungen angebracht erscheint. Das Akaike Informationskriterium würde bei dieser Konstellation die Gefahr der Überanpassung (Over-fitting) erhöhen. Insbesondere ist es aber auch für die spätere praktische Anwendung der hier ermittelten Schätzwerte sinnvoll, sich im Zweifelsfall gegen die Hinzunahme weiterer Parameter zu entscheiden.

Dabei werden die Einflussgrößen jeweils in Gruppen inhaltlich zusammengehöriger Faktoren analysiert:

1. Gruppe: hämatologische Parameter (Hämoglobin, Hämatokrit, Ferritin)
2. Gruppe: aus dem Tagebuch abgeleitete Parameter
3. Alter der Patientin.

Da der Blutverlust (MBLV) annähernd lognormalverteilt ist (siehe 4.1) und die Analyse daher mit den logarithmierten Blutverlustwerten ($\ln(\text{MBLV}+1)$) durchgeführt wird, betrachten wir obiges Modell auf der logarithmischen Skala, d.h. y_{ik} steht für den natürlichen Logarithmus von (MBLV+1).

Für das gemischte lineare Modell

$$\ln(\text{MBLV} + 1) = y_{ik} = \underline{\beta}^T \underline{x}_{ik} + \underline{\gamma}_i^T \underline{z}_{ik} + \varepsilon_{ik} \quad i = 1, \dots, n; k = 1, \dots, n_i$$

mit normalverteiltem Fehlerterm $\varepsilon_{ik} \sim N(0, \sigma_{BI}^2)$ und davon unabhängigen, ebenfalls normalverteilten, probandenabhängigen zufälligen Effekten $\underline{\gamma}_i \sim N(0, \Sigma_\gamma)$ ist der

Erwartungswert $E(y_{ik}) = E(\ln(\text{MBLV} + 1)) = \underline{\beta}^T \underline{x}_{ik}$

und die Varianz $V(y_{ik}) = V(\ln(\text{MBLV} + 1)) = (\underline{z}_{ik}^T \Sigma_\gamma \underline{z}_{ik} + \sigma_{BI}^2)$.

Der MBLV hat daher den Erwartungswert

$$E(e^{y_{ik}} - 1) = E(\text{MBLV}) = \exp\left(\underline{\beta}^T \underline{x}_{ik} + \frac{1}{2}(\underline{z}_{ik}^T \Sigma_\gamma \underline{z}_{ik} + \sigma_{BI}^2)\right) - 1.$$

Ein konsistenter (insbesondere asymptotisch erwartungstreu) Schätzer für den erwarteten MBLV ergibt sich dann durch Einsetzen der aus dem Modell erhaltenen erwartungstreuen Schätzwerte für die unbekannten Parameter:

$$\hat{E}(\text{MBLV}) = \exp\left(\hat{\underline{\beta}}^T \underline{x}_{ik} + \frac{1}{2}(\underline{z}_{ik}^T \hat{\Sigma}_\gamma \underline{z}_{ik} + \hat{\sigma}_{BI}^2)\right) - 1.$$

Eine analoge Analyse wird für die abgeleiteten Blutungskategorien, wie sie sich aus Tabelle 3 ergeben, für beide Varianten, durchgeführt.

3.5 Validierung der Schätzwerte

Um die so gewonnen Schätzwerte für den mittleren täglichen Blutverlust bei den einzelnen Kategorien der BI auf ihre

- Reproduzierbarkeit und Voraussagegenauigkeit und
- Aussagekraft

zu überprüfen, werden folgende Analysen durchgeführt:

3.5.1 Reproduzierbarkeit und Voraussagegenauigkeit

Die aus den Studien 1 und 2 gewonnen Schätzwerte für den Blutverlust bei entsprechender BI werden in Studie 3 zur Schätzung des MBLV verwendet. Die Korrelation des so gewonnenen Schätzwertes mit dem tatsächlich gemessenen MBLV wird bestimmt.

Die aus den Studien 1 und 2 gewonnenen Schätzwerte für den Blutverlust bei vorliegender entsprechender Blutungskategorie werden in analoger Weise in den Studien 4 und 5 zur Schätzung des MBLV eingesetzt. Die Korrelation des so gewonnenen Schätzwertes mit dem tatsächlich gemessenen MBLV wird bestimmt.

3.5.2 Aussagekraft

In den Studien wurde der Behandlungserfolg durch die Patientinnen und/oder den Prüfarzt eingeschätzt. Zur Einordnung der hier vorgestellten Wichtung der BI mittels geschätzter MBLV Werte werden in den Studien 1, 2 und 3 die Korrelationen verschiedener Parameter mit der Einschätzung durch Patientin und Prüfarzt im CGI ermittelt.

Dabei werden folgende Parameter berücksichtigt, jeweils die Veränderung zur Vorbehandlungsphase:

- Anzahl der Blutungstage
- maximale BI
- MBLV
- geschätzter MBLV.

Weiterhin wird für Studie 3 die Sensitivität und Spezifität des geschätzten MBLV bezüglich der Einstufung einer Blutungsepisode als „exzessiv“ (gemessener MBLV $\geq$ 80 ml) ermittelt. Für diese Einschätzung werden alle verfügbaren Blutungsepisoden aus Studie 3 verwendet.

4. Modellbildung und Schätzwerte

4.1 Deskriptive Analyse

Eine zunächst durchgeführte deskriptive Analyse der MBLV Werte aus den Studien 1 und 2 ergab einen Mittelwert (Standardabweichung) von 4.0 (13.03) ml für einen Spotting-Blutungstag, 8.0 (16.62) ml für einen Tag mit leichter Blutung, 28.5 (32.18) ml pro Tag bei normaler Blutung und 63.7 (57.93) ml bei starker Blutung. Die Mediane liegen bei 0.9 ml/Tag für Spotting, 2.9 ml/Tag für leichte, 18.9 ml/Tag für normale und 48.8 ml/Tag für starke Blutung.

Aufgrund der Schiefe der Verteilung dieser Werte (siehe Tabelle 5 und Abbildung 4) liegt eine logarithmische Transformation des MBLV zu $\ln(\text{MBLV}+1)$ nahe, um eine mehr symmetrische Verteilung der Daten zu erreichen.

Die geometrischen Mittelwerte für den MBLV liegen bei 1.5 ml/Tag für Spotting, 3.7 ml/Tag für leichte, 16.2 ml/Tag für normale und 42.9 ml/Tag für starke Blutung. Bei den logarithmierten Werten (natürlicher Logarithmus, $\ln(x+1)$) stimmen Mittelwert und Median deutlich besser überein, die Grafik zeigt eine annähernde Normalverteilung (Tabelle 6, Abbildung 5). Bei den hier vorliegenden großen Fallzahlen kann mit einer Normalverteilungsannahme nach Logarithmierung gearbeitet werden.

Tabelle 5 Studien 1 & 2: Deskriptive Statistik: MBLV gruppiert nach BI

BI	Anzahl	MW $\pm$ STD	Min – Max	P5	Q1	Median	Q3	P95	Exzess	Schiefe
Spotting	3896	3.99 $\pm$ 13.03	0.0 - 353.9	0.00	0.21	0.92	2.67	16.68	206.36	11.36
leicht	8566	7.97 $\pm$ 16.62	0.0 - 526.2	0.09	1.05	2.90	8.49	30.95	181.90	9.57
normal	6162	28.46 $\pm$ 32.17	0.0 - 482.1	1.16	7.03	18.90	39.40	87.19	21.45	3.21
stark	3259	63.72 $\pm$ 57.93	0.0 - 616.9	5.71	26.70	48.80	82.50	173.51	10.44	2.47

MW = Mittelwert, STD = Standardabweichung, P5, P95 = Perzentilen, Q1, Q3 = Quartile,
Min = Minimum, Max = Maximum

Tabelle 6 Studien 1 & 2: Deskriptive Statistik: $\ln(\text{MBLV}+1)$ gruppiert nach BI

BI	Anzahl	MW $\pm$ STD	Min – Max	P5	Q1	Median	Q3	P95	Exzess	Schiefe
Spotting	3896	0.915 $\pm$ 0.923	0.00 - 5.87	0.000	0.191	0.655	1.300	2.872	2.525	1.542
leicht	8566	1.539 $\pm$ 1.048	0.00 - 6.27	0.086	0.718	1.361	2.250	3.464	-0.090	0.642
normal	6162	2.844 $\pm$ 1.127	0.00 - 6.18	0.770	2.083	2.991	3.699	4.479	-0.415	-0.373
stark	3259	3.783 $\pm$ 0.985	0.00 - 6.43	1.904	3.321	3.908	4.425	5.162	1.427	-0.899

MW = Mittelwert, STD = Standardabweichung, P5, P95 = Perzentilen, Q1, Q3 = Quartile,
Min = Minimum, Max = Maximum

Studien 1 & 2: MBLV nach BI: Häufigkeiten

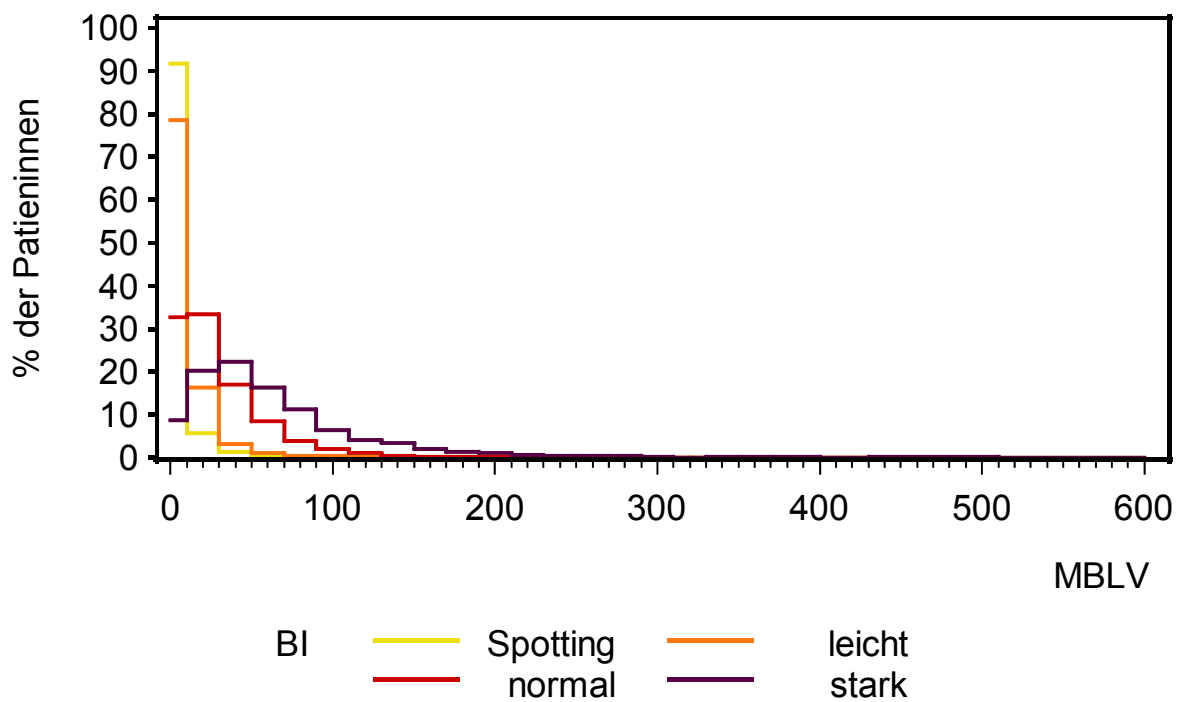


Abbildung 4 Studien 1 & 2: Häufigkeitsdiagramm für MBLV nach BI

Studien 1 & 2: In MBLV nach BI: Häufigkeiten

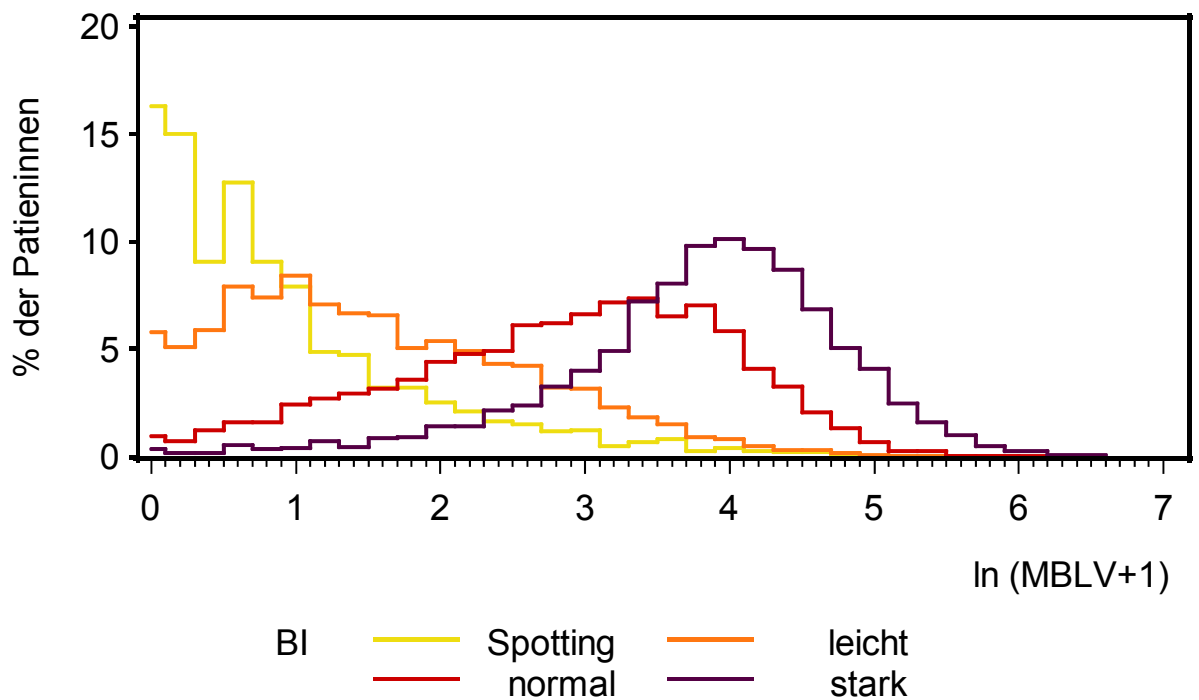


Abbildung 5 Studien 1 & 2: Häufigkeitsdiagramm für $\ln(\text{MBLV}+1)$ nach BI

Wie Abbildung 5 zeigt, ist die Normalverteilungsannahme für die Intensitäten stark und normal sehr treffend und für die Kategorie leicht, wenn auch eigentlich links gestützt, haltbar. Lediglich die BI Spotting ist stärker linksschief. Da diese jedoch kaum zu den üblichen Zielvariablen (summierter Blutverlust während einer Blutungsepisode o. ä.) beiträgt und der ausgesprochen große Stichprobenumfang die Normalverteilungsannahme trotz geringer Abweichungen rechtfertigt, soll dies hier vernachlässigt werden. Da die Analyse auf den logarithmisch transformierten Daten basiert, wird bei Deskription der nicht transformierten Daten jeweils der geometrische Mittelwert mit angegeben.

4.2 Modellwahl für die Blutungsintensitäten

Als Ausgangsmodell wurde wie in 3.4 beschrieben ähnlich wie bei Fraser (Fraser et al., 1984) folgendes Modell gewählt, das zunächst nur den Einfluss der BI und den individuellen Einfluss der Patientin berücksichtigt:

$$y_{ik} = \beta_1 + \beta_2 x_{ik2} + \beta_3 x_{ik3} + \beta_4 x_{ik4} + \gamma_{i1} + \varepsilon_{ik} \quad (M0)$$

mit

y_{ik}	logarithmierter MBLV Wert (natürlicher Logarithmus, $\ln(\text{MBLV}+1)$) der Patientin i am Tag k
----------	---

Im weiteren Verlauf wurden verschiedene potentielle Einflussfaktoren untersucht. Um ein gut angepasstes Modell zu ermitteln, wurde in vier Schritten zunächst der Einfluss von 3 wichtigen Blutparametern (Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hk), Serum Ferritin (Fe)) untersucht. Dann wurde der Einfluss der Parameter, die – neben der BI – eine Blutungsepisode beschreiben, nämlich die Länge der Blutungsepisode und die Häufigkeit der einzelnen Intensitäten in der Episode bzw. ihr Fehlen / ihr Vorhandensein in der Episode und im Tagebuch insgesamt berücksichtigt. Abschließend wurde das Alter der Patientin als möglicher Einflussfaktor berücksichtigt (Fraser et al., 1984).

4.2.1 Modellierungsschritt 1: Ausgangsmodell

Zunächst wurde eine Parameterschätzung für (M0) durchgeführt und der entsprechende BIC Wert berechnet, siehe Tabelle 7, wie oben beschrieben einmal unter Annahme einer homogenen Varianz σ^2 und einmal unter Annahme einer mit der BI variierenden Varianz $\sigma_{BI}^2 \in \{\sigma_{Spotting}^2, \sigma_{leicht}^2, \sigma_{normal}^2, \sigma_{stark}^2\}$. Der Einfluss der einzelnen Patientin ist dabei sicherlich für die einzelnen BI unterschiedlich, d.h. die „Skala“ der den BI zugeordneten MBLV-Werte ist von Patientin zu Patientin nicht nur um einen

gewissen Wert verschoben, sondern die einzelnen BI haben auch einen individuell unterschiedlichen Abstand zueinander. Dies kann auch als Wechselwirkung (WW) zwischen BI und dem zufälligen Effekt der Patientin interpretiert werden.

Tabelle 7 bestätigt diese Überlegungen.

Tabelle 7 Modellierungsschritt 1: Grundmodell

Modell *	BIC
(M0 _{homogen}) BI / Patientin mit konstanter Varianz σ^2	57861.7
(M0 _{inhomogen}) BI / Patientin mit BI-spezifischer Varianz $\sigma_{BI}^2 \in \{\sigma_{Spotting}^2, \sigma_{leicht}^2, \sigma_{normal}^2, \sigma_{stark}^2\}$	57773.8
(M1) BI / Patientin mit WW (und $\sigma_{BI}^2 \in \{\sigma_{Spotting}^2, \sigma_{leicht}^2, \sigma_{normal}^2, \sigma_{stark}^2\}$)	55952.1

* In der Spalte ‚Modell‘ wird jeweils eine kurze verbale Auflistung der festen / zufälligen Einflussparameter angegeben. Mit WW ist dabei hier und in den folgenden Tabellen stets die WW des jeweiligen Parameters mit der BI gemeint. Der jeweils günstigste (kleinste) BIC Wert ist hervorgehoben.

Dementsprechend wird im Folgenden von dem Modell mit Berücksichtigung der WW zwischen Patientin und BI und inhomogener, BI abhängiger Varianz ausgegangen:

$$y_{ik} = \beta_1 + \beta_2 x_{ik2} + \beta_3 x_{ik3} + \beta_4 x_{ik4} + \gamma_{-i}^T \underline{z}_{ik} + \varepsilon_{ik} \quad (M1)$$

4.2.2 Modellierungsschritt 2: Hämatologische Parameter

Mehrfach wurde auf einen deutlichen Zusammenhang zwischen niedrigen Hämoglobinspiegeln und Eisenmangelanämie zu erhöhtem Blutverlust durch die Menstruation hingewiesen (Hallberg et al., 1966; Higham und Shaw, 1999; Warner et al., 2004a; b). Daher scheint es sinnvoll, bekannte Informationen über die Blutparameter in umgekehrter Richtung für die Schätzung des Blutverlustes mit heranzuziehen. Im folgenden Schritt wurden zusätzlich die **Blutparameter Hämoglobin, Hämatokrit und Serum-Ferritin sowie ihre Wechselwirkungen mit der BI** berücksichtigt. Die Modellbildung wird am Beispiel von Hb dargestellt. Die Vorgehensweise für Hk und Fe ist analog.

$$y_{ik} = \beta_1 + \beta_2 x_{ik2} + \beta_3 x_{ik3} + \beta_4 x_{ik4} + \beta_5 x_{ik5} + \gamma_{-i}^T \underline{z}_{ik} + \varepsilon_{ik} \quad \text{mit} \quad (M2.1)$$

β_5	der Effekt von Hb
x_{ik5}	Hb-Wert der Patientin i am Tag k (linear interpoliert, siehe 3.1.3)
bzw., unter Berücksichtigung der Wechselwirkung (WW) von Hb mit der BI,	

$$\begin{aligned}
y_{ik} &= \beta_1 + \beta_2 x_{ik2} + \beta_3 x_{ik3} + \beta_4 x_{ik4} \\
&+ \beta_5 x_{ik5} + \beta_6 x_{ik6} + \beta_7 x_{ik7} + \beta_8 x_{ik8} \\
&+ \gamma_i^T \underline{z}_{ik} + \varepsilon_{ik}
\end{aligned} \tag{M2.2}$$

mit

β_5	Effekt von Hb bei BI stark
β_6	Differenz des Effekts von Hb bei BI normal zu β_5
β_7	Differenz des Effekts von Hb bei BI leicht zu β_5
β_8	Differenz des Effekts von Hb bei BI Spotting zu β_5
x_{ik5}	Hb-Wert der Patientin i am Tag k
x_{ik6}	falls BI (Patientin i, Tag k) = normal: Hb-Wert der Patientin i am Tag k, sonst 0
x_{ik7}	falls BI (Patientin i, Tag k) = leicht: Hb-Wert der Patientin i am Tag k, sonst 0
x_{ik8}	falls BI (Patientin i, Tag k) = Spotting: Hb-Wert der Patientin i am Tag k, sonst 0.

