

füllt. Die Aussagefähigkeit der Studie wird durch den Abbruch jedoch erheblich gemindert. Der primäre Endpunkt, das krankheitsfreie Überleben, ist ein weicher verzerrungsanfälliger Endpunkt, der keine sichere Vorhersage der entscheidenden Frage erlaubt, ob Letrozol das Leben der Frauen verlängert. Wegen des jetzt zu erwartenden Crossovers hin zu Verum wird sich diese Frage möglicherweise gar nicht mehr klären lassen. Dabei ist die Langzeittoxizität des Mittels unzureichend geprüft. Im Vordergrund der Bedenken stehen Knochenbrüche und kardiovaskuläre Komplikationen. Ungeklärt ist auch die optimale Dauer der Einnahme eines Aromatasehemmers nach Tamoxifen-Therapie.^{2,3} Der vorzeitige Abbruch könnte sich zudem auch auf den Fortgang der anderen Studien mit Aromatasehemmern zur selben Fragestellung auswirken. Frauen, für die die (nicht zugelassene!) Behandlung in Betracht kommt, müssen vor einer Entscheidung eingehend über den Stand der Kenntnis sowie des Nichtwissens aufgeklärt werden.

■ **Im Anschluss an die adjuvante Tamoxifen (NOLVADEX u.a.)-Therapie eingenommen senkt die 2,4-jährige Anwendung des Aromatasehemmers Letrozol (FEMARA) bei Frauen nach den Wechseljahren die Rezidivrate bei Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs.**

■ **Ob die Therapie das Leben der Frauen verlängert, ist nicht bekannt. Ungeklärt sind auch die optimale Therapiedauer sowie die Langzeittoxizität des Aromatasehemmers. Die Einnahme geht häufig mit Störwirkungen wie Hitzewallungen, Muskel- und Gelenkschmerzen einher.**

■ **Vor einer Entscheidung müssen die Frauen eingehend über den Kenntnisstand zu der (nicht zugelassenen) Therapie aufgeklärt werden.**

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- M 1 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Lancet 1998; 351: 1451-67
 2 BURSTEIN, H.J.: N. Engl. J. Med. 2003; 349; zu finden unter: http://content.nejm.org/early_release
 3 BRYANT, J., WOLMARK, N.: N. Engl. J. Med. 2003; 349; zu finden unter: http://content.nejm.org/early_release
 R 4 GOSS, P.E. et al.: N. Engl. J. Med. 2003; 349; zu finden unter: http://content.nejm.org/early_release

Übersicht

VITAMINE A, C, E UND BETAKAROTIN: WIE NÜTZLICH SIND ANTIOXIDANZIEN? (I)*

In vielen Kommentaren zu unserem Beitrag zur orthomolekularen Medizin (a-t 2003; 34: 69-70) wurden wir gebeten, die Datenlage zu Vitaminen, insbesondere zu den Vitaminen A, C und E sowie Betakarotin, ausführlicher darzustellen. Im Folgenden überprüfen wir daher den Stand der Kenntnis zum Nutzen dieser Antioxidanzien für die Behandlung oder Vorbeugung kardiovaskulärer und ophthalmologischer Erkrankungen sowie von Krebs und Infekten.*

HINTERGRUND: Bei oxidativen Reaktionen im Stoffwechsel entstehen freie Radikale. Diese besonders reaktionsfreudigen Verbindungen werden beispielsweise bei der Abtötung fremder Organismen in Phagozyten benötigt. Ein Überschuss, etwa als Folge von Infektionen, wird häufig als „oxidativer Stress“ bezeichnet und mit Folgeschäden wie Krebs oder Arteriosklerose in Verbindung gebracht. Der Körper besitzt verschiedene Abwehr- und Reparatur-Mechanismen, die einen gewissen Schutz vor den Schädigungen freier Radikale bieten (vgl. a-t 1994; Nr. 11: 104-5).

Antioxidanzien, zu denen bestimmte Vitamine und Enzyme gerechnet werden, wirken als „Radikalfänger“. Menschen, die sich mit viel Gemüse und Früchten ernähren oder hohe Plasmakonzentrationen an Betakarotin, Vitamin C und E aufweisen, sollen nach mehreren Beobachtungsstudien seltener

* Teil II (ophthalmologische Erkrankungen und Infekte) folgt in einer der nächsten Ausgaben.

an Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden. Daraus wurde abgeleitet, dass diese Nahrungsbestandteile durch ihre antioxidative Wirkung beispielsweise vor Krebs und Arteriosklerose schützen können. Epidemiologische Studien sind jedoch anfällig für Verzerrungen und eignen sich daher nicht als Grundlage für Therapieempfehlungen. Der Nutzen einer Intervention lässt sich nur mit randomisierten kontrollierten Studien anhand klinischer Endpunkte belegen. In den folgenden Bewertungen berücksichtigen wir daher ausschließlich solche Untersuchungen.

HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN: In sieben Studien¹⁻⁷ wird der Einfluss vor allem von **Vitamin E** auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Sterblichkeit untersucht, überwiegend bei Personen, die wegen einer manifesten koronaren Herzkrankheit oder mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Rauchen oder Bluthochdruck ein vergleichsweise hohes koronares Risiko haben. Ein Nutzenbeleg lässt sich aus den Daten nicht ableiten: Lediglich in einer einzigen Studie, der mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtung von 17 Monaten kürzesten *CHAOS*-Studie¹, scheint Vitamin E günstiger abzuschneiden. Es senkt die Häufigkeit des primären Endpunkts, einer Kombination aus kardiovaskulärer Sterblichkeit und nichttödlichem Herzinfarkt, von 6,6% unter Scheinmedikament auf 4%. Dies beruht jedoch allein auf einer Senkung der Herzinfarktrate. Kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtsterblichkeit sind unter dem Vitamin numerisch höher. Zudem wurde im Studienverlauf die Vitamindosis halbiert, das Studiendesign also nachträglich geändert. Aus den veröffentlichten Daten lässt sich ein schlechteres Abschneiden unter der höheren Dosis erkennen.

In vier weiteren Studien²⁻⁵ bringt Vitamin E allein oder in Kombination mit Vitamin C plus Betakarotin keinen Vorteil. Primärer Endpunkt ist meist eine Kombination aus kardiovaskulärer oder Gesamtsterblichkeit plus (nichttödlichem) Herzinfarkt und zum Teil (nichttödlichem) Schlaganfall (siehe Tabelle). In allen Studien wurde neben den Vitaminen eine weitere Intervention geprüft (faktorielles Design*, z.B. in *HOPE*³ Ramipril [DELIX]; a-t 1999; Nr. 12: 127). Als Kontrolle dient Scheinmedikament oder Nichtbehandlung.

In einer Untersuchung wirkt sich die Vitaminanwendung deutlich nachteilig aus: In der plazebokontrollierten *WAVE*-Studie⁶ nehmen 423 Frauen nach den Wechseljahren Vitamin C plus Vitamin E allein oder zusammen mit einer Hormonkombination (konjugierte Östrogene plus Medroxyprogesteronazetat [CLIMOPAX]) ein. In der Vitamingruppe sterben innerhalb von drei Jahren insgesamt 7,6% gegenüber 2,8% ohne Vitamine.

Die *SPACE*-Studie⁷ schließt ausschließlich Dialysepatienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen ein. Ihre Ergebnisse lassen sich daher nicht verallgemeinern. In den Studien, die Befürworter der orthomolekularen Medizin und auch Hersteller wie Orthomol als Beleg des Nutzens anführen, beispielsweise *ASAP***⁸ oder die Untersuchung von FANG et al.⁹, werden ausschließlich Surrogatparameter wie Intimadicke der Karotisarterie ausgewertet. Die klinische Relevanz solcher artifizieller Parameter bleibt offen.

KREBS: In sieben Studien¹⁰⁻¹⁶ wird der Effekt von Antioxidanzien, vor allem **Betakarotin**, auf verschiedene Malignome geprüft. Zwei große Untersuchungen, die Personen mit besonderen Risiken erfassen, kommen dabei zu negativem Ergebnis: In der *ATBC*-Studie¹⁰ mit 29.133 finnischen Rauchern, die Betakarotin, Vitamin E, beide Vitamine zusammen oder Scheinmedikament einnehmen, erkranken unter Betakarotin signifikant mehr Teilnehmer an Lungenkrebs als ohne das Provitamin (3,3% vs. 2,8%, primärer Endpunkt). Auch die Gesamtsterblichkeit nimmt deutlich zu. Vitamin E bleibt ohne Einfluss auf Lungenkrebs und (kardiovaskuläre) Mor-

* Beim **faktoriellen Design** werden zwei oder mehr Interventionen gleichzeitig geprüft und (bei zwei Interventionen) entweder in zwei Gruppen (z.B.: Vitamin/kein Vitamin bzw. Ramipril/kein Ramipril) oder in vier Gruppen (Vitamin, Vitamin plus Ramipril, Ramipril, Kontrolle) ausgewertet.

** **ASAP** = Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Östrogene, konjugierte plus Medroxyprogesteronazetat: PERENNIA (A)
 PRE-MELLA ST (CH)

Ramipril: TRITACE (A)
 VESDIL (CH)