

Wussten Sie schon ...

..., dass die regelmässige Einnahme von Calcium + Vit. D das Krebsrisiko reduzierte?

Diese Frage wurde mit einer prospektiv randomisierten Doppelblindstudie getestet. Der primäre Outcome war das Frakturrisiko, der sekundäre die Krebshäufigkeit. 1179 Frauen wurden randomisiert aus einer gesunden Population von über 55-jährigen Frauen im ländlichen Nebraska. Die Probandinnen erhielten täglich 1400 – 1500 mg Calcium/die alleine oder Calcium plus 1100 IU Vitamin D3 (Ca + D) oder Placebo. Nach 4 Jahren betrug das relative Risiko an Krebs zu erkranken nur noch 0,232 (CI 0,09 – 0,60, $p < 0,005$) in der Ca + D-Gruppe, nicht aber in der Calcium allein-Gruppe (Lappe, J.M. et al. Am. J. Clin. Nutr. 2007; 85: 186-91).

Kommentar

Die vorliegende Studie ist die erste randomisierte Placebo-kontrollierte Untersuchung, die diese Beziehung nun auch prospektiv untersucht hat. Eine der Stärken der Studie ist, dass die Probanden die Medikamente sehr zuverlässig einnahmen (kontrolliert über den 25 (OH) D-Wert). Wie erklärt man sich denn den Wirkmechanismus? 25 (OH)D soll eine wichtige Rolle in der Regulation proliferierender Zellen spielen.

Vor über 50 Jahren beobachtete man bereits, dass eine vermehrte Sonnen-

bestrahlung in den USA mit einer geringeren Krebsmortalität verbunden war. Bald einmal vermutete man, dass der "Link" das Vit. D sei. Bereits nachgewiesen ist eine inverse Relation zwischen 25 (OH) D mit Colon- und Prostatakarzinom.

m.k.h.

..., dass Phytoöstrogene, die das Brustkrebsrisiko senken, nicht nur in Soja Produkten ihre Wirkung entfalten?

Im Gegensatz zu den Isoflavonen finden sich die sog. Lignane sehr viel häufiger in Nahrungsbestandteilen der westlichen Welt. Die wichtigsten Quellen sind Roggen, Leinsamen, andere Ölsamen sowie verschiedene Gemüse und Früchte (Brokkoli, Ananas). In einer großen prospektiven Untersuchung konnte gezeigt werden, dass ein hoher Anteil von Lignan in der Nahrung das Risiko für rezeptorpositive Mammakarzinome bei postmenopausalen Frauen signifikant reduziert. Der Wirkungsmechanismus scheint bei beiden Phytoöstrogengruppen über eine selektive Östrogenrezeptor-modulation zu erklären und damit gleich zu sein. Bei prämenopausalen Frauen ließ sich jedoch keine Verbindung zwischen Lignan in der Nahrung und dem Brustkrebsrisiko erkennen. (Touillaud et al., J. Natl. Cancer Inst. 2007; 99: 475–86)

h.p.s.

..., dass industriegesponserte Metaanalysen in einer Methodenanalyse signifikant schlechter abschneiden, wenn sie, bezogen auf das gleiche Medikament, mit Cochrane Reviews verglichen werden?

Aus 175 Cochrane Reviews, welche sich mit der Wirksamkeit von Medikamenten beschäftigten, wurden 24 Arbeiten ausgewählt, die sich für einen solchen Vergleich eigneten. Acht davon waren Pharmaindustrieeunterstützt, bei neun war die Unterstützung unklar, sieben waren als Cochrane Reviews ohne Unterstützung bzw. aus unabhängigen Quellen. Bewertet wurde die methodische Sorgfalt anhand eines Punktesystems. In diesem Qualitätsvergleich schnitten die Cochrane Reviews mit 7 von 7 möglichen Punkten signifikant besser ab als die industriegesponserten, welche es lediglich auf 3 von 7 Punkten im Mittel brachten (Br. Med. J. 2006; 333: 782–788).