Dabei wurden alle möglichen Kombinationen der drei Blutparameter mit und ohne WW mit der BI gegeneinander abgewogen.

Wie Tabelle 8 zeigt, trägt zwar jeder einzelne dieser Parameter zu einer Verbesserung des Modells bei, wenn er allein steht, die beste Modellierung bezüglich des BIC schließt jedoch nur Hämoglobin und Ferritin sowie die WW von Ferritin mit der BI ein.

$$\begin{aligned}
y_{ik} &= \beta_1 + \beta_2 x_{ik2} + \beta_3 x_{ik3} + \beta_4 x_{ik4} \\
&+ \beta_5 x_{ik5} \\
&+ \beta_6 x_{ik6} + \beta_7 x_{ik7} + \beta_8 x_{ik8} + \beta_9 x_{ik9} \\
&+ \gamma_i^T \underline{z}_{ik} + \varepsilon_{ik}
\end{aligned} \tag{M2}$$

wobei

β_5	wie in (M2.1) den Effekt des Hb beschreibt,
$\beta_6 - \beta_9$	analog zu (M2.2) die Effekte des Fe unter Berücksichtigung der BI beschreiben,
x_{ik5}	wie in (M2.1) den Hb-Wert der Patientin i am Tag k angibt
$x_{ik6} - x_{ik9}$	analog zu (M2.2) den Fe-Wert der Patientin i am Tag k oder 0 je nach Vorhandensein der jeweiligen BI angeben.

Tabelle 8 Modellierungsschritt 2: BIC Werte der Modelle mit Blutparametern und deren WW mit der BI

Modell	BIC
(M1) BI mit WW	55952.1
BI + Hb	55857.1
BI + Hk	55888.4
BI + Fe	55922.1
BI + Hb + Hk	55861.9
BI + Hb + Fe	55843.5
BI + Hk + Fe	55867.6
BI + Hb + Hk + Fe	55848.0
BI + Hb + WW Hb	55871.0
BI + Hk + WW Hk	55900.8
BI + Fe + WW Fe	55920.3
BI + Hb + WW Hb + Hk	55875.6
BI + Hb + Hk + WW Hk	55874.0
BI + Hb + WW Hb + Hk + WW Hk	55882.7
BI + Hb + WW Hb + Fe	55857.2
BI + Hb + Fe + WW Fe	55837.6
BI + Hb + WW Hb + Fe + WW Fe	55853.4
BI + Hk + WW Hk + Fe	55880.5
BI + Hk + Fe + WW Fe	55864.1
BI + Hk + WW Hk + Fe + WW Fe	55875.3
BI + Hb + Hk + Fe + WW Hb	55861.4
BI + Hb + Hk + Fe + WW Hk	55860.5
BI + Hb + Hk + Fe + WW Fe	55842.2
BI + Hb + Hk + Fe + WW Hb + WW Hk	55868.5
BI + Hb + Hk + Fe + WW Hb + WW Fe	55858.0
BI + Hb + Hk + Fe + WW Hk + WW Fe	55853.3
(M2) BI + Hb + Hk + Fe + WW Hb + WW Hk + WW Fe	55866.3

4.2.3 Modellierungsschritt 3: Weitere Blutungscharakteristika aus dem Tagebuch

Im nächsten Schritt sollen die Tagebuchinformationen genauer ausgewertet werden. Dazu waren zunächst einige Vorüberlegungen nötig.

In den Studien 1 und 2 wurden Patientinnen mit exzessiver, verlängerter oder häufiger Blutung eingeschlossen (Definitionen siehe 3.2.1). Es lag nahe, zu untersuchen, ob das Vorliegen dieser einzelnen Beschwerdebilder einen Einfluss auf die Einschätzung

der BI hat. Daher wurden die Patientinnen jeweils nach Vorhandensein dieser Konditionen zu Baseline gruppiert und die so entstandenen Gruppen verglichen.

Es gab 378 Patientinnen mit exzessivem Blutungsverhalten während der Baseline-Phase, 62 Patientinnen wurden nicht als „exzessiv“ eingeschätzt. Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen die deskriptive Beschreibung des $\ln(\text{MBLV}+1)$ bei den einzelnen BI. Ein Vergleich der Werte in den beiden Gruppen zeigt, dass diese beiden Patientinnengruppen die Intensität vergleichbarer Blutmengen sehr unterschiedlich einschätzen.

Tabelle 9 Studien 1 & 2: Deskriptive Statistik: $\ln(\text{MBLV}+1)$ bei Patientinnen mit exzessivem Blutungsverhalten zu Baseline

BI	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Quartil 1	Median	Quartil 3	Maximum
Spotting	3337	0.982	0.954	0.00	0.239	0.713	1.391	5.87
leicht	7385	1.637	1.061	0.00	0.806	1.502	2.372	6.27
normal	5387	3.006	1.065	0.00	2.332	3.142	3.780	6.18
stark	2966	3.898	0.908	0.00	3.456	3.980	4.486	6.43

Tabelle 10 Studien 1 & 2: Deskriptive Statistik: $\ln(\text{MBLV}+1)$ bei Patientinnen ohne exzessives Blutungsverhalten zu Baseline

BI	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Quartil 1	Median	Quartil 3	Maximum
Spotting	559	0.515	0.559	0.00	0.095	0.365	0.742	3.80
leicht	1181	0.923	0.704	0.00	0.405	0.788	1.281	3.98
normal	775	1.719	0.884	0.00	1.102	1.649	2.361	4.90
stark	293	2.614	0.967	0.12	1.988	2.715	3.394	4.54

Offenbar ist es notwendig, das Blutungsverhalten der Patientinnen insgesamt mit in irgendeiner Form das Modell aufzunehmen. Dies trägt auch der Tatsache Rechnung, dass die üblichen Definitionen der BI, wie sie den Patientinnen vorgegeben werden, sich in der Regel auf die subjektive Erfahrung der Patientin beziehen (siehe Tabelle 1). Natürlich kann die Einstufung als Patientin mit exzessiver Blutung nicht direkt in das Modell eingefügt werden, da es sich hierbei um eine Aussage über den MBLV als die abhängige Variable handelt. Ziel des nächsten Modellierungsschrittes ist es also, verfügbare Tagebuchinformationen als eine Einschätzung der Patientin als Patientin mit eher stärkerer oder eher schwächerer sowie eher kürzerer oder eher längerer Blutung in das Modell einfließen zu lassen.

Die Einschätzung einer Patientin als Patientin mit exzessiver beziehungsweise verlängerter Blutung erfolgte in den Studien und für obige Deskription auf der Grundlage einer oder mehrerer Blutungsepisoden. Dabei definiert sich die Einschätzung als

„exzessiv“ mittels einer Summierung der MBLV Werte über eine oder mehrere Blutungsepisoden, es fließt also neben dem Blutverlust pro Tag auch die Anzahl der Blutungstage einer bestimmten Intensität mit ein. Für die Einstufung als Patientin mit verlängerter Blutung wird die Anzahl der Tage in einer Episode insgesamt herangezogen. Daher erscheint es sinnvoll, diese Episodencharakteristika ins Modell zu integrieren.

Dabei stützt sich die Patientin sicherlich auf die Erfahrung aus vergangenen Episoden, nicht auf die Anzahl der Blutungstage in der aktuellen Episode, die ihr – zumindest bei korrekter täglicher Führung des Tagebuchs – zum Zeitpunkt der Eintragung ja noch nicht endgültig bekannt ist. Die Frage ist jedoch, ob die aktuelle Episode nicht eine ausreichend gute Charakterisierung für eine ähnliche vorangegangene Episode hinsichtlich der Anzahl der Tage mit den einzelnen BI darstellt. Es gibt eine Vielzahl im Tagebuch enthaltener Informationen, die man in das Modell einfließen lassen könnte. Insbesondere das Vorhandensein der einzelnen BI (Indikator, $\exists$) und die Anzahl von Tagen mit einer bestimmten BI (Anzahl, $\#$) in einer Episode oder einem festen Zeitabschnitt ist hierbei von Interesse.

Demzufolge wurden im nächsten Schritt der Modellierung als zusätzliche Faktoren die Anzahlen der Blutungstage mit den verschiedenen Intensitäten ergänzt, unter Berücksichtigung verschiedener möglicher Bezugsepisoden.

Zunächst erscheinen verschiedene Möglichkeiten plausibel:

Die gerade betrachtete Episode

Vorteil: ist eine gute Charakterisierung für ‚ähnliche‘ Episoden, auf die sich die Frau bei Ihrer Einschätzung bezieht.

Nachteil: spiegelt nicht direkt die Rück-Bezüglichkeit der Definition wider.

Die gerade vorhergehende Episode

Vorteil: ist der Patientin am besten in Erinnerung, entspricht daher am ehesten der Definition in Tabelle 1.

Nachteil: ist zum Beginn einer Studie oder Untersuchung nicht verfügbar und ist möglicherweise untypisch für die Patientin (z.B. wenn die Patientin zwischen normal-starken Menstruationen eine leichte Zwischenblutung oder Spotting-Episode hat)

Die zweitstärkste Menstruation einer Baseline-Phase

Vorteil: spiegelt gut die Rück-Bezüglichkeit der Definition wider, ohne durch Zwischenblutungen verfälscht zu werden, einheitliche Bezugsgröße innerhalb einer Studie/Untersuchung, entspricht am besten der Definition von exzessivem Blutungsverhalten in den Studien (zwei exzessive Baseline-Episoden).

Nachteil: ist zum Beginn einer Studie oder Untersuchung nicht verfügbar, ist besonders bei längerer Behandlung von Blutungsbeschwerden nicht mehr unbedingt Grundlage der Einschätzung.

Darüber hinaus erscheint es möglich, dass das vollständige Fehlen einer BI im gesamten Tagebuch oder in der gerade betrachteten Episode den Wertebereich der verwendeten BI beeinflusst. Darum wurden zusätzlich zur Anzahl der Tage mit einer gewissen BI auch ihr **Indikator für die gerade betrachteten Episode** und ihr **Indikator für das gesamte verfügbare Tagebuch** in die Analyse mit einbezogen.

Um eine Entscheidung für die einflussreichsten dieser Möglichkeiten zu finden, wurden die Variablen „Anzahl der Tage mit starker Blutung“, „Anzahl der Tage mit normaler Blutung“, „Anzahl der Tage mit leichter Blutung“, „Anzahl der Tage mit Spotting“ und „Anzahl der Blutungstage insgesamt“ sowie „Vorhandensein von Tagen mit starker / normaler / leichter Blutung / Spotting“ für die verschiedenen Zeitbezüge auf ihren Einfluss hin untersucht. Da es vom Rechen- und Zeitaufwand her nicht möglich war, alle diese Möglichkeiten in allen Kombinationen jeweils mit und ohne WW mit der BI zu vergleichen, wurden für jede BI einzeln die verschiedenen möglichen Informationen in das Modell (M2) integriert und alle Kombinationen miteinander verglichen, einmal ganz ohne Berücksichtigung der WW mit der BI, ein zweites Mal mit Berücksichtigung aller WW mit der BI und zum dritten jede dieser Informationen mit oder ohne WW, je nachdem, was für die einzelne Information die bessere Variante ist.

Für jede BI wurden dann die Variablenkombination, die nach BIC den größten Informationszuwachs brachte, zum Modell hinzugefügt.

Dabei wurden folgende exakte Definitionen der Bezugsepisoden verwendet:

Variante 1: aktuelle, gerade betrachtete Episode: die Episode, aus der die betreffende Beobachtung stammt.

Variante 2: vorhergehende Episode: die der die Beobachtung enthaltenden Episode vorangegangene Episode. Bei der ersten erfassten Episode wird die aktuelle Episode als Bezugsepisode verwendet.

Variante 3: Mittelwert über die Episoden der vorangegangenen 30 Tage: Für alle Episoden, die mindestens einen Tag in die der aktuellen Episode vorangegangenen 30 Tage hineinreichen, wird die Anzahl der Tage mit der jeweiligen BI ermittelt. Diese Werte werden über alle betroffenen Episoden gemittelt.

Variante 4: zweitstärkste Baseline Episode: Der Blutverlust während der einzelnen Episoden der Baseline Phase wurde mit Hilfe der von Fraser (Fraser et al., 1984) gefundenen Werte grob geschätzt. Auf der Grundlage dieser Einschätzung wurden die beiden Episoden mit dem höchsten geschätzten Blutverlust ausgewählt. Da die

Definition von „exzessivem Blutungsverhalten“ in den hier betrachteten Studien zwei Baseline-Episoden mit mindestens 80 ml Blutverlust fordert, wurde die zweitstärkste Episode für die Analyse herangezogen.

Varianten 5 und 6: Indikatorvariablen: Variablen, die das Vorhandensein von Tagen der einzelnen Intensitäten in der aktuellen Episode (5) bzw. im gesamten Tagebuch der Patientin (6) beschreiben, wurden zum Modell hinzugefügt.

Im Rahmen der Analysen wurden weitere mögliche Bezugspunkte getestet, die jedoch, da sie keine weitere Verbesserung des Modells brachten, hier nicht weiter ausgeführt werden sollen.

Beim Vergleich dieser Modelle (siehe Anhang, Tabelle 24) zeigt sich, dass in Bezug auf die Tage mit **starken** Blutungen die Kombination aus

- Anzahl der Tage mit starker Blutung in der aktuellen Blutungsepisode,
- Anzahl der Tage mit starker Blutung in der vorangegangenen Blutungsepisode,
- Indikator von starker Blutung im gesamten Tagebuch der Patientin überhaupt,

jeweils mit ihrer WW mit der BI, das beste Modell beschreiben.

Bezüglich **normaler** Blutungstage ergibt sich der größte Informationsgewinn bei Berücksichtigung von

- mittlerer Anzahl von Tagen mit normaler Blutung in den Episoden der 30 Tage vor der aktuellen Episode,
- Anzahl von Tagen mit normaler Blutung in der zweitstärksten Baseline-Episode,

jeweils ohne WW mit der BI.

Für **leichte** Blutung ist die Summe aus

- Anzahl von Tagen mit leichter Blutung in der zweitstärksten Baseline-Episode,
- Indikator von leichter Blutung in der aktuellen Episode mit WW,

jeweils ohne Berücksichtigung der WW mit der BI, mit der deutlichsten Verbesserung des Modells verbunden. Dabei ist zu bemerken, dass jede Patientin irgendwann einmal die BI leicht verwendete, so dass der Indikator der BI leicht im gesamten Tagebuch der Patientin keinen sinnvollen Parameter darstellt.

Bei **Spottings** zeigt schon der

- Indikator von Spotting in der aktuellen Episode

inklusive ihrer WW mit der BI den größten Einfluss, gemessen am BIC.

Aufgrund dieser Überlegungen wurden die entsprechenden Einflussfaktoren in das Modell aufgenommen und es ergab sich folgende, dritte Modellierungsstufe:

$$\begin{aligned}
y_{ik} &= \beta_1 + \beta_2 x_{ik2} + \beta_3 x_{ik3} + \beta_4 x_{ik4} \\
&+ \beta_5 x_{ik5} + \beta_6 x_{ik6} + \beta_7 x_{ik7} + \beta_8 x_{ik8} + \beta_9 x_{ik9} \\
&+ \underline{\beta}_{10}^T \underline{x}_{ik10} + \underline{\beta}_{11}^T \underline{x}_{ik11} + \underline{\beta}_{12}^T \underline{x}_{ik12} \\
&+ \beta_{13} x_{ik13} + \beta_{14} x_{ik14} \\
&+ \beta_{15} x_{ik15} + \underline{\beta}_{16}^T \underline{x}_{ik16} \\
&+ \underline{\beta}_{17}^T \underline{x}_{ik17} \\
&+ \underline{\gamma}_i^T \underline{z}_{ik} + \varepsilon_{ik}
\end{aligned} \tag{M3}$$

wobei

$\underline{\beta}_{10} = \begin{pmatrix} \beta_{10,1} \\ \beta_{10,2} \\ \beta_{10,3} \\ \beta_{10,4} \end{pmatrix}$	analog zu $\beta_5 - \beta_8$ in (M2.2) der Vektor der Effekte der Anzahl der Tage mit starker Blutung in der aktuellen Episode ist,
$\underline{\beta}_{11}$ $\underline{\beta}_{12}$	analog die Vektoren der Effekte der Anzahl der Tage mit starker Blutung in der vorangegangenen Episode bzw. des Indikators der BI stark im Tagebuch der Patientin sind,
β_{13} β_{14}	die Effekte der mittleren Anzahl von Tagen mit BI normal in den Episoden der letzten 30 Tage bzw. der Anzahl von Tagen mit BI normal in der zweitstärksten Baseline-Episode sind,
β_{15} $\underline{\beta}_{16}$	der Effekt der Anzahl von Tagen mit BI leicht in der zweitstärksten Baseline-Episode bzw. der Vektor der Effekte des Indikators der BI leicht in der aktuellen Episode sind,
$\underline{\beta}_{17}$	der Vektor der Effekte des Indikators von Spotting in der aktuellen Episode ist,
$\underline{x}_{ik10} = \begin{pmatrix} x_{ik10,1} \\ x_{ik10,2} \\ x_{ik10,3} \\ x_{ik10,4} \end{pmatrix}$	analog zu $x_{ik5} - x_{ik8}$ in (M2.2) Vektoren aus der Anzahl der Tage mit BI stark in der aktuellen Episode von Patientin i zu Tag k oder 0 je nach Vorhandensein der jeweiligen BI am Tag k bezeichnen,

$\underline{x}_{ik11}$	analog Vektoren aus
$\underline{x}_{ik12}$	der Anzahl der Tage mit BI stark in der vorangegangenen Episode bzw. des Indikators der BI stark im Tagebuch der Patientin von Patientin i zu Tag k oder 0 je nach Vorhandensein der jeweiligen BI bezeichnen,
x_{ik13}	die mittlere Anzahl von Tagen mit BI normal in den Episoden der letzten 30 Tage
x_{ik14}	bzw. die Anzahl von Tagen mit BI normal in der zweitstärksten Baseline-Episode von Patientin i zu Tag k oder 0 je nach Vorhandensein der jeweiligen BI bezeichnen,
x_{ik15}	die Anzahl von Tagen mit BI leicht in der zweitstärksten Baseline- Episode oder 0 je nach Vorhandensein der jeweiligen BI bzw.
$\underline{x}_{ik16}$	den Vektor aus dem Indikator der BI leicht in der aktuellen Episode von Patientin i zu Tag k oder 0 je nach Vorhandensein der jeweiligen BI bezeichnen,
$\underline{x}_{ik17}$	den Vektor aus dem Indikator von Spotting in der aktuellen Episode oder 0 je nach Vorhandensein der jeweiligen BI bezeichnet.

Im Anschluss an dieses Modell (BIC = 55766.2) wurde noch die Frage untersucht, ob es eine direkte Wirkung der **BI am Vortag** auf die tägliche Einschätzung gibt, hier konnte jedoch kein nennenswerter Einfluss festgestellt werden (BIC = 55766.4 ohne und BIC = 55774.4 mit WW mit der BI).

4.2.4 Modellierungsschritt 4: Alter der Patientin

Bereits Fraser (Fraser et al., 1984) fand eine Abhängigkeit der Zuordnung MBLV zur BI vom Alter, was Hale (Hale et al., 2010) kürzlich in einer Untersuchung über Frauen im mittleren und späten reproduktiven Alter bestätigte. Daher erscheint es zwingend, auch das Alter in das Modell einfließen zu lassen. Die klare Verbesserung des BIC bestätigt diese Ergebnisse.

Tabelle 11 Modellierungsschritt 4: BIC Werte des Modells mit Hämatologieparametern und Tagebuchparametern mit und ohne Alter

Modell	BIC
(M3)	55766.2
... und Alter	55743.8
... und Alter und WW	55740.0

Damit ergibt sich das Modell

$$\begin{aligned}
 y_{ik} = & \beta_1 + \beta_2 x_{ik2} + \beta_3 x_{ik3} + \beta_4 x_{ik4} \\
 & + \beta_5 x_{ik5} + \beta_6 x_{ik6} + \beta_7 x_{ik7} + \beta_8 x_{ik8} + \beta_9 x_{ik9} \\
 & + \underline{\beta}_{10}^T \underline{x}_{ik10} + \underline{\beta}_{11}^T \underline{x}_{ik11} + \underline{\beta}_{12}^T \underline{x}_{ik12} \\
 & + \beta_{13} x_{ik13} + \beta_{14} x_{ik14} \\
 & + \beta_{15} x_{ik15} + \underline{\beta}_{16}^T \underline{x}_{ik16} \\
 & + \underline{\beta}_{17}^T \underline{x}_{ik17} \\
 & + \underline{\beta}_{18}^T \underline{x}_{i18} \\
 & + \underline{\gamma}_i^T \underline{z}_{ik} + \varepsilon_{ik}
 \end{aligned} \tag{M4}$$

mit

$\underline{\beta}_{18}$	Vektor der Effekte des Alters und
$\underline{x}_{i18}$	Vektor aus dem Alter der Patientin i oder 0 je nach Vorhandensein der jeweiligen BI.

4.2.5 Modellierungsschritt 5: Abschließende Überlegungen

Das nun der Ermittlung der Schätzwerte zugrunde gelegte Modell umfasst eine Vielzahl von unterschiedlichen Parametern. In der Praxis werden einige dieser Parameter nicht immer verfügbar sein. Insbesondere die hämatologischen Parameter und die Tagebuchparameter, die sich auf (länger) zurückliegende Episoden beziehen, sind in vielen Fällen nicht mehr oder noch nicht vorhanden. Daher werden zusätzlich zu dem als optimal ermittelten Modell für einige vereinfachte Modelle Schätzwerte berechnet um so auch in diesen Fällen eine Schätzung des MBLV zu ermöglichen. Inwieweit sich dadurch ein Qualitätsverlust für die Schätzungen ergibt, soll dann im folgenden Kapitel 5 am Beispiel von Studie 3 ermittelt werden. Zum Vergleich sollen dabei im Modell neben der BI

- die hämatologischen Parameter, Alter und vereinfachte Tagebuchparameter, die nur aus Angaben aus der aktuell betrachteten Episode bestehen (M4.1)
- nur die hämatologischen Parameter (M4.2)
- nur die Tagebuchparameter (M4.3)
- nur das Alter (M4.4)
- keine weiteren Parameter (M4.5),

herangezogen werden.

Tabelle 12 Modellierungsschritt 5: Finale Modelle

Modell	BIC
(M4) BI + WW Patientin + Hb + Fe + WW Fe + # stark in der aktuellen Episode mit WW + # stark in der vorangegangenen Episode mit WW + $\exists$ stark bei der Patientin mit WW + # normal im Mittel der Episoden der letzten 30 Tage + # normal in der zweitstärksten Baseline-Episode + # leicht in der zweitstärksten Baseline-Episode + $\exists$ leicht in der aktuellen Episode mit WW + $\exists$ von Spotting in der aktuellen Episode mit WW + Alter + WW Alter	55740.0
(M4.1) BI + WW Patientin + Hb + Fe + WW Fe + # stark in der aktuellen Episode mit WW + $\exists$ normal in der aktuellen Episode + $\exists$ leicht in der aktuellen Episode mit WW + $\exists$ von Spotting in der aktuellen Episode mit WW + Alter mit WW	55781.7
(M4.2) BI + WW Patientin + Hb + WW Hb + Hk + WW Hk + Fe + WW Fe	55837.6
(M4.3) BI + WW Patientin + # stark in der aktuellen Episode mit WW + # stark in der vorangegangenen Episode mit WW + $\exists$ stark bei der Patientin mit WW + # normal im Mittel der Episoden der letzten 30 Tage + # normal in der zweitstärksten Baseline-Episode + # leicht in der zweitstärksten Baseline-Episode + $\exists$ leicht in der aktuellen Episode mit WW + $\exists$ von Spotting in der aktuellen Episode mit WW	55881.3
(M4.4) BI + WW Patientin + Alter mit WW	55925.1
(M4.5) BI + WW Patientin	55952.1

4.3 Schätzwerte für die Blutungsintensitäten

Bei der Anwendung der Modelle auf die Daten der Studien 1 und 2 ergeben sich folgende Schätzwerte. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die im Modell auftretenden zufälligen individuellen Patientinneneffekte hier nicht vorhergesagt werden, sondern eine zufällige Abweichung vom Modell darstellen. Sie fließen aber in die Bestimmung der Genauigkeit des Modells (siehe Tabelle 25) mit ein.

Seien

Hb_{ik}	der Hämoglobinwert in g/dl der Patientin i am Tag k (in dieser Untersuchung durch stückweise lineare Regression geschätzt),
Fe_{ik}	der Serum-Ferritinwert in ng/ml der Patientin i am Tag k, (in dieser Untersuchung durch stückweise lineare Regression geschätzt)
H_{ik}	die Anzahl der Tage mit starker Blutung in der aktuellen Episode der Patientin i zu Tag k
H_{ik}^{-1}	die Anzahl der Tage mit starker Blutung in der vorhergehenden Episode der Patientin i zu Tag k
H_i^I	der Indikator von starker Blutung im (gesamten vorliegenden) Tagebuch der Patientin i
N_{ik}^{MW}	die mittlere Anzahl von Tagen mit normaler Blutung in den Episoden der letzten 30 Tage der Patientin i bezüglich Tag k
N_i^{Bl}	die Anzahl der Tage mit normaler Blutung in der zweitstärksten Baseline-Episode der Patientin i
N_{ik}^I	der Indikator von normaler Blutung in der aktuellen Episode der Patientin i zu Tag k
L_i^{Bl}	die Anzahl der Tage mit leichter Blutung in der zweitstärksten Baseline-Episode der Patientin i
L_{ik}^I	der Indikator von leichter Blutung in der aktuellen Episode der Patientin i zu Tag k
S_{ik}^I	der Indikator von Spotting in der aktuellen Episode der Patientin i zu Tag k
$Alter_i$	das Alter der Patientin i in Jahren (zu Beginn der Untersuchungen),

dann ergibt sich nach dem vollständigen Modell (M4) in Abhängigkeit von der im Tagebuch eingetragenen BI ein geschätzter MBLV für Patientin i am Tag k (Der jeweils in der letzten Zeile angegebene Term ist der sich aus der exponentiellen Rücktransformation ergebende Korrekturterm, siehe 3.4; die Schätzer für alle Modelle M4 – M4.5 inklusive Standardfehler und Konfidenzintervall finden sich im Anhang in Tabelle 25):

für einen Tag mit **Spotting**

$$\begin{aligned}
 MBLV_{Spotting\ ik} &= \exp (4.6027 - 2.4673 \\
 &\quad -0.1008 Hb_{ik} \\
 &\quad + (-0.00437 + 0.006625) Fe_{ik} \\
 &\quad + (-0.05434 + 0.07794) H_{ik} \\
 &\quad + (0.04494 - 0.06683) H_{ik}^{-1} \\
 &\quad + (-0.4811 + 0.5674) H_i^I \\
 &\quad + 0.01507 N_{ik}^{MW} - 0.04875 N_i^{Bl} \\
 &\quad - 0.04017 L_i^{Bl} + (0.05601 - 0.07862) L_{ik}^I \\
 &\quad - 0.02386 S_{ik}^I \\
 &\quad + (0.03026 - 0.02491) Alter_i \\
 &\quad + (0.3238 + 0.5478) / 2) - 1
 \end{aligned}$$

für einen Tag mit **normaler Blutung**

$$\begin{aligned}
 MBLV_{normal\ ik} &= \exp (4.6027 - 0.9745 \\
 &\quad -0.1008 Hb_{ik} \\
 &\quad + (-0.00437 + 0.00110) Fe_{ik} \\
 &\quad + (-0.05434 + 0.02153) H_{ik} \\
 &\quad + (0.04494 - 0.01241) H_{ik}^{-1} \\
 &\quad - 0.4811 H_i^I \\
 &\quad + 0.01507 N_{ik}^{MW} - 0.04875 N_i^{Bl} \\
 &\quad - 0.04017 L_i^{Bl} + (0.05601 + 0.08407) L_{ik}^I \\
 &\quad + (-0.02386 + 0.05329) S_{ik}^I \\
 &\quad + (0.03026 - 0.00189) Alter_i \\
 &\quad + (0.3002 + 0.7705) / 2) - 1
 \end{aligned}$$

für einen Tag mit **leichter Blutung**

$$\begin{aligned}
 MBLV_{leicht\ ik} &= \exp (4.6027 - 1.9143 \\
 &\quad -0.1008 Hb_{ik} \\
 &\quad + (-0.00437 + 0.002237) Fe_{ik} \\
 &\quad + (-0.05434 + 0.06707) H_{ik} \\
 &\quad + (0.04494 - 0.06715) H_{ik}^{-1} \\
 &\quad + (-0.4811 + 0.2124) H_i^I \\
 &\quad + 0.01507 N_{ik}^{MW} - 0.04875 N_i^{Bl} \\
 &\quad - 0.04017 L_i^{Bl} + 0.05601 L_{ik}^I \\
 &\quad + (-0.02386 + 0.1249) S_{ik}^I \\
 &\quad + (0.03026 - 0.01639) Alter_i \\
 &\quad + (0.2658 + 0.7411) / 2) - 1
 \end{aligned}$$

für einen Tag mit **starker Blutung**

$$\begin{aligned}
 MBLV_{stark\ ik} &= \exp (4.6027 \\
 &\quad -0.1008 Hb_{ik} \\
 &\quad - 0.00437 Fe_{ik} \\
 &\quad - 0.05434 H_{ik} \\
 &\quad + 0.04494 H_{ik}^{-1} \\
 &\quad - 0.4811 H_i^I \\
 &\quad + 0.01507 N_{ik}^{MW} - 0.04875 N_i^{Bl} \\
 &\quad - 0.04017 L_i^{Bl} + 0.05601 L_{ik}^I \\
 &\quad - 0.02386 S_{ik}^I \\
 &\quad + 0.03026 Alter_i \\
 &\quad + (0.3561 + 0.4732) / 2) - 1
 \end{aligned}$$

Deutlich ist der Einfluss der Anzahl von Tagen mit starker Blutung auf das Modell. Dabei liefern offenbar sowohl die aktuelle als auch die vorangegangene Episode wichtige Informationen für den Erfahrungsschatz der Frau, wobei die für diese Parameter ermittelten Schätzwerte zeigen, dass die Anzahl von Tagen mit starker Blutung in der vorangegangenen Episode und in der aktuellen Episode unterschiedlich zu interpretieren sind: Viele Tage mit starker Blutung in der vorangegangenen Episode heben eher die Schwelle zur Verwendung der BI stark an (negativer Koeffizient -0.05434 vor der Anzahl der Tage mit starker BI H_{ik}), was zu einem typischen Erfahrungseffekt passt: Viele Erfahrungen mit der BI stark rücken größere MBLV-Mengen in den Bereich von normal, die Schwelle für die Einstufung von Blutungen als stark steigt, die den anderen BI zugeordneten Blutmengen ebenfalls in unterschiedlichem Maße. Dagegen ist eine große Anzahl von Tagen mit BI stark in der

gerade beurteilten Episode eher ein Zeichen dafür, dass die Schwellen (aktuell) eher etwas niedriger liegen und den einzelnen Kategorien etwas geringere MBLV-Werte zuzuordnen sind (positiver Koeffizient vor der Anzahl der Tage mit starker BI in der vorangegangenen Episode H^{-1}_{ik} , z. B. 0.04494 für die BI stark).

Ein völliges Fehlen der BI stark deutet darauf hin, dass generell auch höhere MBLV Mengen als normal eingestuft werden und folglich auch die Intensität leicht einem höheren MBLV entspricht. Die Skala Spotting – leicht – normal deckt hier einen größeren Bereich ab, als bei Frauen, die die Kategorie stark verwenden (negativer Koeffizient bei Vorhandensein der BI stark, $H^l_{ik}=1$, z. B. -0.4811 für die BI normal).

Am anderen Ende der Intensitätsskala, bei den Spottings, zeigt sich ein ähnlicher Effekt. Offenbar hat die Anzahl der Spottingtage wenig Einfluss auf die Einschätzung, da sie auch wenig zur Blutmenge beitragen. Dagegen ist aber ein Einfluss der Indikatorvariablen zu erkennen, d.h. das Wissen über Vorhandensein – oder besser, über völliges Fehlen – von Spottingtagen in der jeweiligen Episode bewirkt eine deutliche Verbesserung des BIC. Dieser Einfluss wird wieder erklärlich, wenn man die zugehörigen Parameterschätzungen betrachtet: bei Fehlen der Intensität Spotting sind die Schätzwerte für die anderen Intensitäten etwas niedriger, offenbar deckt die Intensität leicht den normalerweise als Spotting klassifizierten Bereich mit ab, und die anderen Intensitäten rutschen entsprechend nach (positiver Koeffizient bei Indikator von Spotting, $S^l_{ik} = 1$, z. B. $(-0.02386 + 0.1249)$ für die BI leicht). Analog verhält es sich bei Vorhandensein / Fehlen der BI leicht in der aktuellen Episode: gibt es diese BI nicht, sind Spotting etwas höher und normal/stark etwas niedriger anzusetzen, d.h. sie decken den normalerweise „leicht“ zuzuweisenden Bereich mit ab (Koeffizient bei Indikator von leicht, $L^l_{ik}=1$, z. B. positiver Koeffizient $(0.05601 + 0.08407)$ bei BI normal, dagegen negativer Koeffizient $(0.05601 - 0.07862)$ bei BI Spotting).

Die Parameterschätzungen bezüglich leichter und normaler Blutungstage während der Baseline-Phase scheinen den Einfluss insgesamt schwächeren / stärkeren Blutungsverhaltens widerzuspiegeln: Eine große Anzahl von leichten und normalen Blutungstagen in der BaselinePhase geht offenbar einher mit etwas niedriger anzusetzenden Schätzwerten (negative Koeffizienten -0.04017 / -0.04875 vor der Anzahl der Tage leichter / normaler BI in der Baseline-Phase, L^{BI}_i / N^{BI}_i), während eine aktuell etwas höhere Anzahl von normalen Blutungstagen die Schätzwerte erhöht (positiver Koeffizient vor der Anzahl der Tage mit BI normal, N^{MW}_{ik} , 0.01507).

Die im Alter zunehmende BI spiegelt sich generell in steigenden Schätzwerten wieder. Niedrige Hämoglobin- und Ferritin- Werte sind offenbar ein Anzeichen stärkerer Blutung (negative Koeffizienten vor Hb und Fe), was sich mit der erhöhten Inzidenz von

Eisenmangelanämien bei Frauen mit insgesamt starker Blutung deckt (Hallberg et al., 1966; Warner et al., 2004b; Welsh, 2007).

Um einen Eindruck über die Größenordnungen zu vermitteln: Im Mittel ergaben sich in diesen beiden Studien für die BI Spotting ein Schätzwert von etwas über 3 ml, für die BI leicht ein Schätzwert von 7 - 8 ml, die BI normal ist mit ungefähr 31 - 33 ml anzusetzen und für die BI stark ist der Schätzwert etwa 71 - 76 ml. Wie schon in der grafischen Darstellung sichtbar, entspricht die BI leicht etwas mehr als der doppelten MBLV-Menge der BI Spotting und die BI stark etwas mehr als der doppelten MBLV Menge von normal, während der Unterschied zwischen BI leicht und BI normal deutlicher ist (das 4-fache und mehr).

Tabelle 13 Studien 1 & 2: Deskriptive Statistik MBLV geschätzt, gruppiert nach BI

BI	Anzahl Tage	MW $\pm$ STD	geom. MW	Min	Q1	Median	Q3	Max
geschätzter MBLV [ml] nach Modell M4								
Spotting	3896	3.34 $\pm$ 0.78	3.24	0.5	2.82	3.29	3.79	6.9
leicht	8566	7.52 $\pm$ 2.05	7.23	2.0	6.16	7.34	8.74	16.1
normal	6162	31.84 $\pm$ 11.47	29.64	1.2	23.97	30.58	39.20	84.3
stark	3259	72.30 $\pm$ 22.88	68.17	8.2	56.99	71.22	86.80	166.3
geschätzter MBLV [ml] nach Modell M4.1								
Spotting	3896	3.34 $\pm$ 0.64	3.28	2.0	2.89	3.24	3.72	7.1
leicht	8566	7.74 $\pm$ 1.75	7.55	3.5	6.55	7.58	8.76	15.3
normal	6162	32.56 $\pm$ 10.06	30.95	1.9	25.22	31.52	39.15	68.3
stark	3259	74.39 $\pm$ 21.79	71.02	10.1	59.24	72.85	88.09	153.7
geschätzter MBLV [ml] nach Modell M4.2								
Spotting	3896	3.32 $\pm$ 0.55	3.28	2.0	2.95	3.21	3.63	6.4
leicht	8566	7.76 $\pm$ 1.30	7.65	3.1	6.90	7.56	8.47	13.3
normal	6162	32.68 $\pm$ 6.22	32.03	4.2	28.71	32.27	36.49	55.4
stark	3259	75.12 $\pm$ 13.38	73.78	14.1	66.31	73.55	83.01	123.5
geschätzter MBLV [ml] nach Modell M4.3								
Spotting	3896	3.37 $\pm$ 0.61	3.29	0.2	3.06	3.45	3.77	4.8
leicht	8566	7.66 $\pm$ 1.39	7.50	1.5	6.98	7.75	8.55	12.7
normal	6162	31.85 $\pm$ 6.67	31.10	4.1	28.3	31.33	34.49	62.7
stark	3259	71.42 $\pm$ 10.25	70.36	13.6	67.48	73.11	77.40	99.3
geschätzter MBLV [ml] nach Modell M4.4								
Spotting	3896	3.34 $\pm$ 0.29	3.32	2.6	3.13	3.37	3.576	3.98
leicht	8566	7.95 $\pm$ 1.05	7.88	5.3	7.16	8.04	8.848	10.68

BI	Anzahl Tage	MW $\pm$ STD	geom. MW	Min	Q1	Median	Q3	Max
normal	6162	33.14 $\pm$ 7.34	32.26	16.4	27.24	33.23	39.186	54.39
stark	3259	76.79 $\pm$ 16.96	74.82	36.3	65.60	77.99	89.538	126.34
geschätzter MBLV [ml] nach Modell M4.5								
Spotting	3896	3.34	3.34	-	-	-	-	-
leicht	8566	7.96	7.96	-	-	-	-	-
normal	6162	33.13	33.13	-	-	-	-	-
stark	3259	75.64	75.64	-	-	-	-	-

MW=Mittelwert, STD=Standardabweichung, geom. MW=geometrischer MW, Q1,Q3=Quartile, Min=Minimum, Max=Maximum

4.4 Modellwahl für die Blutungskategorien

Die BI der Studien 1 und 2 wurden wie in Tabelle 3 dargestellt in BK überführt. Mit den so ermittelten BK soll nun in analoger Weise zu Kapitel 4.2 ein möglichst gutes Modell zur Ermittlung von Schätzungen für die den beiden BK zuzuordnenden MBLV Werte gefunden werden. Die Hämatologiewerte und das Alter der Patientin sind in gleicher Weise ins Modell aufzunehmen (siehe Tabelle 26). Die Tagebuchparameter sind hier etwas anders strukturiert. Es werden die Tagebuchparameter

- Anzahl der Tage mit Spotting in der aktuellen Episode
- Vorhandensein (Indikator) von Spotting in der aktuellen Episode
- Vorhandensein (Indikator) von Spotting bei der Patientin
- Anzahl der Tage mit Blutung in der aktuellen Episode
- Vorhandensein (Indikator) von Blutung in der aktuellen Episode
- Vorhandensein (Indikator) von Blutung bei der Patientin,

jeweils mit und ohne WW mit der BK, für mögliche Zuordnungen BI zu BK (Tabelle 3) untersucht. Dabei ist zunächst festzustellen, dass für die Zuordnung (S)(LNS) das Vorhandensein von Blutung im gesamten Tagebuch der Patientin, für die Zuordnung (SL)(NS) das Vorhandensein von Spotting im gesamten Tagebuch stets gegeben ist, resultierend aus dem in 4.2.3 festgestellten Vorhandensein der BI leicht bei allen Patientinnen. Darüber hinaus ist bei der Einschränkung auf (zwei) BK eine Berechnung für die WW der Indikatorvariablen nicht sinnvoll, da bei Vorhandensein der einen BK die andere die einzig übrige Stufe ist und folglich keine WW mehr möglich ist. Parameter, die sich auf vorangegangene Episoden beziehen, werden hier nicht in das Modell aufgenommen, da in den Studien 4 und 5 nicht für jede Episode der MBLV bestimmt wurde, sondern nur Werte für ausgewählte Zyklen vorliegen und insbesondere auch keine Baseline-Werte in der Datenbank vorhanden sind.

Es bleiben die im Anhang in Tabelle 27 dargestellten Kombinationsmöglichkeiten.

Für die **Zuordnung**

Spotting → Spotting / leichte, normale und starke BI → Blutung ((S)(LNS))

ist die aussagekräftigste Kombination der hämatologischen Parameter

- Hämoglobin mit WW und Ferritin mit WW.

Für die Tagebuchparameter ergibt sich das beste Modell bei Berücksichtigung der/des

- Anzahl von Tagen mit Spotting in der Episode mit WW
- Indikators von Spotting in der Episode
- Anzahl von Tagen mit Blutung in der Episode und
- Indikators von Blutung in der Episode. Modell (MK1.1)

Die Hinzunahme der WW für Tage mit Blutung sowie des Indikators von Spotting im gesamten Tagebuch bringt keine weitere Modellverbesserung.

Für die **Zuordnung**

Spotting und leichte BI → Spotting / normale und starke BI → Blutung ((SL)(NS))

ist die aussagekräftigste Kombination der hämatologischen Parameter

- Hämoglobin (ohne WW) und Ferritin mit WW.

Für die Tagebuchparameter ergibt sich das beste Modell bei Berücksichtigung des/der

- Indikators von Spotting in der Episode
- Anzahl von Blutungstagen in der Episode und
- Indikators von Blutung in der Episode. Modell (MK2.1)

Die Hinzunahme weiterer Parameter bringt keine weitere Modellverbesserung.