Kommentar

Nicht zwingend ein überraschendes Ergebnis, schon gar nicht, wenn die Autoren selbst Mitglied der Nordic Cochrane Collaboration und damit nicht unbedingt über jeden Bias erhaben sind. „Read industry supported drug reviews with caution“, schreiben die Autoren dieser Studie als Zusammenfassung. Noch sinnvoller erscheint es, sich den Ausfüh-

rungen eines Autor anzuschliessen, welcher diese Arbeit mit einem kritischen Leserbrief bedachte. Sein Kommentar war, alle Reviews, egal aus welchen Quellen, mit Vorsicht zu lesen. Denn auch Cochrane Reviews seien, folgt man seinen Ausführungen, nicht über jeden Zweifel erhaben. *b.s.*

..., dass die sequentielle adjuvante Hormontherapie mit Tamoxifen für 2-3 Jahre, gefolgt von einem Aromatasehemmer (AI)? nicht nur effektiver als Tamoxifen alleine ist (Lancet 2007; 369: 559-570), sondern auch in der Kosten-/Nutzenanalyse deutlich besser abschneidet als eine „Upfront“ Strategie (AI als alleinige Medikation von Beginn) bzw. einen „Extended“ Strategie (5 Jahre Tamoxifen gefolgt von einem Aromatasehemmer)? (Breast 2007; 16: 252–261).

Basis für diese Kosten-/Nutzenanalyse war ein sogenanntes Markov-Modell, errechnet an einer Kohorte 60-jähriger Frauen mit primärem Mammakarzinom, welches kurativ chirurgisch behandelt werden konnte. Entsprechend der Lebenserwartung ging die Analyse über einen Zeitraum von 20 Jahren. Als Kosten wurden aus der Literatur bekannte Inzidenzen von Rezidiven und Zweitkarzinom, therapiebedingte Zwischenfällen, sowie die effektiven

Therapiekosten zugrunde gelegt. Bei der Nutzenanalyse floss auch die Lebensqualität mit ein. Berechnet wurde auf der Grundlage des belgischen Gesundheitssystems im Jahr 2005. Als Ergebnis zeigte sich, dass gegenüber Tamoxifen alleine alle drei AI-haltigen Strategien, also „Upfront“, „Sequentiell“ und „Extended“ im Kosten-Nutzenvergleich ein signifikant besseres Ergebnis brachten als Tamoxifen alleine. Im Vergleich der drei AI-haltigen Schemen untereinander erwies sich Tamoxifen gefolgt von AI nach 2–3 Jahren als die beste Version.

Kommentar

Kosten-/Nutzenanalysen sind bei steigenden Ausgaben im Gesundheitswesen durchaus ein geeignetes Instrument, um herauszufinden, welches die optimale Therapie in Bezug auf Kosten für das Gesundheitssystem und Nutzen für den Patienten ist. Die Seriosität solcher Methoden ist allerdings schwer beurteilbar, da die eingesetzten Methoden aus einem anderen Fachbereich als der Medizin stammen. Ob die üblichen Peer-Review-Verfahren renommierter medizinischer Journale dazu in der Lage sind, scheint deshalb ebenfalls fraglich. Eines aber ist gewiss: Die dahinter liegenden medizinischen Fakten können solche Studien nicht ausser Kraft setzen. Auf die hier favorisierte Switch-Strategie bezogen, gilt deshalb am ehesten das, was die Autoren des oben genannten Lancet-

*Artikels in der Diskussion geschrieben haben: „Bisher liegen keine Ergebnisse der Studien vor, die direkt eine Aromataseinhibitor-Monotherapie (Upfront-Strategie) mit einer sequentiellen oder Switch-Strategie verglichen haben. Die St. Galler Empfehlung von 2005 hat also vorerst noch immer Gültigkeit. Diese beinhaltet, dass alle drei AI-haltigen Konzepte möglich sind und lediglich die alleinige Tamoxifen-Therapie für 5 Jahre out ist. *b.s.*“*

..., dass Oestrogene evtl. doch eine Schutzwirkung vor koronarer Herzkrankheit (KHK) haben?