4.5 Schätzwerte für die Blutungskategorien

Folgende Schätzwerte für den MBLV können ermittelt werden:

Zuordnung Spotting → Spotting / leichte, normale und starke BI → Blutung:

Für einen **Tag mit Spotting**

und für einen **Tag mit Blutung**

$ \begin{aligned} MBLV_{Spotting\ ik} = & \exp (3.7984 - 2.2205 \\ & + (-0.1966 + 0.09908)Hb_{ik} \\ & + (-0.00526 + 0.006757)Fe_{ik} \\ & - 0.01904 B_{ik} + 0.2756 B_{ik}^I \\ & + (-0.01977 + 0.2727)S_{ik} \\ & + 0.09478 S_{ik}^I \\ & + (0.02642 - 0.01747)Alter_i \\ & + (0.3274 + 0.5427)/2) - 1 \end{aligned} $	$ \begin{aligned} MBLV_{Blutung\ ik} = & \exp (3.7984 \\ & - 0.1966 Hb_{ik} \\ & - 0.00526 Fe_{ik} \\ & - 0.01904 B_{ik} + 0.2756 B_{ik}^I \\ & - 0.01977 S_{ik} + 0.09478 S_{ik}^I \\ & + 0.02642 Alter_i \\ & + (0.2812 + 1.4317)/2) - 1 \end{aligned} $
---	--

Zuordnung Spotting und leichte Blutung → Spotting / normale und starke BI → Blutung:

für einen **Tag mit Spotting**

$$\begin{aligned} MBLV_{Spotting\ ik} = & \exp (3.0770 - 0.9880 \\ & - 0.1084 Hb_{ik} \\ & + (-0.00505 + 0.004468) Fe_{ik} \\ & - 0.02329 B_{ik} + 0.2139 B_{ik}^I \\ & + 0.01414 S_{ik}^I \\ & + (0.03422 - 0.02237) Alter_i \\ & + (0.2613 + 0.8011) / 2) - 1 \end{aligned}$$

und für einen **Tag mit Blutung**

$$\begin{aligned} MBLV_{Blutung\ ik} = & \exp (3.0770 \\ & - 0.1084 Hb_{ik} \\ & - 0.00505 Fe_{ik} \\ & - 0.02329 B_{ik} + 0.2139 B_{ik}^I \\ & + 0.01414 S_{ik}^I \\ & + 0.03422 Alter_i \\ & + (0.3197 + 0.8677) / 2) - 1 \end{aligned}$$

wobei

Hb_{ik}	der Hämoglobinwert in g/dl der Patientin i am Tag k (in dieser Untersuchung durch stückweise lineare Regression geschätzt),
Fe_{ik}	der Serum-Ferritinwert in ng/ml der Patientin i am Tag k, (in dieser Untersuchung durch stückweise lineare Regression geschätzt)
B_{ik}	die Anzahl der Tage mit Blutung in der aktuellen Episode der Patientin i zu Tag k
B_{ik}^I	der Indikator von Blutung in der aktuellen Episode der Patientin i zu Tag k
S_{ik}	die Anzahl der Tage mit Spotting in der aktuellen Episode der Patientin i zu Tag k
S_{ik}^I	der Indikator von Spotting in der aktuellen Episode der Patientin i zu Tag k
$Alter_i$	das Alter der Patientin i in Jahren (zu Beginn der Untersuchungen)

sind.

Auch hier wurden darüber hinaus für vereinfachte Modelle, die jeweils nur die Tagebuchparameter (MK1.2 und MK2.2), nur die hämatologischen Parameter (MK1.3 und MK2.3), nur das Alter (MK1.4 und MK2.4) bzw. allein die BK am betreffenden Tag (MK1.5 und MK2.5) berücksichtigen, Schätzwerte berechnet, die zusammen mit den Schätzwerten für die Modelle MK1.1 und MK2.1 im Anhang in Tabelle 28 zu finden sind.

Die Schätzwerte für die Modelle mit der Kategorisierung (S)(LNS) liegen aufgrund der Zuordnung der einzelnen BI zu den BK natürlich niedriger als bei den Modellen mit der Kategorisierung (SL)(NS). Als Größenordnung ergaben sich in diesen beiden Studien für die BK Spotting bei den Modellen vom Typ (S)(LNS) ein Schätzwert von 3 - 4 ml, für die BK Blutung ein Schätzwert von 28 - 30 ml. Beim Typ (SL)(NS) liegt der Schätzwert für Spotting bei zirka 6 - 7 ml, für Blutung bei 47 - 49 ml (Tabelle 14).

Tabelle 14 Studien 1 & 2: Deskriptive Statistik MBLV geschätzt, gruppiert nach BK

Bl	Anzahl Tage	MW $\pm$ STD	geom. MW	Min	Q1	Median	Q3	Max
geschätzter MBLV [ml] nach Modell MK1.1								
Spotting	3896	3.44 $\pm$ 0.72	3.37	1.3	3.00	3.36	3.84	6.2
Blutung	17987	28.81 $\pm$ 11.50	26.66	3.0	21.13	27.01	34.30	90.8
geschätzter MBLV [ml] nach Modell MK2.1								
Spotting	12462	6.30 $\pm$ 1.37	6.15	3.4	5.33	6.16	7.08	12.1
Blutung	9421	47.21 $\pm$ 15.23	44.64	6.1	36.23	45.83	56.87	98.3
geschätzter MBLV [ml] nach Modell MK1.2								
Spotting	3896	3.46 $\pm$ 0.34	3.44	1.5	3.35	3.52	3.66	4.4
Blutung	17987	28.75 $\pm$ 2.55	28.62	15.3	27.88	28.97	30.48	33.5
geschätzter MBLV [ml] nach Modell MK2.2								
Spotting	12462	6.37 $\pm$ 0.58	6.34	4.2	5.46	6.64	6.81	7.0
Blutung	9421	47.36 $\pm$ 3.12	47.24	23.3	47.45	48.51	48.51	50.7
geschätzter MBLV [ml] nach Modell MK1.3								
Spotting	3896	3.45 $\pm$ 0.58	3.41	2.1	3.06	3.33	3.78	6.1
Blutung	17987	29.39 $\pm$ 9.63	27.93	3.4	22.9	27.50	33.94	77.5
geschätzter MBLV [ml] nach Modell MK2.3								
Spotting	12462	6.33 $\pm$ 1.12	6.24	3.9	5.58	6.117	6.90	11.3
Blutung	9421	47.63 $\pm$ 9.51	46.59	6.8	41.45	46.65	53.26	83.6
geschätzter MBLV [ml] nach Modell MK1.4								
Spotting	3896	3.46 $\pm$ 0.30	3.45	2.7	3.24	3.49	3.71	4.1
Blutung	17987	29.55 $\pm$ 6.04	28.90	15.5	24.66	29.65	34.53	46.8
geschätzter MBLV [ml] nach Modell MK2.4								
Spotting	12462	6.42 $\pm$ 0.68	6.38	4.7	5.91	6.48	6.99	8.1
Blutung	9421	48.44 $\pm$ 11.70	46.92	22.0	39.97	48.06	57.76	83.3
geschätzter MBLV [ml] nach Modell MK1.5								
Spotting	3896	3.46	3.46	-	-	-	-	-
Blutung	17987	29.53	29.53	-	-	-	-	-
geschätzter MBLV [ml] nach Modell MK2.5								
Spotting	12462	6.42	6.42	-	-	-	-	-
Blutung	9421	48.13	48.14	-	-	-	-	-

MW=Mittelwert, STD=Standardabweichung, geom. MW=geometrischer MW, Q1,Q3=Quartile, Min=Minimum, Max=Maximum

4.6 Vergleich des gemessenen und des geschätzten MBLV bezüglich des subjektiven Therapieerfolges (CGI)

Der Therapieerfolg wurde in den Studien 1 und 2 sowohl durch die Patientin als auch durch den Prüfarzt mittels CGI eingeschätzt, siehe Tabelle 15.

Tabelle 15 Studien 1 & 2: Häufigkeitsanalyse: CGI

Einschätzung	Prüfarzt		Patientin	
	Anzahl Patientinnen	% der Patientinnen	Anzahl Patientinnen	% der Patientinnen
nicht eingeschätzt	56	12.8	111	25.3
sehr stark verbessert	105	23.9	112	25.5
stark verbessert	79	18.0	45	10.2
verbessert	88	20.0	68	15.5
keine Änderung	97	22.0	85	19.3
schlechter	13	3.0	14	3.2
viel schlechter	1	0.2	3	0.7
sehr viel schlechter	1	0.2	2	0.5
Gesamt	440	100	440	100

Cohens Kappa für die Übereinstimmung dieser beiden Einschätzungen beträgt 0.46 (Standardfehler 0.035, moderate Übereinstimmung).

Um diese Einschätzung in Relation zum Blutungsverhalten zu betrachten, wurden über die Referenzzeiträume (90 Tage) verschiedene Parameter betrachtet. Es zeigt sich, dass der geschätzte MBLV in gleichem Maße mit der Einschätzung der Patientin korreliert, (Spearman-Korrelation 0.43, $p < 0.0001$) wie der gemessene MBLV (0.43, $p < 0.0001$). Ähnliches gilt für die Einschätzung durch den Prüfarzt. (Tabelle 16)

Tabelle 16 Studien 1 & 2: Vergleich verschiedener Blutungsparameter mit dem CGI

Parameter Änderung in ...	Mittelwert $\pm$ Standard- abweichung	Assoziation zur Einschätzung Prüfarzt, Spearman-Korrelation (Standardfehler) n=366	Assoziation zur Einschätzung Patientin, Spearman-Korrelation (Standardfehler) n=315
Anzahl der Blutungstage	-0.0 $\pm$ 0.11	0.25 (0.051)	0.28 (0.053)
Maximaler BI*	-0.5 $\pm$ 0.78	0.43 (0.047)	0.42 (0.051)
Gemessenem MBLV	-2.57 $\pm$ 4.13	0.45 (0.047)	0.43 (0.051)
Geschätztem MBLV**	-2.01 $\pm$ 3.10	0.45 (0.047)	0.43 (0.051)

* Spotting = 1, leicht = 2, normal = 3, stark = 4

** Modell (M4)

5. Ergebnisse

5.1 Studie 3: Anwendung der gewonnenen Ergebnisse auf eine unabhängige Studie

5.1.1 Schätzwerte

Anhand der Tagebuch- und Hämatologiewerte aus Studie 3 werden mittels der oben gewonnenen Formeln Schätzwerte ermittelt. Um die verschiedenen vorgeschlagenen Modelle zu vergleichen, werden für jedes dieser Modelle die entsprechenden geschätzten MBLV-Werte berechnet und mit dem tatsächlich gemessenen MBLV-Wert verglichen. Als Maß für die Qualität der Ergebnisse wurden verschiedene Zielvariablen betrachtet: zum einen der einzelne MBLV-Wert, zum anderen die in Studien übliche Zielvariable, die Summe des Blutverlustes während einer Blutungsepisode. Für beide wird einleitend eine deskriptive Statistik berechnet, dann wird die Korrelation des geschätzten mit dem gemessenen Wert ermittelt.

Für das erste Modell, M4, liegt der gemessene Wert – Mittelwert (geometrischer Mittelwert / Median) – für Spotting bei 3.04 ml (1.65 ml / 1.10 ml), während der geschätzte Wert 3.23 ml (2.19 ml / 3.16 ml) ist. Der gemessene Wert für leichte Blutung beträgt 9.23 ml (4.70 ml / 4.00 ml), der Schätzwert ist hier 7.52 ml (6.36 ml / 7.27 ml). Für einen Blutungstag mit BI normal betrug der gemessene MBLV 30.39 ml (18.21 ml / 22.10 ml), der geschätzte MBLV ist 31.57 ml (29.36 ml / 30.05 ml). Bei starker Blutung wurden im Mittel 60.86 ml (48.01 ml / 51.20 ml) gemessen, mittels Schätzung 70.25 ml (67.44 ml / 68.42 ml) vorhergesagt (Tabelle 17). Spearmans Korrelationskoeffizient (Standardfehler) zwischen den Werten beträgt 0.73 (0.012) $p < 0.0001$.

Für die Blutmenge, die während einer Episode gemessen wurde, ergab sich als gemessener Wert im Mittel 121.36 ml (Median 110.60 ml), geschätzt wurden 128.97 ml (129.20 ml) (Tabelle 17). Die Spearman-Korrelation (Standardfehler) dieser episodischen Werte ist 0.62 (0.031) $p < 0.0001$.

Obwohl eine Schätzung mit Hilfe einer Kategorisierung sicher nicht die klassische Anwendung für einen Bland-Altman Plot (Bland und Altman, 1986) darstellt, spiegelt er recht gut die Situation: Wie bei einer Schätzung über den Umweg eines Rangmerkmals zu erwarten zeigt sich für jede Intensität eine Überschätzung zu kleiner und eine Unterschätzung zu großer Werte. Insgesamt sieht man, dass die Schätzwerte etwas

höher als die gemessenen sind, was ein Indiz für die Tatsache ist, dass im Tagebuch auch verlorengegangene Blutmengen berücksichtigt sein könnten.

Studie 3: Bland-Altman Plot, logarithmierter MBLV, gemessen und geschätzt, M4.1
Referenzlinien: MW $\pm$ 1.96 Std

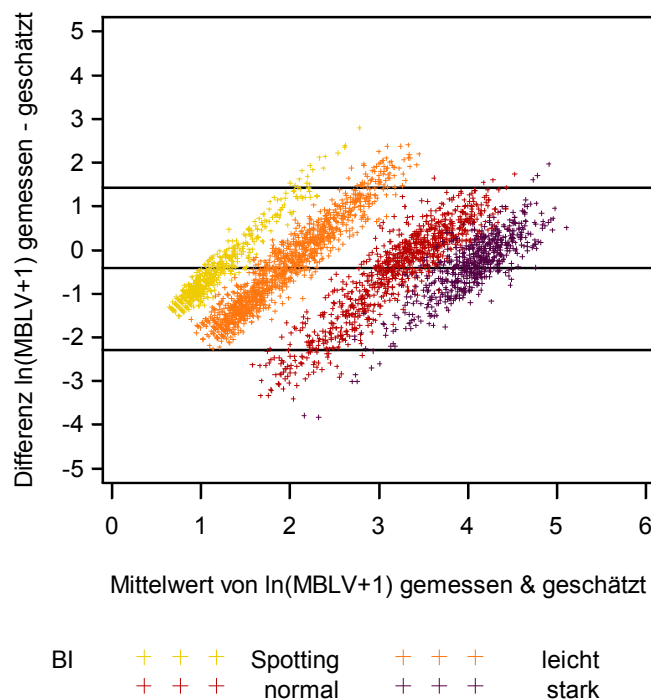


Abbildung 6 Studie 3: Bland-Altman Plot für $\ln(\text{MBLV}+1)$ nach BI

Betrachtet man die entsprechenden Werte für das **vereinfachte Modell M4.1** (Verwendung der Anzahl von Tagen mit starker Blutung mit WW, Indikator von normaler Blutung, Indikator von leichter Blutung mit WW und Indikator von Spotting mit WW aus der aktuellen Episode statt der eher komplexen Tagebuchparameter in Modell M4.1), verändern sich die Schätzwerte nur minimal (Tabelle 17). Die Korrelation ist beinahe genauso gut: Spearmans Korrelationskoeffizient (Standardfehler) beträgt für die Einzelwerte 0.73 (0.012) $p < 0.0001$; für die Episodensumme 0.64 (0.030) $p < 0.0001$.

Tabelle 17 Studie 3: Deskriptive Statistik: MBLV gruppiert nach BI, gemessene Werte und Schätzwerte nach Modell M4 und M4.1

BI	Anzahl Tage	MW $\pm$ STD	geom. MW	Min	Q1	Median	Q3	Max
gemessener MBLV [ml]								
Spotting	529	3.04 $\pm$ 5.89	1.65	0.0	0.50	1.10	2.60	64.2
leicht	1183	9.23 $\pm$ 13.43	4.70	0.0	1.40	4.00	10.80	93.4
normal	922	30.39 $\pm$ 29.09	18.21	0.0	7.90	22.10	44.00	219.9
stark	608	60.86 $\pm$ 42.29	48.01	0.3	32.65	51.20	77.95	362.5
Episode	639	121.36 $\pm$ 95.12		0.0	57.80	110.60	165.10	1150.9

BI	Anzahl Tage	MW $\pm$ STD	geom. MW	Min	Q1	Median	Q3	Max
geschätzter MBLV [ml] nach Modell M4								
Spotting	529	3.23 $\pm$ 0.51	3.19	2.3	2.86	3.16	3.53	4.9
leicht	1183	7.52 $\pm$ 1.58	7.36	4.2	6.43	7.27	8.42	16.0
normal	922	31.57 $\pm$ 9.82	30.23	13.5	25.04	30.05	36.05	80.9
stark	608	70.25 $\pm$ 15.96	68.45	32.7	58.37	68.42	82.31	128.2
Episode	639	128.97 $\pm$ 77.54		2.5	66.63	129.20	179.01	545.1
geschätzter MBLV [ml] nach Modell M4.1								
Spotting	529	3.15 $\pm$ 0.43	3.12	2.0	2.83	3.13	3.41	4.5
leicht	1183	7.62 $\pm$ 1.41	7.50	4.4	6.68	7.53	8.45	14.0
normal	922	31.31 $\pm$ 8.04	30.32	13.4	25.94	30.03	36.12	67.1
stark	608	69.76 $\pm$ 16.31	67.90	34.6	58.71	68.42	79.71	142.2
Episode	639	128.27 $\pm$ 76.95		2.4	68.52	129.16	177.67	531.5

MW=Mittelwert, STD=Standardabweichung, geom. MW=geometrischer MW, Q1,Q3=Quartile, Min=Minimum, Max=Maximum

Etwas weniger gut wird die Schätzung, wenn man auf die Berücksichtigung der hämatologischen Parameter oder der zusätzlichen Tagebuchparameter völlig verzichtet. Im **Modell M4.2**, bei Berücksichtigung aller hämatologischen Werte, jedoch ohne die Tagebuchparameter und das Alter, ist Spearmans Korrelation (Standardfehler) der Einzelwerte mit ihren Schätzern 0.72 (0.012), die des episodischen Blutverlustes 0.60 (0.032), jeweils $p < 0.0001$. Schließt man die Tagebuchparameter ein (**Modell M4.3**), verzichtet aber auf die hämatologischen Werte und das Alter, erhält man eine Spearman-Korrelation von 0.70 (0.013) für die Einzelwerte und 0.54 (0.033) für die Episodensumme (siehe auch Tabelle 18).

Tabelle 18 Studie 3: Deskriptive Statistik: MBLV gruppiert nach BI, Schätzwerte nach den Modellen M4.2 und M4.3

BI	Anzahl	MW $\pm$ STD	geom. MW	Min	Q1	Median	Q3	Max
geschätzter MBLV [ml] nach Modell M4.2								
Spotting	529	3.09 $\pm$ 0.36	3.07	2.4	2.83	3.07	3.31	4.4
leicht	1183	7.45 $\pm$ 1.18	7.36	4.5	6.61	7.22	8.20	11.5
normal	922	31.08 $\pm$ 5.54	30.58	16.0	27.18	30.83	34.33	47.6
stark	608	71.22 $\pm$ 11.06	70.38	49.3	63.28	70.74	77.53	106.2
Episode	639	128.94 $\pm$ 78.38		2.6	68.74	128.84	180.07	553.3

BI	Anzahl Tage	MW $\pm$ STD	geom. MW	Min	Q1	Median	Q3	Max
geschätzter MBLV [ml] nach Modell M4.3								
Spotting	529	3.47 $\pm$ 0.40	3.45	2.5	3.23	3.44	3.79	4.5
leicht	1183	7.99 $\pm$ 0.95	7.93	5.7	7.42	7.92	8.55	11.3
normal	922	32.99 $\pm$ 5.75	32.55	22.2	29.47	31.71	34.83	53.5
stark	608	74.54 $\pm$ 6.81	74.21	46.4	70.30	75.41	79.40	93.3
Episode	639	136.19 $\pm$ 75.99		3.26	78.42	136.91	192.64	402.2

MW=Mittelwert, STD=Standardabweichung, geom. MW=geometrischer MW, Q1,Q3=Quartile, Min=Minimum, Max=Maximum

Selbst die beiden ganz einfachen **Modelle M4.4 und M4.5**, die nur den aktuellen Wert der BI und das Alter der Patientin beziehungsweise allein die BI berücksichtigen, sind zwar etwas schlechter, bieten aber immer noch eine passable erste Schätzung des Blutverlustes nach der BI. Die Spearman-Korrelationen (Standardfehler) der Einzelwerte betragen immer noch 0.69 (0.013) bei Berücksichtigung des Alters der Patientin und 0.71 (0.012) ohne Berücksichtigung des Alters. Die Korrelationen für die Episodensumme sind 0.58 (0.032) bei Berücksichtigung des Alters, sonst 0.55 (0.033) (Siehe Tabelle 19).

Tabelle 19 Studie 3: Deskriptive Statistik: MBLV gruppiert nach BI, Schätzwerte nach den Modellen M4.4 und M4.5

BI	Anzahl	MW $\pm$ STD	geom. MW	Min	Q1	Median	Q3	Max
geschätzter MBLV [ml] nach Modell M4.4								
Spotting	529	3.37 $\pm$ 0.22	3.36	2.9	3.25	3.33	3.53	4.0
leicht	1183	8.05 $\pm$ 0.81	8.01	6.2	7.44	7.89	8.68	10.5
normal	922	33.80 $\pm$ 6.19	33.24	21.6	29.11	33.23	37.92	52.6
stark	608	76.38 $\pm$ 13.33	75.20	48.0	67.92	75.34	86.50	122.1
Episode	639	139.14 $\pm$ 84.40		3.0	70.35	137.58	187.92	517.0
geschätzter MBLV [ml] nach Modell M4.5								
Spotting	529	3.34	3.34	-	-	-	-	-
leicht	1183	7.96	7.96	-	-	-	-	-
normal	922	33.13	33.13	-	-	-	-	-
stark	608	75.64	75.64	-	-	-	-	-
Episode	639	137.27 $\pm$ 79.49		3.3	74.22	135.85	192.37	452.4

MW=Mittelwert, STD=Standardabweichung, geom. MW=geometrischer MW, Q1,Q3=Quartile, Min=Minimum, Max=Maximum

5.1.2 Vergleich des gemessenen und des geschätzten MBLV bezüglich des subjektiven Therapieerfolges (CGI)

Auch in Studie 3 wurde der Therapieerfolg sowohl durch die Patientin als auch durch den Prüfarzt mittels CGI eingeschätzt, siehe Tabelle 20.

Tabelle 20 Studie 3: Häufigkeitsanalyse: CGI

Einschätzung	Prüfarzt		Patientin	
	Anzahl Patientinnen	% der Patientinnen	Anzahl Patientinnen	% der Patientinnen
nicht eingeschätzt	9	5.6	7	4.3
sehr stark verbessert	65	40.1	61	37.7
stark verbessert	22	13.6	27	16.7
verbessert	35	21.6	38	23.5
keine Änderung	27	16.7	23	14.2
schlechter	3	1.9	5	3.1
viel schlechter	1	0.6	0	0
sehr viel schlechter	0	0	1	0.6
Gesamt	162	100.0	162	100.0

Cohens Kappa für die Übereinstimmung dieser beiden Einschätzungen beträgt 0.85 (Standardfehler 0.034), wobei die fast vollständige Übereinstimmung sicher darauf zurückzuführen ist, dass der Arzt in dieser Studie unmittelbar bevor er seine eigene Einschätzung abgab die Einschätzung der Patientin abfragte.

Um diese Einschätzung in Relation zum Blutungsverhalten zu betrachten, wurden über die Referenzzeiträume (56 Tage) wieder verschiedene Parameter betrachtet (n = 111 Patientinnen). Es zeigt sich, dass der geschätzte wie auch der gemessene MBLV nicht relevant mit der Einschätzung durch Patientin und Arzt korrelieren. Die Patientenpopulation dieser Studie erklärt dieses Missverhältnis: während in Studien 1 und 2 neben Patientinnen mit exzessiver Blutung auch solche mit verlängerter oder häufiger Blutung eingeschlossen wurden, ging es hier ausschließlich um exzessive Blutung, so dass die Anzahl der Blutungstage wohl keine Rolle bei der Einschätzung des Therapieerfolgs spielte, sondern lediglich die tägliche Blutmenge. Erwartungsgemäß zeigt sich, dass für den **täglichen** MBLV wiederum eine beachtliche Korrelation zwischen dem CGI (Patientin) und dem geschätzten MBLV Wert (Spearman-Korrelation 0.44, $p < 0.0001$) besteht, wie auch zum gemessenen MBLV (0.43, $p < 0.0001$). Dies spiegelt sich auch in den zum Vergleich ebenfalls analysierten Tagebuchparametern „Anzahl der Blutungstage“ und „Maximale BI“ wider: während Erstere keinerlei Korrelation zur Einschätzung im CGI zeigt, ist Letztere klar mit der Einschätzung korreliert.

Tabelle 21 Studie 3: Vergleich verschiedener Blutungsparameter mit dem CGI

Parameter Änderung in ...	Mittelwert $\pm$ Standard- abweichung	Assoziation zur Einschätzung Prüfarzt, Spearman-Korrelation (Standardfehler) n=111	Assoziation zur Einschätzung Patientin, Spearman-Korrelation (Standardfehler) n=111
Anzahl der Blutungstage	-0.1 $\pm$ 0.22	0.03 (0.096)	0.003 (0.096)
Maximaler BI*	-0.6 $\pm$ 0.95	0.55 (0.080)	0.53 (0.081)
Gemessenem MBLV	-2.72 $\pm$ 6.48	0.30 (0.091)	0.28 (0.092)
Geschätztem MBLV**	-2.87 $\pm$ 8.30	0.26 (0.092)	0.23 (0.093)
Gemessenem täglichen MBLV	-11.79 $\pm$ 20.51	0.42 (0.087)	0.43 (0.086)
Geschätztem täglichen MBLV	-9.02 $\pm$ 16.32	0.48 (0.084)	0.44 (0.086)

* Spotting = 1, leicht = 2, normal = 3, stark = 4

** Modell (M4)

5.1.3 Sensitivität und Spezifität des geschätzten MBLV bezüglich der Einstufung einer Blutungsepisode als „exzessiv“ mittels gemessenem MBLV

648 Episoden waren für die Einstufung als exzessiv verwendbar. Die Einstufung wurde nach gemessenem MBLV und nach den ermittelten Schätzwerten für den MBLV vorgenommen. 380 von 435 als exzessiv einzustufenden Blutungsepisoden wurden nach dem geschätzten MBLV ebenfalls als exzessiv eingestuft, d. h. die Sensitivität des geschätzten MBLV bezüglich der Einstufung einer Episode als exzessiv ist 87 %. 149 der 213 als nicht exzessiv einzustufenden Episoden wurden auch durch den geschätzten MBLV so eingestuft, das entspricht einer Spezifität von 70 %.

Tabelle 22 Studie 3: Vergleich der Einstufung von Blutungsepisoden als exzessiv nach gemessenem und geschätztem MBLV

Einstufung nach geschätztem MBLV*	Einstufung nach gemessenem MBLV		
	exzessiv (Periodensumme > 80 ml)	nicht exzessiv (Periodensumme $\leq$ 80 ml)	
exzessiv (Periodensumme > 80 ml)	380 (58.6 %) 87.4 % der exzessiven	64 (9.9 %) 30.0 % der nicht exzessiven	444 (68.5%)
nicht exzessiv (Periodensumme $\leq$ 80 ml)	55 (8.5 %) 12.6 % der exzessiven	149 (23.0 %) 69.9 % der nicht exzessiven	204 (31.5 %)
	435 (67.1 %)	213 (32.9 %)	648 (100 %)

* Modell (M4)

5.2 Studien 4 und 5: Schätzwerte aus BK

Analog zur Vorgehensweise bezüglich BI in Studie 3 wurden die gewonnenen Schätzwertberechnungen für die BK auf die Studien 4 und 5 angewendet und die gewonnenen Abschätzungen mit dem tatsächlich gemessenen MBLV verglichen.

Da in diesen Studien keine Tageswerte für den MBLV vorliegen, sondern lediglich episodewise alle sanitären Hilfsmittel gemessen wurden, ist auch der Vergleich auf die Episodensumme beschränkt.

Der gemessene Wert – Mittelwert (Median) – für die Blutmenge, die während einer Episode verloren wurde, lag in Studie 4 bei 102.90 ml (98.00 ml), in Studie 5 bei 119.34 ml (92.96 ml).

Für das erste Modell, MK1.1, liegt der geschätzte Wert im Mittel bei 119.10 ml (114.49 ml) in Studie 4 und 138.12 ml (134.83 ml) (Tabelle 23). Die Spearman-Korrelation (Standardfehler) dieser episodewise Werte ist 0.31 (0.150) $p=0.044$ für Studie 4 und 0.52 (0.060) $p<0.0001$ für Studie 5.

Für das Modell MK2.1 liegt der geschätzte Wert im Mittel bei 116.21 ml (109.74 ml) für Studie 4 und bei 144.70 ml (142.10 ml) für Studie 5 (Tabelle 23). Die Korrelation (Spearman) dieser episodewise Werte ist 0.20 (0.155) $p=0.213$ für Studie 4 und 0.46 (0.062) $p<0.0001$ für Studie 5.

Tabelle 23 Studien 4 und 5: Deskriptive Statistik: MBLV Episodensumme, gemessene Werte und Schätzwerte nach Modell MK1.1 und MK2.1

BI	Anzahl Episoden	MW $\pm$ STD	Min	Q1	Median	Q3	Max
gemessener MBLV [ml]							
Studie 4	42	102.90 $\pm$ 44.335	29.0	68.00	98.00	127.00	219.0
Studie 5	207	119.34 $\pm$ 106.332	0.1	46.87	92.96	166.11	862.8
geschätzter MBLV [ml] nach Modell MK1.1							
Studie 4	42	119.10 $\pm$ 51.610	30.4	87.75	114.49	143.70	271.8
Studie 5	207	138.12 $\pm$ 66.353	4.2	101.03	134.83	173.13	363.0
geschätzter MBLV [ml] nach Modell MK2.1							
Studie 4	42	116.21 $\pm$ 33.767	60.2	100.41	109.74	130.97	237.9
Studie 5	207	144.70 $\pm$ 49.134	5.4	130.17	142.10	167.28	304.0

MW=Mittelwert, STD=Standardabweichung, Q1,Q3=Quartile, Min=Minimum, Max=Maximum

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden statistische Modelle untersucht, die einer Quantifizierung von Blutungsintensitäten, wie sie in Menstruationstagebüchern angegeben werden, dienen. Zugrunde gelegt wurden dabei mit der Alkalin-Hämatin-Methode in den gesammelten sanitären Hilfsmitteln gemessene Werte für das Menstruale Blutverlustvolumen. Der bei Fraser (Fraser et al., 1984) gewählte Ansatz einer Mittelwertbildung über die einzelnen BI konnte durch die Wahl eines loglinearen Modells, die Modellierung der patientenspezifischen Effekte und die Hinzunahme wichtiger Einflussfaktoren verbessert werden. Dabei stellten sich folgende Parameter als interessant heraus:

- Hämatologieparameter, insbesondere Hämoglobin und Serum-Ferritin
- ergänzende Informationen aus dem (gut geführten) Blutungstagebuch:
 - das generelle Vorhandensein der BI stark sowie die Häufigkeit von Tagen mit starker BI in der Erfahrung der Patientin und in der aktuellen Blutungsepisode
 - die Häufigkeit von Tagen mit normaler BI pro Episode in der Erfahrung der Patientin
 - die Häufigkeit von Tagen mit leichter BI in der Erfahrung der Patientin oder das völlige Fehlen dieser BI im Gebrauch der Patientin.
 - die Benutzung bzw. Nichtnutzung der BI Spotting durch die Patientin in der aktuellen Episode sowie
- das Alter der Patientin.

Die Vereinfachung der verwendeten Tagebuchparameter auf leichter zu ermittelnde Parameter aus der aktuell betrachteten Blutungsepisode (Anzahl der Tage mit starker BI, Vorhandensein von Tagen mit normaler BI, mit leichter BI und mit Spotting) bringt ähnlich gute Ergebnisse, auch die Schätzwerte ändern sich kaum.

Dabei ergäben sich beispielsweise für eine 38-jährige Patientin, wie sie für die hier verwendeten Studien typisch wäre, mit einem Hämoglobin-Wert von 12.3 g/dl, einem Ferritin-Wert von 20 ng/ml, in einer Blutungsepisode, in der an einem Tag eine starke Blutung und alle anderen BI an mindestens einem Tag auftreten, folgende Schätzwerte (Standardfehler): Blutverlust an einem Tag mit starker Blutung ca. 72 ml (43.9), an einem Tag mit normaler Blutung ca. 33 ml (19.5), an einem Tag mit leichter Blutung ca. 8 ml (5.6) und an einem Tag mit Spotting ca. 3 ml (2.6).

Eine weitere Vereinfachung des Modells bringt zwar immer noch gute Ergebnisse, mit dem Wegfall einzelner unterstützender Parameter nimmt aber die Korrelation mit den gemessenen Werten leicht ab. Daher empfiehlt sich für die weitere Verwendung vor allem das Modell 4.1, in das neben den BI selbst und den eben genannten Tagebuchparametern die hämatologischen Werte Hämoglobin und Ferritin sowie das Alter der Patientin einfließen.

Ein Vergleich der Veränderung verschiedener Blutungsparameter vom Beginn zum Ende der jeweiligen Studie mit der subjektiven Einschätzung der Patientin dieser Veränderung bzw. mit der globalen Einschätzung der Veränderung durch den Prüfarzt zeigt, dass der geschätzte MBLV den deutlichsten Zusammenhang mit dieser subjektiven Einschätzung zeigt, ähnlich gut wie der tatsächlich gemessene MBLV. So ist die Spearman-Korrelation (Standardfehler) zwischen Patientinnen-Einschätzung und Änderung des geschätzten MBLV 0.43 (0.051) in den Studien 1 & 2 und 0.44 (0.086) in Studie 3. Zum gemessenen MBLV beträgt die Korrelation 0.43 (0.051) in den Studien 1 & 2 und 0.43 (0.086) in Studie 3. Die Prüfarzteinschätzung weist eine Spearman-Korrelation zum geschätzten MBLV von 0.45 (0.047) in Studien 1 & 2 sowie 0.48 (0.084) in Studie 3 auf. Im Vergleich dazu beträgt die Spearman-Korrelation zum gemessenen MBLV 0.45 (0.047) in Studien 1 & 2 sowie 0.42 (0.087) in Studie 3. Die Rolle des menstrualen Blutverlusts für die subjektive Einschätzung des Therapieerfolgs in einer Studie zur Therapie von Menorrhagie durch Prüfarzt und Patientin wird also durch den geschätzten Blutverlust genauso gut widerspiegelt wie durch den gemessenen Blutverlust.

Andere Blutungsparameter, wie beispielsweise die Anzahl der Blutungstage oder die maximale BI pro Tag im betrachteten Zeitraum, weisen eine deutlich schlechtere bzw. keine relevante Korrelation zum subjektiv eingeschätzten Therapieerfolg auf.

Die für Studien interessante Diagnose von dysfunktionalen uterinen Blutungen, insbesondere verstärkter, exzessiver Blutungen aufgrund des geschätzten MBLV ließ sich in der Kontrollstudie 3 mit einer Sensitivität (Rate der gefundenen, nach gemessenem MBLV diagnostizierten exzessiven Blutungen) von 87 % durchführen. Die Spezifität der Diagnose (Rate der ebenfalls als nicht exzessiv eingestuft von den gemäß gemessenem MBLV nicht als exzessiv diagnostizierten Blutungen) war 70 %. Die im Vergleich zur Sensitivität geringere Spezifität ist auch ein Hinweis auf die weiter unten diskutierte Scheingenauigkeit des MBLV.

Die Schätzung des Blutverlusts für die eingeschränkten BK Spotting und Blutung ist erwartungsgemäß weniger erfolgreich. Da ja in den der Ermittlung der Schätzwerte zugrunde liegenden Studien die Erfassung über die BI erfolgte, musste die Zusammenfassung zu BK künstlich retrospektiv erfolgen. Um der Tatsache gerecht zu

werden, dass die Definition von Spotting über die Studien (und die dazwischen liegenden Jahre) nicht einheitlich war, wurden zwei verschiedene Wege zur Zusammenfassung gewählt: zum einen wurde die BI Spotting separiert, alle anderen BI wurden zur BK Blutung zusammengefasst (S)(LNS), zum anderen wurden die BI Spotting und leicht als BK Spotting interpretiert, BI normal und stark als BK Blutung zusammengefasst (SL)(NS). Je nach Modell ergaben sich hier Blutverlustwerte von etwas über 3 ml für Spotting (analog zur BI Spotting) und 28 – 30 ml für Blutung bei der Kategorisierung (S)(LNS), bei der Kategorisierung (SL)(NS) sind es 6 – 7 ml für Spotting und 46 – 48 ml für Blutung.

Da in den Studien 4 und 5 die MBLV Menge nur episodewise zur Verfügung stand, ließ sich ein Vergleich hier mit den geschätzten Werten auch nur auf der Grundlage der Episodensumme des MBLV durchführen. Dabei ergab sich für die Kategorisierung (S)(LNS) eine Spearman-Korrelation von 0.31 für Studie 4 und 0.52 für Studie 5. Die Kategorisierung (SL)(NS) traf offenbar bei beiden Studien nicht so gut die dort gewählten Einordnungen, die Spearman-Korrelationen lagen für dieses Modell nur bei 0.20 für Studie 4 und 0.46 für Studie 5. Die nicht relevanten Korrelationen für Studie 4 sind möglicherweise auch auf die geringe Anzahl von Patientinnen ($n = 23$) und die Tatsache, dass fast ein Drittel der Patientinnen Eisensubstitutionen oder Bluttransfusionen erhielten, zurückzuführen.

Trotz der interessanten Resultate gibt es auch bei den zugrunde liegenden Daten Probleme, wie sie schon weithin in der Literatur beschrieben wurden: Die Variationsbreite der einer einzelnen BI zugeordneten Messwerte für den MBLV ist ausgesprochen groß, bis hin zu widersprüchlichen Angaben.

Ein Teil der beachtlichen Variabilität ist sicher Datenfehlern zuzuordnen, wie sie in Studien dieser Größenordnung unvermeidbar sind, bei der Beurteilung der einzelnen Patientin in der medizinischen Praxis aber unweigerlich auffallen würden und rückgefragt werden könnten. So sind Blutmengen von über 50 ml bis hin zu 354 ml für einen einzelnen Spottingtag sicher einer Falschdatierung der sanitären Hilfsmittel oder vergleichbaren Fehlern anzulasten, schon weil eine einzelne Slipereinlage, wie sie die Definition von Spotting in diesen Studien erlaubt, diese Flüssigkeitsmenge gar nicht aufzunehmen vermag. Umgekehrt wird kaum eine Patientin wirklich Blutmengen von weniger als einem Milliliter pro Tag als starke Blutung einstufen, auch hier handelt es sich vermutlich um Datenfehler, die sich im Einzelfall eventuell durch Rücksprache mit der einzelnen Patientin beheben ließen. In der Menge der verwendeten Daten (z.B. 49 von 3896 Spottingtagen mit $MBLV > 50$ ml, 35 von 3259 Tagen die BI stark mit $MBLV < 1$ ml) haben derartige Ausreißer jedoch einen geringen Einfluss. Die

Spannweite der MBLV-Werte für die einzelnen BI und BK dürfte aber in der klinischen Praxis deutlich kleiner sein.

Ein weiterer Grund für die große Variabilität der MBLV-Werte, die einer einzelnen BI zugeordnet werden, könnte jedoch in einer Scheingenauigkeit des MBLV liegen: Ein Teil des Blutes ist niemals in den sanitären Hilfsmitteln nachweisbar, da es beim Toilettengang, unter der Dusche u. ä. abgeht (Wyatt et al., 2001). Dies ist jedoch der Frau, insbesondere wenn es sich um größere Blutmengen handelt, mit Sicherheit bewusst und kann bei der Angabe im Tagebuch berücksichtigt werden. Daher sind in dieser Hinsicht die Tagebuchangaben sogar aussagekräftiger als der gemessenen MBLV, was der hier erarbeiteten Methodik zugute kommen dürfte. Einerseits wird – da die Schätzwerte ja auf gemessenen MBLV Werten basieren – sicher auch der Schätzwert etwas zu niedrig sein. Bei der Ermittlung der Schätzung wird jedoch andererseits über eine Vielzahl von Tagen „gemittelt“, so dass einzelne extreme Differenzen zwischen Tagebuchangabe und MBLV Messung in der Schätzung nicht all zu sehr ins Gewicht fallen, dagegen werden bei der Betrachtung des einzelnen Tagebuchs und Tages solche Differenzen, die aus dem Blutverlust außerhalb der sanitären Hilfsmittel resultieren, durch die Schätzung korrigiert.

Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht die Differenz zwischen Sensitivität und Spezifität des geschätzten MBLV bei der Diagnose exzessiver Blutungsepisoden. Während in Studie 3 von den mittels gemessenem MBLV festgestellten exzessiven Blutungsepisoden 87 % wieder gefunden wurden, findet die Schätzmethode zusätzliche, durch die Messung nicht als exzessiv diagnostizierte Episoden jetzt als exzessiv. Eine Einschätzung der Patientin der BI als „stärker als der gemessene MBLV aufgrund zusätzlich verlorenen Blutes“ würde diese Disbalance zwischen Sensitivität und Spezifität erklären.

Es ist mit einiger Berechtigung anzunehmen, dass so auch einen Teil der von Fraser (Fraser et al., 1984) beklagten großen Variabilität und der von ihm beobachteten Widersprüchlichkeit aufeinander folgender Tagebucheinträge erklärbar wird.

Einschränkend muss hier, auch im Vergleich zu den eben zitierten Werten, ganz klar gesagt werden, dass die hier gewonnenen Schätzwerte auf Patientinnen mit Blutungsproblemen basieren. Von den Patientinnen aus den Studien 1 und 2 hatten 378 zu Baseline exzessive Blutungen, nur 62 hatten nicht über exzessive Blutungen, dafür aber über besonders lange und/oder häufige Blutungsepisoden zu klagen. Im Verlauf der Studien veränderte sich diese Zusammensetzung zwar, so dass am Ende 40 % der Patientinnen (Plazebo und Behandlung) mit zu Baseline exzessivem Blutungsverhalten kuriert waren (BSP AG Germany/Bayer HealthCare Pharmaceuticals, 2009a; Bayer Healthcare AG, 2010). Jedoch basiert auch bei den

kurierten Patientinnen die Einschätzung einer Blutung mit einer bestimmten BI noch immer auf den Erfahrungen mit starken Blutungen. Daher ist davon auszugehen, dass für Frauen ohne Blutungsprobleme die Werte niedriger sind, vergleichbar mit den von Fraser ermittelten Werten. Daher sind weitere Untersuchungen an beschwerdefreien Frauen notwendig, um die Schätzwerte für diese Zielgruppe zu validieren oder valide Schätzwerte für gesunde Frauen ohne Blutungsprobleme zu ermitteln.

Da in der Praxis eine Schätzung der Blutmenge jedoch besonders häufig für Frauen mit derartigen Problemen benötigt wird, steht mit den vorliegenden statistischen Modellen ein nützliches Instrument zur Verfügung. Für diese Gruppe von Patientinnen fanden die hier zunächst aus den beiden Studien 1 & 2 ermittelten Werte eine klare Bestätigung in der Studie 3 und auch – mit den durch die komplett unterschiedliche Erfassung der Blutung gebotenen Einschränkungen – in den Studien 4 und 5.