Im Rahmen der berühmt berüchtigten WHI Studie wurden im Oestrogen ohne Gestagenarm die Coronary Artery Calcium Study (WHI/CACS) in 28 von 40 WHI-Zentren durchgeführt. Bei 1064 Frauen erfolgte eine Computertomographie des Herzens durchschnittlich 1,3 Jahre nach Beendigung der Studie. (durchschnittlich 7,4 Jahre Oestrogen-therapie oder Placebo).

Die Coronar Arterien Calcium Scores (CAC Scores) wurden zentral analysiert. Die Verkalkung in den Koronararterien ist in den Atherosomen lokalisiert und korreliert mit dem Ausmass der Atherosklerose. Die Oestrogen-Gruppe (0,625 mg konjugierte Oestrogene/die) und

Placebogruppe unterschieden sich nicht bzgl kardialen Risikofaktoren und Life stile-Faktoren. Der durchschnittliche Calcium Score in der Oestrogengruppe betrug 83,1 verglichen mit 123,1 in der Placebogruppe (der Unterschied ist statistisch hochsignifikant). Die Autoren kamen zum Schluss, dass 50–59-jährige Frauen unter Oestrogenen signifikant seltener eine subklinische KHK (koronare Herzkrankheit) aufwiesen (Manson, JE. et al. N. Engl.J.Med. 2007; 356: 2591).

Kommentar

Diese Studie bestätigt bereits vorliegende Daten aus Beobachtungsstudien. Die Behauptung, dass Oestrogene bei jüngeren menopausalen Frauen (50- bis 60-jährige) kardioprotektiv ist, wird durch diese neueste Analyse weiter gestärkt. Es wird immer deutlicher, dass je ausgeprägter eine Atherosklerose in den Blutgefäßen bereits ist, umso weniger Oestrogene ihre Wirkung entfalten können. Am Ende dieses Prozesses können Oestrogene sogar eine negative Wirkung haben, indem sie die Thrombosierung auf den atheromatösen Plaques fördern.

Diese sehr robusten Daten der WHI-CACS Studie zeigen, dass mit Oestrogenen wahrscheinlich eine Primärprävention einer KHK möglich ist (bei 50- bis 60jährigen postmenopausalen Frauen).

Statine, welche in den vergangenen Jahren den Platz der Oestrogene eingenommen haben, können hingegen eine Kalzifizierung der Koronarien aber nicht vermindern.

Zusammengefasst: Frauen unter 60 Jahre, welche Oestrogene erhielten, haben:

- *weniger Diabetes mellitus (Diabetologica 2006; 49: 459)*

- *weniger kardiale Ereignisse (JAMA 2007; 297: 1461)*
- *weniger Frakturen und Schlaganfälle (JAMA 2004; 291: 1701)*

Zeit also, das Hormonthema aus einer breiteren Perspektive wieder neu anzusehen. Unbeantwortet bleibt die Frage, wie lange Hormone allenfalls gegeben werden sollen.

m.h.k.

Tabelle: Einfluss der Oestrogengabe (konjugierte Oestrogene) für Frauen unter 60 Jahre auf verschiedene Ereignisse (nach Brouwer, M.A. et al. N. Engl. J. Med. 2007; 357:1252)

Ereignis	Oestrogen verglichen mit Placebo	
	Prozent Differenz	Absolute Differenz der Ereignisse Per 10000 Frauen Pro Therapiejahr
Tod	-29	-11
Koronare Herzerkrankung	-37	-11
Cerebrovaskulärer Insult	-11	-2
Neuaufgetretener	-12	-14
Diabetes mellitus		
Frakturen	-30	-56
Brustkrebs	-18	-8
Thromboembolie	+37	+4