Bemerkenswert ist die in allen Modellen ähnliche Relation der BI zueinander, die BI leicht entspricht einem Blutverlust von etwas mehr als dem Doppelten des Blutverlustes bei Spotting und die BI stark einem Blutverlust von etwas mehr als dem Doppelten des Blutverlustes bei der BI normal, während der Abstand von leicht zu normal auffällig größer ist: In unseren Modellen ist der Blutverlust bei normaler BI mehr als viermal so hoch wie bei leichter BI. Interessanterweise finden sich ähnliche Relationen mit dem deutlich größerem Abstand zwischen den BI leicht und normal auch bei Fraser (Fraser et al., 1984) (Spotting 2.5 ml, leicht 5.7 ml, normal 16 ml und stark 22 ml). Auch hier entspricht die BI leicht etwas mehr als der doppelten Blutmenge von Spotting, die BI stark hier weniger als dem doppelten MBLV von normal, der Verhältnis zwischen den MBLV bei leichter und normaler BI ist jedoch etwa 3 zu 1.

Einerseits wird immer wieder betont, dass bei Blutungsproblemen letztlich nicht der gemessene Wert, sondern die persönliche Einschätzung der Frau, was normal oder was nicht tolerierbar ist, im Vordergrund stehen sollte (Warner et al., 2004b; Davis, 2009). Andererseits wurde vielfach festgestellt, dass das subjektive Empfinden sehr unterschiedlich sein kann und mitunter der Hinweis, dass der Blutverlust im Vergleich zu anderen Frauen durchaus normal sei, die Frau vor übereilten Therapiewünschen bis hin zur Hysterektomie bewahren könnte (Chimbira et al., 1980). Mit den hier entwickelten Modellen ergibt sich jetzt die Möglichkeit einer semi-quantitativen Einschätzung von Blutungsepisoden auf der Basis eines gut geführten Blutungs-Tagebuchs und einer Blutprobe, die einen guten Kompromiss zwischen aufwändiger und nicht unbedingt verlustfrei exakter Alkalin-Hämatin Messung und rein verbaler Einschätzung einer Episode durch die Patientin darstellt. Diese Einschätzung berücksichtigt sowohl das subjektive Empfinden der Patientin, ermöglicht aber auch eine Relativierung durch Vergleich mit anderen Patientinnen und Blutungsepisoden.

7. Zusammenfassung

Das Ausmaß des menstrualen Blutverlusts ist wichtig für das Wohlbefinden der Frau, die gynäkologischen Untersuchung sowie die Beurteilung von Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien. Dazu ist eine Abschätzung des Blutverlusts notwendig, Standard ist dabei die Messung mittels Alkalin-Hämatin Methode.

Eine kategorielle Erfassung des Blutverlusts erfolgt mittels eines Menstruationstagebuchs mit täglichen Einträgen über die Intensität der vaginalen Blutung (Spotting, leicht, normal und stark). Es ist jedoch nicht ohne weiteres möglich, auf ihrer Grundlage den tatsächlichen Blutverlust einzuschätzen oder zwei Blutungsepisoden zu vergleichen. Eine Quantifizierung der in Menstruationstagebüchern verwendeten Intensitäten ist daher wünschenswert.

Aus zwei Studien mit Patientinnen mit dysfunktionalen vaginalen Blutungen, in denen sowohl die Alkalin-Hämatin-Messung als auch Blutungstagebücher verwendet wurden, werden verschiedene Parameter wie Hämoglobin, Serum-Ferritin, Alter, Vorhandensein und Anzahl von Tagen mit den einzelnen Blutungsintensitäten in verschiedenen Bezugszeiträumen, auf ihren Einfluss auf den Blutverlust an einem Tag hin untersucht und nach dem Bayesschen Informationskriterium das beste der untersuchten Modelle ermittelt. Es werden außerdem mehrere vereinfachte Modelle verglichen.

Die entwickelten Modelle werden auf der Grundlage einer dritten Studie zur Behandlung von Menorrhagie validiert. Dabei zeigt sich, dass die Rolle des menstrualen Blutverlusts für die subjektive Einschätzung des Therapieerfolgs dieser Studie durch Prüfarzt und Patientin mittels geschätztem Blutverlust genauso gut widerspiegelt wird wie mittels gemessenem Blutverlust.

Die Sensitivität des geschätzten Blutverlusts bezüglich der Einschätzung einer Blutungsepisode als exzessiv (Blutverlust > 80 ml) beträgt in dieser Studie 87%, die Spezifität 70% im Vergleich zur Einstufung mittels gemessenem Blutverlust.

Die Schätzwerte weisen in dieser dritten Studie zu den gemessenen Werten eine Korrelation von über 0.7 auf, dabei werden, wie bei dem Weg über die Blutungsintensität zu erwarten, für jede einzelne Intensität kleine Werte über- und große Werte unterschätzt.

Da in der Praxis die Einschätzung des Blutverlustes insbesondere für Patientinnen mit großem menstruellem Blutverlust von Interesse ist, stellen die hier gewonnenen Schätzwerte trotz der speziellen Population von Frauen mit dysfunktionalen uterinen Blutungen ein probates Hilfsmittel für die klinische Praxis dar.

8. Literatur

- Archer, D. F. and Pickar, J. H. (2002). "The assessment of bleeding patterns in postmenopausal women during continuous combined hormone replacement therapy: a review of methodology and recommendations for reporting of the data." *Climacteric* 5(1): 45-59.
- Bachmann, G. and Korner, P. (2007). "Bleeding patterns associated with oral contraceptive use: a review of the literature." *Contraception* 76(3): 182-189.
- Bachmann, G. and Korner, P. (2009). "Bleeding patterns associated with non-oral hormonal contraceptives: a review of the literature." *Contraception* 79(4): 247-258.
- Bayer Healthcare AG. (2010). "A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Placebo-Controlled, 7 Cycle Duration (196 Days), Phase 3 Study of Oral Estradiol Valerate/Dienogest Tablets for the Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding (Study Number: 91470 (308961) NCT00307801)." Retrieved 21Feb2011, from http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_9054_4.pdf.
- Belsey, E. M., Machin, D., et al. (1986). "The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods." *Contraception* 34(3): 253-260.
- Bland, J. M. and Altman, D. G. (1986). "Statistical-Methods for Assessing Agreement between 2 Methods of Clinical Measurement." *Lancet* 1(8476): 307-310.
- Bongartz, M. (2009). A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Placebo-Controlled, 7 Cycle Duration (196 Days), Phase 3 Study of Oral Estradiol Valerate/Dienogest Tablets for the Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding. *Bayer Schering Pharma internal clinical study report number A42568*.
- BSP AG Germany and Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. (2007). "Randomized comparative study of the efficacy of the levonorgestrel IUS and oral mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia (Study Number: 90830 (014160/93547))." Retrieved 21Feb2011, from http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_10245_0.pdf.
- BSP AG Germany/Bayer HealthCare Pharmaceuticals. (2009a). "A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Placebo-Controlled, 7 Cycle Duration (196 Days), Phase 3 Study of Oral Estradiol Valerate/Dienogest Tablets for the Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding (Study Number: 91469 (308960) NCT00293059)." Retrieved 21Feb2011, from http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_9054_3.pdf.
- BSP AG Germany/Bayer Healthcare Pharmaceuticals. (2009b). "A multicenter, randomized, open label, parallel group, active control study to evaluate the efficacy and safety of LNG IUS (Mirena) as compared to medroxyprogesterone acetate during 6 cycles of treatment in patients with idiopathic menorrhagia (Study Number: 91518 (309849) NCT00360490)." Retrieved 21Feb2011, from http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_10245_2.pdf.
- Chimbira, T. H., Anderson, A. B. M., et al. (1980). "Relation between measured menstrual blood-loss and patients subjective assessment of loss, duration of bleeding, number of sanitary towels used, uterine weight and endometrial surface-area." *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 87(7): 603-609.
- Davis, A. R. (2009). "Heavy Menstrual Bleeding." *OBG Management* Retrieved 15Feb2011, from www.obmanagement.com/pdf/supplb0g_heavybleeding.pdf.
- Elo, I. (2003). Randomized Comparative Study of the Efficacy of the Levonorgestrel IUS and Oral Mefenamic Acid for the Treatment of Ideopathic Menorrhagia. Full report including both the Comparative Part of the Study and the Extended Follow-Up for the LNG IUS Group *Schering Oy internal clinical study report number A14096*.
- Elo, I. and Virtanen-Kari, S. (2002). Randomized comparative study of the efficacy of levonorgestrel IUS and oral tranexamic acid for the treatment of ideopathic

menorrhagia. Final report on 12-cycle data. Leiras internal clinical study report number A00630.

Fraser, I. S., Critchley, H. O. D., et al. (2007). "A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding." Fertility and Sterility 87(3): 466-476.

Fraser, I. S., McCarron, G., et al. (1984). "A preliminary-study of factors influencing perception of menstrual blood-loss volume." American Journal of Obstetrics and Gynecology 149(7): 788-793.

Fraser, I. S., McCarron, G., et al. (1985). "Blood and total fluid content of menstrual discharge." Obstetrics and Gynecology 65(2): 194-198.

Fraser, I. S., Warner, P., et al. (2001). "Estimating menstrual blood loss in women with normal and excessive menstrual fluid volume." Obstetrics and Gynecology 98(5): 806-814.

Gerlinger, C. (2005). Entwicklung zweier methodischer Leitlinien zur Beurteilung von Blutungsmustern – Eine Hilfe für Zulassung und Verschreibung auf der Basis einer empirischen Analyse. Institut für Gesundheitswissenschaften. Berlin, Technische Universität Berlin. Dissertation.

Gerlinger, C., Endrikat, J., et al. (2007). "Evaluation of menstrual bleeding patterns: a new proposal for a universal guideline based on the analysis of more than 4500 bleeding diaries." European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 12: 203-211.

Guy, W. (1976). Clinical Global Impression (CGI). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. W. Guy. Rockville, MD., U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institute for Mental Health 218-222.

Hale, G. E., Manconi, F., et al. (2010). "Quantitative Measurements of Menstrual Blood Loss in Ovulatory and Anovulatory Cycles in Middle- and Late-Reproductive Age and the Menopausal Transition." Obstetrics and Gynecology 115(2): 249-256.

Hallberg, L., Hogdahl, A.-M., et al. (1966). "Menstrual blood loss - a population study - variation at different ages and attempts to define normality." Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica 45(3): 320-&.

Hallberg, L. and Nilsson, L. (1964). "Determination of menstrual blood loss." Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation 16(2): 244-&.

Haynes, P. J., Hodgson, H., et al. (1977). "Measurement of menstrual blood-loss in patients complaining of menorrhagia." British Journal of Obstetrics and Gynaecology 84(10): 763-768.

Higham, J. M., O'Brien, P. M. S., et al. (1990). "Assessment of menstrual blood-loss using a pictorial chart." British Journal of Obstetrics and Gynaecology 97(8): 734-739.

Higham, J. M. and Shaw, R. W. (1999). "Clinical associations with objective menstrual blood volume." European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology 82(1): 73-76.

Janssen, C. A. H., Scholten, P. C., et al. (1995). "Simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood-loss." Obstetrics and Gynecology 85(6): 977-982.

Jensen, J. T., Parke, S., et al. (2011). "Effective Treatment of Heavy Menstrual Bleeding With Estradiol Valerate and Dienogest." Obstetrics and Gynecology 117(4): 777-787.

Kaunitz, A. M., Bissonnette, F., et al. (2010). "Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System or Medroxyprogesterone for Heavy Menstrual Bleeding: A Randomized Controlled Trial (vol 116, pg 625, 2010)." Obstetrics and Gynecology 116(4): 999-999.

Kelly, A. K. and Pemrick, S. (2009). A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Placebo-Controlled, 7 Cycle Duration (196 Days), Phase 3 Study of Oral Estradiol Valerate/Dienogest Tablets for the Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding. Bayer HealthCare internal clinical study report number A29849

- Kuha, J. (2004). "AIC and BIC - Comparisons of assumptions and performance." Sociological Methods & Research 33(2): 188-229.
- Mishell, D. R., Guillebaud, J., et al. (2007a). "Combined hormonal contraceptive trials: variable data collection and bleeding assessment methodologies influence study outcomes and physician perception." Contraception 75(1): 4-10.
- Mishell, D. R., Guillebaud, J., et al. (2007b). "Recommendations for standardization of data collection and analysis of bleeding in combined hormone contraceptive trials." Contraception 75(1): 11-15.
- Muenzen, R. (2009). A multicenter, randomized, open-label, parallel-group, active-control study to evaluate the efficacy and safety of LNG IUS (Mirena) as compared to medroxyprogesterone acetate during 6 cycles of treatment in patients with idiopathic menorrhagia. Bayer HealthCare internal clinical study report number A38313.
- Nevatte, T. M., Magnay, J. L., et al. (2008). "Quantification of Menstrual Cycle Disorders." European Obstetrics & Gynecology Retrieved 22Feb2011, 3, from www.touchbriefings.com/ebooks.
- Newton, J., Barnard, G., et al. (1977). "Rapid method for measuring menstrual blood-loss using automatic extraction." Contraception 16(3): 269-282.
- Pendergrass, P. B., Scott, J. N., et al. (1984). "A rapid, noninvasive method for evaluation of total menstrual loss." Gynecologic and Obstetric Investigation 17(4): 174-178.
- Reid, P. C. (2006). "Assessment of menorrhagia by total menstrual fluid loss." Journal of Obstetrics & Gynaecology 26(5): 438-441.
- Reid, P. C., Coker, A., et al. (2000). "Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart: a validation study." British Journal of Obstetrics and Gynaecology 107(3): 320-322.
- Reid, P. C. and Virtanen-Kari, S. (2005). "Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts." Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology 112(8): 1121-1125.
- Rote Liste Service GmbH (2009a). Mirena Fachinformation (Summary of Product Characteristics). B. S. Pharma, Rote Liste Service GmbH.
- Rote Liste Service GmbH (2009b). Qlaira Filmtabletten Fachinformation (Summary of Product Characteristics). B. S. Pharma. Berlin, Rote Liste Service GmbH.
- Schwarz, G. (1978). "Estimating dimension of a model." Annals of Statistics 6(2): 461-464.
- van Eijkeren, M. A., Scholten, P. C., et al. (1986). "The alkaline hematin method for measuring menstrual blood-loss - a modification and its clinical use in menorrhagia." European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology 22(5-6): 345-351.
- Warner, P., Critchley, H. O. D., et al. (2004a). "Menorrhagia I: Measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: A survey with follow-up data." American Journal of Obstetrics and Gynecology 190(5): 1216-1223.
- Warner, P., Critchley, H. O. D., et al. (2004b). "Menorrhagia II: Is the 80-mL blood loss criterion useful in management of complaint of menorrhagia?" American Journal of Obstetrics and Gynecology 190(5): 1224-1229.
- Welsh, A. (2007). Clinical Guidelines: Heavy Menstrual Bleeding. RCOG Press. N. I. f. H. a. c. E. (NICE). London, RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynecologists.
- Wyatt, K. M., Dimmock, P. W., et al. (2001). "Determination of total menstrual blood loss." Fertility and Sterility 76(1): 125-131.

9. Tabellenanhang

Modellierung: verwendetes Programm (Beispiel M4.3)

```
PROC MIXED DATA=studielund2 ORDER=INTERNAL METHOD=ML NOCLPRINT
;CLASS bi subject
;MODEL ln_mblv=bi hemoglobin ferritin bi*ferritin /SOLUTION CL
;RANDOM bi / SUBJECT=subject G GCORR TYPE=UN
;REPEATED / GROUP=bi
;RUN;QUIT;
```

Tabelle 24 Modellierungsschritt 3: Anzahl der Blutungstage / Indikator der BI: Vergleich verschiedener Bezugspunkte

(M2): BI + WW + Hb + Fe + WW Fe :	BIC von stark			BIC von normal		BIC von leicht			BIC von Spotting		
(BIC = 55837.6) zuzüglich Berücksichtigung von...	ohne ...	mit WW	bessere	ohne ... = besser	mit WW	ohne ...	mit WW	bessere	ohne ...	mit WW	bessere
# Tage mit der BI in der aktuellen Blutungsepisode (1)	55832.1	55823.6	55823.6	55843.2	55854.1	55839.1	55853.8	55839.1	55842.1	55853.8	55842.1
# Tage mit der BI in der vorhergehenden Blutungsepisode, Ersatz aktuelle Episode (2)	55841.5	55845.1	55841.5	55837.4	55847.2	55840.4	55853.8	55840.4	55843.3	55847.1	55843.3
mittlere # der Tage mit der BI in den Episoden der letzten 30 Tagen vor der Episode (3)	55840.7	55848.6	55840.7	55837.4	55845.0	55840.9	55855.7	55840.9	55843.0	55845.2	55843.0
# Tage mit der BI in der zweitstärksten Baseline-Episode (Gewichte nach Fraser et al.) (4)	55842.7	55845.2	55842.7	55830.1	55836.9	55824.7	55841.0	55824.7	55843.0	55849.2	55843.0

(M2): BI + WW + Hb + Fe + WW Fe :	BIC von stark			BIC von normal		BIC von leicht			BIC von Spotting		
(BIC = 55837.6) zuzüglich Berücksichtigung von...	ohne ...	mit WW	bessere	ohne ... = besser	mit WW	ohne ...	mit WW	bessere	ohne ...	mit WW	bessere
∃ der BI in der aktuellen Episode (5)	55843.7	55847.3	55843.7	55838.6	55843.8	55837.4	55832.6	55832.6	55836.3	55830.1	55830.1
∃ der BI im gesamten Tagebuch der Patientin (6)	55840.2	55825.2	55825.2	55841.9	55846.8				55843.6	55844.6	55843.6
(1), (2)	55832.4	55815.3	55824.8	55842.1	55857.5	55843.2	55870.1	55843.2	55847.6	55864.3	55847.6
(1), (3)	55831.7	55820.8	55824.3	55842.4	55856.9	55843.5	55871.4	55843.5	55847.1	55863.1	55847.1
(1), (4)	55837.8	55835.3	55828.9	55836.0	55855.5	55828.2	55858.2	55828.2	55847.2	55868.6	55847.2
(1), (5)	55829.7	55824.4	55825.8	55840.9	55861.7	55834.3	55844.8	55830.1	55842.3	55853.0	55836.1
(1), (6)	55835.4	55815.5	55815.5	55847.5	55863.6				55848.1	55861.8	55848.1
(2), (3)	55846.6	55864.3	55846.6	55843.3	55860.9	55846.5	55874.6	55846.5	55848.7	55863.7	55848.7
(2), (4)	55846.3	55849.4	55846.3	55828.5	55844.3	55829.0	55858.5	55829.0	55848.9	55862.1	55848.9
(2), (5)	55847.5	55850.4	55847.5	55839.2	55853.7	55839.9	55849.0	55835.1	55841.6	55839.5	55835.3
(2), (6)	55843.7	55830.3	55828.6	55841.9	55856.5				55849.3	55855.7	55849.3
(3), (4)	55845.4	55852.0	55845.4	55828.3	55841.9	55829.5	55860.7	55829.5	55848.6	55861.5	55848.6
(3), (5)	55846.7	55854.0	55846.7	55839.4	55851.7	55840.3	55850.6	55835.7	55841.1	55838.2	55834.8
(3), (6)	55842.8	55833.4	55827.7	55841.9	55854.4				55849.0	55854.0	55849.0
(4), (5)	55848.7	55856.1	55848.7	55830.3	55843.0	55823.9	55835.1	55819.4	55841.3	55844.6	55835.1
(4), (6)	55846.1	55841.0	55831.1	55833.4	55845.8				55848.9	55858.5	55848.9
(5), (6)	55846.2	55842.0	55831.1	55843.1	55859.4				55842.4	55845.0	55836.2
(1), (2), (3)	55837.8	55833.2	55830.4	55848.1	55870.5	55849.3	55890.2	55849.3	55852.7	55881.5	55852.7
(1), (2), (4)	55837.9	55825.0	55829.8	55833.8	55857.3	55833.2	55875.6	55833.2	55852.9	55880.8	55852.9
(1), (2), (5)	55831.1	55818.3	55827.6	55839.3	55865.7	55838.5	55860.7	55834.4	55847.5	55863.2	55841.3
(1), (2), (6)	55835.3	55804.7	55816.2	55846.5	55867.0				55853.6	55873.3	55853.6

(M2): BI + WW + Hb + Fe + WW Fe :	BIC von stark			BIC von normal		BIC von leicht			BIC von Spotting		
(BIC = 55837.6) zuzüglich Berücksichtigung von...	ohne ...	mit WW	bessere	ohne ... = besser	mit WW	ohne ...	mit WW	bessere	ohne ...	mit WW	bessere
(1), (3), (4)	55837.1	55829.7	55829.3	55833.7	55856.3	55833.6	55877.2	55833.6	55852.5	55880.6	55852.5
(1), (3), (5)	55831.1	55824.4	55827.5	55840.1	55865.3	55838.8	55862.1	55834.7	55847.0	55862.1	55840.8
(1), (3), (6)	55834.5	55809.7	55815.6	55846.8	55866.4				55853.1	55872.2	55853.1
(1), (4), (5)	55835.4	55837.3	55831.2	55833.5	55863.0	55823.7	55849.4	55819.7	55847.3	55868.3	55841.1
(1), (4), (6)	55841.5	55832.5	55821.5	55839.3	55864.4				55853.1	55878.1	55853.1
(1), (5), (6)	55832.3	55819.2	55817.0	55845.4	55877.4				55848.4	55867.9	55842.2
(2), (3), (4)	55851.2	55867.6	55851.2	55834.2	55857.8	55834.9	55879.4	55834.9	55854.4	55879.9	55854.4
(2), (3), (5)	55852.6	55869.6	55852.6	55845.2	55867.5	55846.0	55869.7	55841.2	55846.8	55856.6	55840.6
(2), (3), (6)	55848.7	55849.1	55833.6	55847.8	55870.3				55854.7	55872.5	55854.7
(2), (4), (5)	55852.3	55856.3	55852.3	55829.6	55850.6	55827.9	55852.9	55823.4	55846.8	55856.3	55840.6
(2), (4), (6)	55849.5	55843.9	55834.4	55831.9	55853.1				55854.8	55871.8	55854.8
(2), (5), (6)	55849.8	55843.3	55834.7	55843.8	55869.3				55847.6	55855.2	55841.4
(3), (4), (5)	55851.4	55859.0	55851.4	55829.5	55848.4	55828.5	55854.8	55824.1	55846.4	55856.0	55840.2
(3), (4), (6)	55848.5	55846.3	55833.5	55831.6	55850.7				55854.5	55871.3	55854.5
(3), (5), (6)	55848.8	55846.6	55833.8	55844.0	55867.4				55847.1	55854.0	55840.9
(4), (5), (6)	55852.1	55858.1	55837.0	55833.8	55858.1				55847.4	55860.8	55841.2
(1), (2), (3), (4)	55843.2	55841.3	55835.4	55839.6	55870.5	55839.1	55896.0	55839.1	55858.1	55898.8	55858.1
(1), (2), (3), (5)	55837.1	55837.3	55833.5	55845.4	55879.0	55844.6	55880.9	55840.4	55852.7	55880.4	55846.5
(1), (2), (3), (6)	55840.6	55822.2	55821.7	55852.5	55880.0				55858.7	55890.6	55858.7
(1), (2), (4), (5)	55836.7	55829.3	55832.6	55830.7	55865.4	55828.8	55866.4	55824.8	55852.7	55880.1	55846.6
(1), (2), (4), (6)	55841.3	55820.8	55822.1	55837.1	55866.3				55858.8	55890.7	55858.8
(1), (2), (5), (6)	55833.3	55810.8	55818.2	55843.9	55881.4				55853.6	55879.0	55847.4

(M2): BI + WW + Hb + Fe + WW Fe :	BIC von stark			BIC von normal		BIC von leicht			BIC von Spotting		
(BIC = 55837.6) zuzüglich Berücksichtigung von...	ohne ...	mit WW	bessere	ohne ... = besser	mit WW	ohne ...	mit WW	bessere	ohne ...	mit WW	bessere
(1), (3), (4), (5)	55836.6	55834.7	55832.5	55831.3	55864.7	55829.1	55868.1	55825.2	55852.3	55879.9	55846.1
(1), (3), (4), (6)	55840.6	55825.2	55821.5	55837.1	55865.3				55858.4	55890.5	55858.4
(1), (3), (5), (6)	55833.3	55816.6	55818.1	55844.7	55881.0				55853.1	55878.0	55846.9
(1), (4), (5), (6)	55838.4	55837.7	55823.0	55837.0	55878.2				55853.3	55884.4	55847.2
(2), (3), (4), (5)	55857.3	55874.5	55857.3	55835.4	55864.3	55833.9	55873.6	55829.3	55852.1	55874.3	55846.0
(2), (3), (4), (6)	55854.4	55861.9	55839.3	55837.6	55866.7				55860.2	55889.7	55860.2
(2), (3), (5), (6)	55854.7	55862.3	55839.7	55849.8	55883.2				55852.9	55872.4	55846.7
(2), (4), (5), (6)	55855.6	55857.6	55840.5	55833.2	55865.8				55852.9	55872.7	55846.7
(3), (4), (5), (6)	55854.6	55860.1	55839.5	55833.1	55863.6				55852.4	55872.4	55846.3
(1), (2), (3), (4), (5)	55842.6	55847.0	55838.5	55836.8	55879.0	55834.7	55886.9	55830.6	55858.0	55898.0	55851.9
(1), (2), (3), (4), (6)	55846.7	55836.9	55827.6	55842.9	55879.4				55864.0	55908.7	55864.0
(1), (2), (3), (5), (6)	55839.2	55829.6	55824.1	55850.0	55894.7				55858.8	55896.2	55852.6
(1), (2), (4), (5), (6)	55839.4	55828.6	55824.2	55834.4	55880.6				55858.8	55896.5	55852.7
(1), (3), (4), (5), (6)	55839.3	55833.9	55824.1	55835.0	55879.9				55858.3	55896.4	55852.2
(2), (3), (4), (5), (6)	55860.5	55875.8	55845.4	55839.0	55879.5				55858.2	55890.8	55852.0
(1), (2), (3), (4), (5), (6)	55845.3	55846.2	55830.1	55840.4	55894.2				55864.0	55914.5	55857.9

Markiert sind jeweils die kleinsten Werte

Tabelle 25 Die Schätzer für die Modellierung der BI, mit Standardfehlern

Model M4					
Feste Effekte	BI	Schätzer	Standardfehler	LCL	UCL
Intercept		4.6027	0.2535	4.1055	5.0999
BI	Spotting	-2.4673	0.2738	-3.0044	-1.9302
BI	leicht	-1.9143	0.2138	-2.3336	-1.4950
BI	normal	-0.9745	0.1552	-1.2790	-0.6701
BI	stark	0	.	.	.
H_{ik}		-0.1008	0.01042	-0.1212	-0.08034
Fe_{ik}		-0.00437	0.001062	-0.00645	-0.00229
$Fe_{ik} * BI$	Spotting	0.006625	0.001694	0.003305	0.009946
$Fe_{ik} * BI$	leicht	0.002237	0.001273	-0.00026	0.004733
$Fe_{ik} * BI$	normal	-0.00110	0.000973	-0.00301	0.000804
$Fe_{ik} * BI$	stark	0	.	.	.
H_{ik}		-0.05434	0.01261	-0.07906	-0.02962
$H_{ik} * BI$	Spotting	0.07794	0.02101	0.03675	0.1191
$H_{ik} * BI$	leicht	0.06707	0.01720	0.03336	0.1008
$H_{ik} * BI$	normal	-0.02153	0.01771	-0.05623	0.01318
$H_{ik} * BI$	stark	0	.	.	.
H_{ik}^{-1}		0.04494	0.01221	0.02102	0.06887
$H_{ik}^{-1} * BI$	Spotting	-0.06683	0.02065	-0.1073	-0.02635
$H_{ik}^{-1} * BI$	leicht	-0.06715	0.01743	-0.1013	-0.03297
$H_{ik}^{-1} * BI$	normal	0.01241	0.01756	-0.02200	0.04682
$H_{ik}^{-1} * BI$	stark	0	.	.	.
H_i^I		-0.4811	0.09601	-0.6693	-0.2929
$H_i^I * BI$	Spotting	0.5674	0.1202	0.3317	0.8031
$H_i^I * BI$	leicht	0.2124	0.08462	0.04656	0.3783
$H_i^I * BI$	normal	0	.	.	.
$H_i^I * BI$	stark	0	.	.	.
N_{ik}^{MW}		0.01507	0.004575	0.006104	0.02404
N_i^{Bl}		-0.04875	0.01562	-0.07936	-0.01814
L_i^{Bl}		-0.04017	0.009837	-0.05945	-0.02089
L_{ik}^I		0.05601	0.04037	-0.02311	0.1351
$L_{ik}^I * BI$	Spotting	-0.07862	0.05267	-0.1819	0.02462
$L_{ik}^I * BI$	leicht	0	.	.	.
$L_{ik}^I * BI$	normal	0.08407	0.05242	-0.01867	0.1868
$L_{ik}^I * BI$	stark	0	.	.	.

S_{ik}^I		-0.02386	0.03135	-0.08532	0.03759
$S_{ik}^I * BI$	Spotting	0	.	.	.
$S_{ik}^I * BI$	leicht	0.1249	0.03947	0.04751	0.2022
$S_{ik}^I * BI$	normal	0.05329	0.03915	-0.02346	0.1300
$S_{ik}^I * BI$	stark	0	.	.	.
$Alter_i$		0.03026	0.004714	0.02102	0.03950
$Alter_i * BI$	Spotting	-0.02491	0.006427	-0.03751	-0.01231
$Alter_i * BI$	leicht	-0.01639	0.005060	-0.02630	-0.00647
$Alter_i * BI$	normal	-0.00189	0.003664	-0.00908	0.005288
$Alter_i * BI$	stark	0	.	.	.

Model M4	Patientin		Restfehler	
zufällige Effekte: Varianzen	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Spotting	0.3238	0.03171	0.5478	0.01310
leicht	0.2658	0.02177	0.7411	0.01162
normal	0.3002	0.02514	0.7705	0.01437
stark	0.3561	0.03092	0.4732	0.01240

Model M4.1					
Feste Effekte	BI	Schätzer	Standardfehler	LCL	UCL
Intercept		3.9210	0.2332	3.4637	4.3783
BI	Spotting	-2.0222	0.2581	-2.5283	-1.5160
BI	leicht	-1.7589	0.2021	-2.1552	-1.3626
BI	normal	-0.9576	0.1553	-1.2621	-0.6530
BI	stark	0	.	.	.
Hb_{ik}		-0.1011	0.01048	-0.1217	-0.08060
Fe_{ik}		-0.00452	0.001066	-0.00661	-0.00243
$Fe_{ik} * BI$	Spotting	0.006538	0.001699	0.003207	0.009869
$Fe_{ik} * BI$	leicht	0.002414	0.001273	-0.00008	0.004909
$Fe_{ik} * BI$	normal	-0.00098	0.000978	-0.00290	0.000937
$Fe_{ik} * BI$	stark	0	.	.	.
H_{ik}		-0.04743	0.01243	-0.07179	-0.02307
$H_{ik} * BI$	Spotting	0.06983	0.02028	0.03009	0.1096
$H_{ik} * BI$	leicht	0.04835	0.01652	0.01598	0.08073
$H_{ik} * BI$	normal	-0.01346	0.01682	-0.04642	0.01950
$H_{ik} * BI$	stark	0	.	.	.
N_{ik}^I		0.03505	0.01647	0.002759	0.06734
L_{ik}^I		0.06246	0.04039	-0.01671	0.1416
$L_{ik}^I * BI$	Spotting	-0.09965	0.05286	-0.2033	0.003948

$L_{ik}^I * BI$	leicht	0	.	.	.
$L_{ik}^I * BI$	normal	0.07293	0.05253	-0.03003	0.1759
$L_{ik}^I * BI$	stark	0	.	.	.
S_{ik}^I		-0.02252	0.03140	-0.08407	0.03902
$S_{ik}^I * BI$	Spotting	0	.	.	.
$S_{ik}^I * BI$	leicht	0.1278	0.03951	0.05037	0.2052
$S_{ik}^I * BI$	normal	0.04854	0.03928	-0.02844	0.1255
$S_{ik}^I * BI$	stark	0	.	.	.
$Alter_i$		0.03285	0.004761	0.02352	0.04218
$Alter_i * BI$	Spotting	-0.02394	0.006447	-0.03658	-0.01131
$Alter_i * BI$	leicht	-0.01659	0.005044	-0.02648	-0.00670
$Alter_i * BI$	normal	-0.00201	0.003683	-0.00923	0.005207
$Alter_i * BI$	stark	0	.	.	.

Model M4.1		Patientin		Restfehler	
zufällige Effekte: Varianzen		Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Spotting		0.3261	0.03189	0.5476	0.01310
leicht		0.2897	0.02338	0.7416	0.01163
normal		0.3337	0.02730	0.7739	0.01443
stark		0.3761	0.03278	0.4746	0.01243

Model M4.2					
Feste Effekte	BI	Schätzer	Standardfehler	LCL	UCL
Intercept		5.1672	0.1336	4.9052	5.4291
BI	Spotting	-2.9475	0.05658	-3.0585	-2.8365
BI	leicht	-2.2335	0.04349	-2.3188	-2.1482
BI	normal	-0.9132	0.03158	-0.9752	-0.8513
BI	stark	0	.	.	.
Hb_{ik}		-0.1008	0.01055	-0.1215	-0.08009
Fe_{ik}		-0.00479	0.001086	-0.00691	-0.00266
$Fe_{ik} * BI$	Spotting	0.006537	0.001713	0.003179	0.009895
$Fe_{ik} * BI$	leicht	0.002459	0.001286	-0.00006	0.004979
$Fe_{ik} * BI$	normal	-0.00080	0.000980	-0.00272	0.001121
$Fe_{ik} * BI$	stark	0	.	.	.

Model M4.2		Patientin		Restfehler	
zufällige Effekte: Varianzen		Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Spotting		0.3314	0.03244	0.5484	0.01311
leicht		0.3074	0.02453	0.7421	0.01164
normal		0.3939	0.03133	0.7762	0.01446
stark		0.4423	0.03730	0.4771	0.01249

Model M4.3					
Feste Effekte	BI	Schätzer	Standardfehler	LCL	UCL
Intercept		4.4280	0.1244	4.1840	4.6721
BI	Spotting	-3.2645	0.1330	-3.5253	-3.0036
BI	leicht	-2.4975	0.09408	-2.6821	-2.3130
BI	normal	-1.0739	0.06642	-1.2042	-0.9437
BI	stark	0	.	.	.
H_{ik}		-0.05295	0.01258	-0.07760	-0.02829
$H_{ik} * BI$	Spotting	0.08038	0.02096	0.03929	0.1215
$H_{ik} * BI$	leicht	0.07200	0.01719	0.03830	0.1057
$H_{ik} * BI$	normal	-0.02199	0.01771	-0.05671	0.01273
$H_{ik} * BI$	stark	0	.	.	.
H_{ik}^{-1}		0.04963	0.01225	0.02561	0.07365
$H_{ik}^{-1} * BI$	Spotting	-0.06633	0.02067	-0.1068	-0.02582
$H_{ik}^{-1} * BI$	leicht	-0.06457	0.01747	-0.09882	-0.03033
$H_{ik}^{-1} * BI$	normal	0.01485	0.01764	-0.01972	0.04943
$H_{ik}^{-1} * BI$	stark	0	.	.	.
H_i^I		-0.4375	0.1074	-0.6480	-0.2270
$H_i^I * BI$	Spotting	0.5229	0.1269	0.2742	0.7717
$H_i^I * BI$	leicht	0.1898	0.08808	0.01713	0.3624
$H_i^I * BI$	normal	0	.	.	.
$H_i^I * BI$	stark	0	.	.	.
N_{ik}^{MW}		0.01856	0.004583	0.009574	0.02754
N_i^{BI}		-0.05796	0.01714	-0.09156	-0.02435
L_i^{BI}		-0.04800	0.01089	-0.06934	-0.02666
L_{ik}^I		0.05539	0.04050	-0.02400	0.1348
$L_{ik}^I * BI$	Spotting	-0.07872	0.05275	-0.1821	0.02466
$L_{ik}^I * BI$	leicht	0	.	.	.
$L_{ik}^I * BI$	normal	0.07913	0.05259	-0.02394	0.1822
$L_{ik}^I * BI$	stark	0	.	.	.
S_{ik}^I		-0.02250	0.03148	-0.08421	0.03921
$S_{ik}^I * BI$	Spotting	0	.	.	.
$S_{ik}^I * BI$	leicht	0.1290	0.03957	0.05147	0.2066
$S_{ik}^I * BI$	normal	0.05629	0.03932	-0.02078	0.1334
$S_{ik}^I * BI$	stark	0	.	.	.

Model M4.3	Patientin		Restfehler	
zufällige Effekte: Varianzen	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Spotting	0.3623	0.03455	0.5458	0.01303
leicht	0.3136	0.02489	0.7437	0.01166
normal	0.3983	0.03193	0.7727	0.01441
stark	0.4545	0.03809	0.4747	0.01244

Model M4.4					
Feste Effekte	BI	Schätzer	Standardfehler	LCL	UCL
Intercept		2.5439	0.1977	2.1561	2.9317
BI	Spotting	-1.8872	0.2594	-2.3959	-1.3785
BI	leicht	-1.5478	0.2019	-1.9438	-1.1517
BI	normal	-0.8546	0.1457	-1.1403	-0.5689
BI	stark	0	.	.	.
Alter _i		0.03411	0.005078	0.02416	0.04406
Alter _i * BI	Spotting	-0.02476	0.006677	-0.03785	-0.01167
Alter _i * BI	leicht	-0.01702	0.005185	-0.02718	-0.00686
Alter _i * BI	normal	-0.00203	0.003729	-0.00934	0.005280
Alter _i * BI	stark	0	.	.	.

Model M4.4	Patientin		Restfehler	
zufällige Effekte: Varianzen	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Spotting	0.3592	0.03418	0.5465	0.01306
leicht	0.3335	0.02618	0.7448	0.01168
normal	0.4059	0.03203	0.7794	0.01453
stark	0.4431	0.03755	0.4789	0.01255

Model M4.5					
Feste Effekte	BI	Schätzer	Standardfehler	LCL	UCL
Intercept		3.8486	0.03747	3.7751	3.9221
BI	Spotting	-2.8364	0.04797	-2.9305	-2.7423
BI	leicht	-2.2020	0.03681	-2.2742	-2.1298
BI	normal	-0.9367	0.02607	-0.9879	-0.8856
BI	stark	0	.	.	.

Model M4.5	Patientin		Restfehler	
zufällige Effekte: Varianzen	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Spotting	0.3633	0.03462	0.5466	0.01306
leicht	0.3481	0.02715	0.7449	0.01168
normal	0.4573	0.03551	0.7793	0.01452
stark	0.5022	0.04153	0.4788	0.01254

Bezeichnungen wie in 4.3, UCL Unteres Konfidenzlimit, LCL Oberes Konfidenzlimit

Tabelle 26 Modellierung für BK: Hämatologische Parameter

	(S)(LNS)	(SL)(NS)
Modell	BIC	BIC
BK mit WW	68073.3	60074.1
BK + WW BK + Hb	67904.8	59973.6
BK + WW BK + Hk	67966.9	60006.6
BK + WW BK + Fe	68024.6	60044.2
BK + WW BK + Hb + Hk	67910.3	59978.4
BK + WW BK + Hb + Fe	67883.6	59960.4
BK + WW BK + Hk + Fe	67932.4	59986.1
BK + WW BK + Hb + Hk + Fe	67888.7	59964.9
BK + WW BK + Hb + WW Hb	67876.9	59973.5
BK + WW BK + Hk + WW Hk	67959.1	60012.7
BK + WW BK + Fe + WW Fe	67999.3	60036.9
BK + WW BK + Hb + WW Hb + Hk	67882.0	59978.2
BK + WW BK + Hb + Hk + WW Hk	67901.4	59984.4
BK + WW BK + Hb + WW Hb + Hk + WW Hk	67886.5	59977.4
BK + WW BK + Hb + WW Hb + Fe	67855.3	59959.7
BK + WW BK + Hb + Fe + WW Fe	67849.6	59950.9
BK + WW BK + Hb + WW Hb + Fe + WW Fe	67837.2	59953.9
BK + WW BK + Hk + WW Hk + Fe	67924.8	59992.1
BK + WW BK + Hk + Fe + WW Fe	67903.6	59977.6
BK + WW BK + Hk + WW Hk + Fe + WW Fe	67902.0	59983.6
BK + WW BK + Hb + Hk + Fe + WW Hb	67859.8	59964.0
BK + WW BK + Hb + Hk + Fe + WW Hk	67880.0	59970.8
BK + WW BK + Hb + Hk + Fe + WW Fe	67854.9	59955.4
BK + WW BK + Hb + Hk + Fe + WW Hb + WW Hk	67864.1	59963.2
BK + WW BK + Hb + Hk + Fe + WW Hb + WW Fe	67842.2	59958.3
BK + WW BK + Hb + Hk + Fe + WW Hk + WW Fe	67852.8	59961.4
BK + WW BK + Hb + Hk + Fe + WW Hb + WW Hk + WW Fe	67847.5	59958.3

Tabelle 27 Modellierung für BK: Tagebuchparameter

für (S)(LNS): BK + WW + Hb + WW Hb + Fe + WW Fe + Alter + WW	(S)(LNS) 67802.9	(SL)(NS) 59899.4
für (SL)(NS): BK + WW + Hb + Fe + WW Fe + Alter + WW		
Spotting	BIC	BIC
Anzahl von Spotting in der Episode	67807.0	59902.2
Anzahl von Spotting in der Episode mit WW	67807.7	59907.4
Indikator von Spotting in der Episode	67803.9	59894.8
Indikator von Spotting in der Patientin	67808.8	-
Anzahl und Indikator von Spotting in der Episode	67804.8	59896.0
Anzahl und WW und Indikator von Spotting in der Episode	67797.5	59899.3
Anzahl und Indikator von Spotting in der Patientin	67813.0	-
Anzahl und WW und Indikator von Spotting in der Patientin	67813.7	-
Indikator von Spotting in der Episode und der Patientin	67809.4	-
Anzahl und Indikator von Spotting in der Episode und der Patientin	67810.3	-
Anzahl und WW und Indikator von Spotting in der Episode und der Patientin	67803.1	-
Blutung		
Anzahl von Blutung in der Episode	67777.5	59902.0
Anzahl von Blutung in der Episode mit WW	67770.2	59892.4
Indikator von Blutung in der Episode	67791.0	59856.8
Indikator von Blutung in der Patientin		59904.5
Anzahl und Indikator von Blutung in der Episode	67747.0	59831.5
Anzahl und WW und Indikator von Blutung in der Episode	67751.3	59837.6
Anzahl und Indikator von Blutung in der Patientin	-	59907.0
Anzahl und WW und Indikator von Blutung in der Patientin	-	59897.6
Indikator von Blutung in der Episode und der Patientin	-	59862.3
Anzahl und Indikator von Blutung in der Episode und der Patientin	-	59837.1
Anzahl und WW und Indikator von Blutung in der Episode und der Patientin	-	59843.1

Tabelle 28 Die Schätzer für die Modellierung der BK, mit Standardfehlern

Model MK1.1	BIC = 67745.6				
Feste Effekte	BI	Schätzer	Standardfehler	LCL	UCL
Intercept		3.7984	0.2429	3.3216	4.2752
BK	Spotting	-2.2205	0.3225	-2.8536	-1.5874
BK	Blutung	0	.	.	.
Hb _{ik}		-0.1966	0.01492	-0.2258	-0.1673
Hb _{ik} *BK	Spotting	0.09908	0.02179	0.05637	0.1418
Hb _{ik} *BK	Blutung	0	.	.	.
Fe _{ik}		-0.00526	0.000805	-0.00684	-0.00368
Fe _{ik} *BK	Spotting	0.006757	0.001429	0.003957	0.009557
Fe _{ik} *BK	Blutung	0	.	.	.
B _{ik}		-0.01904	0.002804	-0.02454	-0.01355
B _{ik} ^I		0.2756	0.04536	0.1867	0.3646
S _{ik}		-0.01977	0.005606	-0.03076	-0.00878
S _{ik} *BI	Spotting	0.02727	0.007180	0.01320	0.04135
S _{ik} *BI	Blutung	0	.	.	.
S _{ik} ^I		0.09478	0.02680	0.04225	0.1473
Alter _i		0.02642	0.003853	0.01887	0.03398
Alter _i *BK	Spotting	-0.01747	0.004668	-0.02662	-0.00832
Alter _i *BK	Blutung	0	.	.	.

Model MK1.1	Patientin		Restfehler	
zufällige Effekte: Varianzen	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Spotting	0.3274	0.03270	0.5427	0.01299
Blutung	0.2812	0.02193	1.4317	0.01528

Model MK1.2	BIC = 68014.4				
Feste Effekte	BI	Schätzer	Standardfehler	LCL	UCL
Intercept		2.2779	0.05562	2.1688	2.3871
BK	Spotting	-1.5511	0.04114	-1.6318	-1.4703
BK	Blutung	0	.	.	.
B _{ik}		-0.01853	0.002831	-0.02408	-0.01298
B _{ik} ^I		0.2786	0.04527	0.1899	0.3673
S _{ik}		-0.02129	0.005672	-0.03240	-0.01017
S _{ik} *BI	Spotting	0.02896	0.007217	0.01482	0.04311
S _{ik} *BI	Blutung	0	.	.	.
S _{ik} ^I		0.1076	0.02710	0.05445	0.1607

Model MK1.2	Patientin		Restfehler	
zufällige Effekte: Varianzen	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Spotting	0.3673	0.03557	0.5406	0.01290
Blutung	0.3884	0.02926	1.4472	0.01545

Model MK1.3	BIC = 67837.2				
Feste Effekte	BI	Schätzer	Standardfehler	LCL	UCL
Intercept		5.0432	0.1890	4.6722	5.4143
BK	Spotting	-2.7602	0.2672	-3.2846	-2.2357
BK	Blutung	0	.	.	.
Hb _{ik}		-0.1993	0.01537	-0.2294	-0.1691
Hb _{ik} *BK	Spotting	0.09594	0.02205	0.05272	0.1392
Hb _{ik} *BK	Blutung	0	.	.	.
Fe _{ik}		-0.00568	0.000828	-0.00730	-0.00406
Fe _{ik} *BK	Spotting	0.007126	0.001440	0.004305	0.009948
Fe _{ik} *BK	Blutung	0	.	.	.

Model MK1.3	Patientin		Restfehler	
zufällige Effekte: Varianzen	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Spotting	0.3377	0.03356	0.5465	0.01307
Blutung	0.3412	0.02586	1.4345	0.01531

Model MK1.4	BIC = 68039.8				
Feste Effekte	BI	Schätzer	Standardfehler	LCL	UCL
Intercept		1.3564	0.1691	1.0244	1.6884
BK	Spotting	-0.6890	0.1829	-1.0479	-0.3300
BK	Blutung	0	.	.	.
Alter _i		0.02960	0.004364	0.02104	0.03815
Alter _i *BK	Spotting	-0.01991	0.004717	-0.02916	-0.01067
Alter _i *BK	Blutung	0	.	.	.

Model MK1.4	Patientin		Restfehler	
zufällige Effekte: Varianzen	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Spotting	0.3692	0.03549	0.5450	0.01301
Blutung	0.3738	0.02807	1.4499	0.01547

Model MK1.5	BIC = 68073.3				
Feste Effekte	BI	Schätzer	Standardfehler	LCL	UCL
Intercept		2.4849	0.03248	2.4211	2.5487
BK	Spotting	-1.4487	0.03441	-1.5163	-1.3812
BK	Blutung	0	.	.	.

Model MK1.5	Patientin		Restfehler	
zufällige Effekte: Varianzen	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Spotting	0.3754	0.03613	0.5447	0.01299
Blutung	0.4174	0.03103	1.4499	0.01548

Model MK2.1	BIC = 59829.1				
Feste Effekte	BI	Schätzer	Standardfehler	LCL	UCL
Intercept		3.0770	0.2205	2.6442	3.5099
BK	Spotting	-0.9880	0.1587	-1.2995	-0.6766
BK	Blutung	0	.	.	.
Hb _{ik}		-0.1084	0.01140	-0.1308	-0.08611
Fe _{ik}		-0.00505	0.000877	-0.00677	-0.00333
Fe _{ik} *BK	Spotting	0.004468	0.001049	0.002413	0.006524
Fe _{ik} *BK	Blutung	0	.	.	.
B _{ik}		-0.02329	0.004292	-0.03170	-0.01488
B _{ik} ^I		0.2139	0.02466	0.1655	0.2622
S _{ik} ^I		0.1414	0.04839	0.04659	0.2363
Alter _i		0.03422	0.004132	0.02612	0.04232
Alter _i *BK	Spotting	-0.02237	0.004039	-0.03029	-0.01446
Alter _i *BK	Blutung	0	.	.	.

Model MK2.1	Patientin		Restfehler	
zufällige Effekte: Varianzen	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Spotting	0.2613	0.02067	0.8011	0.01034
Blutung	0.3197	0.02527	0.8677	0.01295

Model MK2.2	BIC = 59992.5				
Feste Effekte	BI	Schätzer	Standardfehler	LCL	UCL
Intercept		2.9350	0.06142	2.8145	3.0556
BK	Spotting	-1.7611	0.03091	-1.8218	-1.7004
BK	Blutung	0	.	.	.
B _{ik}		-0.02151	0.004305	-0.02995	-0.01307
B _{ik} ^I		0.2322	0.02456	0.1840	0.2803
S _{ik} ^I		0.1418	0.04885	0.04605	0.2376

Model MK2.2	Patientin		Restfehler	
zufällige Effekte: Varianzen	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Spotting	0.3006	0.02330	0.8008	0.01033
Blutung	0.4426	0.03364	0.8728	0.01302

Model MK2.3		BIC = 59950.9			
Feste Effekte	BI	Schätzer	Standardfehler	LCL	UCL
Intercept		4.6947	0.1437	4.4127	4.9768
BK	Spotting	-1.8523	0.03618	-1.9233	-1.7813
BK	Blutung	0	.	.	.
Hb_{ik}		-0.1114	0.01150	-0.1339	-0.08882
Fe_{ik}		-0.00544	0.000908	-0.00722	-0.00366
$Fe_{ik} * BK$	Spotting	0.004284	0.001072	0.002183	0.006384
$Fe_{ik} * BK$	Blutung	0	.	.	.

Model MK2.3		Patientin		Restfehler	
zufällige Effekte: Varianzen		Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Spotting		0.2718	0.02140	0.8052	0.01039
Blutung		0.3934	0.03018	0.8685	0.01295

Model MK2.4		BIC = 60026.6			
Feste Effekte	BI	Schätzer	Standardfehler	LCL	UCL
Intercept		1.8528	0.1758	1.5079	2.1977
BK	Spotting	-0.9049	0.1641	-1.2271	-0.5828
BK	Blutung	0	.	.	.
$Alter_i$		0.03605	0.004531	0.02717	0.04493
$Alter_i * BK$	Spotting	-0.02289	0.004228	-0.03118	-0.01461
$Alter_i * BK$	Blutung	0	.	.	.

Model MK2.4		Patientin		Restfehler	
zufällige Effekte: Varianzen		Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Spotting		0.2973	0.02308	0.8056	0.01039
Blutung		0.3955	0.03024	0.8732	0.01302

Model MK2.5		BIC = 60074.1			
Feste Effekte	BI	Schätzer	Standardfehler	LCL	UCL
Intercept		3.2282	0.03427	3.1610	3.2955
BK	Spotting	-1.7798	0.03088	-1.8404	-1.7192
BK	Blutung	0	.	.	.

Model MK2.5		Patientin		Restfehler	
zufällige Effekte: Varianzen		Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Spotting		0.3058	0.02368	0.8056	0.01039
Blutung		0.4594	0.03461	0.8734	0.01303

Bezeichnungen wie in 4.5, UCL Unteres Konfidenzlimit, LCL Oberes Konfidenzlimit

10. Thesen

- (1) Das Ausmaß des menstrualen Blutverlusts spielt eine wichtige Rolle für das individuelle Wohlbefinden der Patientin, die gynäkologische Untersuchung sowie bei der Beurteilung von Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien. Veränderungen des Blutungsmusters und dysfunktionale Blutungen können ein Anzeichen für Erkrankungen sein und schränken die Lebensqualität der Betroffenen ein. Exzessive Blutungen führen häufig zu Eisenmangelanämie.
- (2) Standard zur Messung des menstrualen Blutverlustvolumens ist die Alkalin-Hämatin Methode. Diese ist jedoch aufwändig und für die Frauen unangenehm, darüber hinaus vernachlässigt sie alles außerhalb der gemessenen sanitären Hilfsmittel verlorene Blut (Dusche, WC) und unterschätzt damit den Blutverlust.
- (3) Menstruationstagebücher mit Einträgen über Datum und als Spotting, leichte, normale oder starke Blutung abgestufte Intensität der vaginalen Blutung sind ein den meisten Frauen und allen Gynäkologen vertrautes Mittel zur Erfassung von vaginalen Blutungen. Dabei spiegeln die Tagebuchinformation die subjektive Sicht der Patientin und ermöglichen keine Abschätzung der Blutmenge und kaum einen Vergleich von verschiedenen Episoden.
- (4) Eine Quantifizierung der in Menstruationstagebüchern verwendeten Intensitäten ist wünschenswert.
- (5) Das Alter der Patientin, ihre hämatologischen Werte (Hämoglobin, Serum-Ferritin) und die Häufigkeit der Blutungsintensitäten pro Episode liefern neben den Blutungsintensitäten selbst wertvolle Informationen über den Blutverlust, der einer bestimmten Angabe über die Blutungsintensität entspricht
- (6) Aus zwei Studien zur Therapie von dysfunktionalen uterinen Blutungen wurde ein Modell, das neben den Blutungsintensitäten auch den Hämoglobinwert, den Serum-Ferritinwert, die Anzahl der Tage mit starker Blutung in der gerade betrachteten Blutungsepisode, die Anzahl der Tage mit starker Blutung in der vorangegangenen Episode, die Verwendung der Blutungsintensität stark überhaupt, die Anzahl von Tagen mit normaler Blutung in den Episoden der vorangegangenen 30 Tage, die Anzahl von Tagen mit normaler und mit leichter Blutung in der zweitstärksten Baseline-Episode sowie das generelle Vorhandensein der Blutungsintensitäten leicht und Spotting in der aktuellen Episode und das Alter der Patientin berücksichtigt, nach dem

Bayesschen Informationskriterium als das beste der untersuchten Modelle ermittelt.

- (7) Ein vereinfachtes Modell, das neben den Blutungsintensitäten, dem Hämoglobin- und dem Serum-Ferritinwert und dem Alter der Patientin die Anzahl der Tage mit starker Blutung und das Vorhandensein von Spottings, von leichten und von normalen Blutungstagen berücksichtigt, führt ebenfalls zu guten Ergebnissen.
- (8) Die Rolle des menstrualen Blutverlusts für die subjektive Einschätzung des Therapieerfolgs in einer Studie zur Therapie von Menorrhagie durch Prüfarzt und Patientin wird durch den geschätzten Blutverlust genauso gut widerspiegelt wie durch den gemessenen Blutverlust.
- (9) Die Sensitivität des geschätzten Blutverlusts bezüglich der Einschätzung einer Blutungsepisode als exzessiv (Blutverlust > 80 ml) beträgt in dieser Studie 87%, die Spezifität 70% im Vergleich zur Einstufung mittels gemessenem Blutverlust.
- (10) Die Schätzwerte weisen in dieser Studie zu den gemessenen Werten eine Korrelation von über 0.7 auf, dabei werden, wie bei dem Weg über die Blutungsintensität zu erwarten, für jede einzelne Intensität kleine Werte über- und große Werte unterschätzt.
- (11) Für eine beispielhafte 38-jährige Patientin, mit einem Hämoglobin-Wert von 12.3 g/dl, einem Ferritin-Wert von 20 ng/ml, in einer Blutungsepisode, in der an einem Tag eine starke Blutung und alle anderen BI an mindestens einem Tag auftreten, ergeben sich nach dem vereinfachten Model folgende Schätzwerte: Blutverlust an einem Tag mit starker Blutung ca. 72 ml, an einem Tag mit normaler Blutung ca. 33 ml, an einem Tag mit leichter Blutung ca. 8 ml und an einem Tag mit Spotting ca. 3 ml.
- (12) Da in der Praxis die Einschätzung des Blutverlustes insbesondere für Patientinnen mit großem menstruaalem Blutverlust von Interesse ist, stellen die hier gewonnenen Schätzwerte trotz der speziellen Population von Frauen mit dysfunktionalen uterinen Blutungen ein probates Hilfsmittel für die klinische Praxis dar.

Aus dem

Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Medizinischen
Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Direktor: Prof. Dr. Johannes Haerting

Thesen der Dissertation

Quantifizierung qualitativer Menstruationstagebücher mittels gemischter linearer
Modelle unter Berücksichtigung der Blutungsintensität und weiterer Parameter.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor rerum medicarum (Dr. rer. medic.) für das Fachgebiet
Medizinische Biometrie

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ulrike Schumacher

geboren am 20. Februar 1967 in Berlin

Thesen

- (1) Das Ausmaß des menstrualen Blutverlusts spielt eine wichtige Rolle für das individuelle Wohlbefinden der Patientin, die gynäkologische Untersuchung sowie bei der Beurteilung von Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien. Veränderungen des Blutungsmusters und dysfunktionale Blutungen können ein Anzeichen für Erkrankungen sein und schränken die Lebensqualität der Betroffenen ein. Exzessive Blutungen führen häufig zu Eisenmangelanämie.
- (2) Standard zur Messung des menstrualen Blutverlustvolumens ist die Alkalin-Hämatin Methode. Diese ist jedoch aufwändig und für die Frauen unangenehm, darüber hinaus vernachlässigt sie alles außerhalb der gemessenen sanitären Hilfsmittel verlorene Blut (Dusche, WC) und unterschätzt damit den Blutverlust.
- (3) Menstruationstagebücher mit Einträgen über Datum und als Spotting, leichte, normale oder starke Blutung abgestufte Intensität der vaginalen Blutung sind ein den meisten Frauen und allen Gynäkologen vertrautes Mittel zur Erfassung von vaginalen Blutungen. Dabei spiegeln die Tagebuchinformation die subjektive Sicht der Patientin und ermöglichen keine Abschätzung der Blutmenge und kaum einen Vergleich von verschiedenen Episoden.
- (4) Eine Quantifizierung der in Menstruationstagebüchern verwendeten Intensitäten ist wünschenswert.
- (5) Das Alter der Patientin, ihre hämatologischen Werte (Hämoglobin, Serum-Ferritin) und die Häufigkeit der Blutungsintensitäten pro Episode liefern neben den Blutungsintensitäten selbst wertvolle Informationen über den Blutverlust, der einer bestimmten Angabe über die Blutungsintensität entspricht
- (6) Aus zwei Studien zur Therapierung von dysfunktionalen uterinen Blutungen wurde ein Modell, das neben den Blutungsintensitäten auch den Hämoglobinwert, den Serum-Ferritinwert, die Anzahl der Tage mit starker Blutung in der gerade betrachteten Blutungsepisode, die Anzahl der Tage mit starker Blutung in der vorangegangenen Episode, die Verwendung der Blutungsintensität stark überhaupt, die Anzahl von Tagen mit normaler Blutung in den Episoden der vorangegangenen 30 Tage, die Anzahl von Tagen mit normaler und mit leichter Blutung in der zweitstärksten Baseline-Episode sowie das generelle Vorhandensein der Blutungsintensitäten leicht und Spotting in der aktuellen Episode und das Alter der Patientin berücksichtigt, nach dem Bayesschen Informationskriterium als das beste der untersuchten Modelle ermittelt.

- (7) Ein vereinfachtes Modell, das neben den Blutungsintensitäten, dem Hämoglobin- und dem Serum-Ferritinwert und dem Alter der Patientin die Anzahl der Tage mit starker Blutung und das Vorhandensein von Spottings, von leichten und von normalen Blutungstagen berücksichtigt, führt ebenfalls zu guten Ergebnissen.
- (8) Die Rolle des menstrualen Blutverlusts für die subjektive Einschätzung des Therapieerfolgs in einer Studie zur Therapie von Menorrhagie durch Prüfarzt und Patientin wird durch den geschätzten Blutverlust genauso gut widerspiegelt wie durch den gemessenen Blutverlust.
- (9) Die Sensitivität des geschätzten Blutverlusts bezüglich der Einschätzung einer Blutungsepisode als exzessiv (Blutverlust > 80 ml) beträgt in dieser Studie 87%, die Spezifität 70% im Vergleich zur Einstufung mittels gemessenem Blutverlust.
- (10) Die Schätzwerte weisen in dieser Studie zu den gemessenen Werten eine Korrelation von über 0.7 auf, dabei werden, wie bei dem Weg über die Blutungsintensität zu erwarten, für jede einzelne Intensität kleine Werte über- und große Werte unterschätzt.
- (11) Für eine beispielhafte 38-jährige Patientin, mit einem Hämoglobin-Wert von 12.3 g/dl, einem Ferritin-Wert von 20 ng/ml, in einer Blutungsepisode, in der an einem Tag eine starke Blutung und alle anderen BI an mindestens einem Tag auftreten, ergeben sich nach dem vereinfachten Model folgende Schätzwerte: Blutverlust an einem Tag mit starker Blutung ca. 72 ml, an einem Tag mit normaler Blutung ca. 33 ml, an einem Tag mit leichter Blutung ca. 8 ml und an einem Tag mit Spotting ca. 3 ml.
- (12) Da in der Praxis die Einschätzung des Blutverlustes insbesondere für Patientinnen mit großem menstruaalem Blutverlust von Interesse ist, stellen die hier gewonnenen Schätzwerte trotz der speziellen Population von Frauen mit dysfunktionalen uterinen Blutungen ein probates Hilfsmittel für die klinische Praxis dar.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Schumacher
Geburtsname	Kahl
Vorname	Ulrike
Geburtsort	Berlin
Geburtsdatum	20. 2. 1967
Familienstand	verheiratet, 4 Kinder

Schulbildung

1973 – 1981	Polytechnische Oberschule, Berlin Lichtenberg
1981 – 1985	Erweiterte Oberschule, Spezialschule mathematischer Richtung, Berlin Friedrichshain
1985	Abitur „Mit Auszeichnung bestanden“

Studium

1985 – 1990	Studium der Mathematik (Spezialisierungsrichtung Biometrie) Universität Rostock
1990	Diplom

Juni – August 1987	Praktikum am Zentralinstitut für Genetik und Kulturpflanzenforschung, Gatersleben
--------------------	---

Berufliche Tätigkeit

1990 – 1992	Forschungsstudentin am Fachbereich Mathematik der Universität Rostock (unterbrochen durch ein Jahr Erziehungsurlaub)
1992 – 1998	wissenschaftliche Assistentin am Fachbereich Mathematik der Universität Rostock (unterbrochen durch insgesamt 1 ½ Jahre Erziehungsurlaub)
seit 1999	Biometrikerin bei der Jenapharm GmbH & Co KG (unterbrochen durch ein Jahr Erziehungsurlaub)
parallel seit 2010	Biometrikerin am Zentrum für Klinische Studien des Universitätsklinikums Jena

Jena, den

Unterschrift

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Diese Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Jena, den

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte meinem Mann für seine unbezahlbare Hilfe und Unterstützung danken, eigentlich müsste seine konstruktive Kritik das Literaturverzeichnis anführen.

Zu allergrößtem Dank verpflichtet bin ich meinem Doktorvater PD Dr. Andreas Wienke, der mich nicht nur als Doktorandin angenommen und betreut hat, sondern darüber hinaus bereit war sich in mein Wunschthema einzuarbeiten statt mir ein Thema zuzuteilen.

Prof. Dr. med. Thomas Römer und PD Dr. Jan Endrikat danke ich herzlich für die Bereitschaft, diese Arbeit zu begutachten. Insbesondere die Bereitschaft, sich in den statistischen Teil einzuarbeiten, weiß ich sehr zu schätzen.

Weiterhin danke ich Dr. Christoph Gerlinger für sein eindringliches Zeitmanagement und Anne-Grete Schumacher, Dr. Daniela Rouskova und Prof. Peter Schlattmann für aufmerksames und gründliches Lesen.

Widmen möchte ich diese Arbeit meinen Eltern.