

„EbM zum Anfassen“ soll die Studie des Monats liefern, die regelmäßig im Internet veröffentlicht wird, und von den Netzwerkmitgliedern aber auch von Interessierten gemeinsam diskutiert werden kann. Die jeweils aktuelle Studie findet sich unter der Internetadresse: <http://www.ebm-netzwerk.de/netzwerkarbeit/studiedesmonats>
Zum Kommentieren ist es erforderlich, sich einzuloggen. Dies geschieht wie folgt:

- Internetseite Studie des Monats aufrufen
- Auf die Schaltfläche: „zum kommentieren einloggen“ klicken
- Folgende (für alle gleiche) Benutzerdaten eingeben:
Nutzerkennung: *Bewerter*
Passwort: *studie*
Diese Einwahldaten sind für alle Nutzer gleich. Sie sollen die Anonymität gewährleisten, wenn jemand seinen Namen bei der Kommentierung nicht öffentlich machen möchte. **Diese Daten gelten nicht als Zugangsdaten für den geschlossenen Bereich des Internetangebots.** Daher können sich auch EbM Interessierte beteiligen, die noch nicht Mitglied im Netzwerk sind.

Im Monat August und September wurde unter Verantwortung von Frau Monika Lelgemann, MSc. die folgende Studie vorgestellt und diskutiert: **„Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (Vitamin D3) for prevention of fractures in primary care“**, *BMJ 2005;330:1003 (30April)*, doi:10.1136/bmj.330.7498.1003
Volltext unter:
<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/330/7498/1003>

Zusammenfassung der Studie

In einer randomisierten kontrollierten offenen Studie untersuchen die Autoren den Effekt einer regelmäßigen Substitution von Calcium (1000mg /Tag) und Vitamin D3 (800 IU / Tag) auf die Frakturrate bei Frauen, die älter als 70 Jahre sind und mindestens einen Risikofaktor für Hüftfrakturen aufweisen. Folgende Faktoren werden als Risikofaktoren definiert:

- KG < 58 kg
- Fraktur in der Anamnese
- Hüftfraktur der Mutter

- Rauchen
- „poor“ oder „fair“ health/reduzierter Gesundheitszustand

Bei den untersuchten Frauen handelt es sich um Frauen, die in Privathaushalten leben. Heimunterbringung war ein Ausschlusskriterium. Als weitere Ausschlusskriterien galten die regelmäßige Einnahme von mehr als 500 mg Calcium/Tag, Nierenerkrankungen sowie Hyperkalzämie. Die Beobachtungsdauer beträgt 24 Monate. 3454 Frauen werden randomisiert. Primärer Endpunkt ist die Frakturrate (mit Ausnahme von Finger-, Rippen-, Gesichts- und Schädelfrakturen). Hinsichtlich des primären Endpunktes – Fraktur – kann kein Effekt einer Substitution gegenüber keiner Substitution nachgewiesen werden.

Die Autoren selbst bezeichnen Ihre Studie als pragmatische Studie, was sie insbesondere auf die „Nicht-Therapie“ in der Kontrollgruppe beziehen. Die Patientinnen der Kontrollgruppe erhalten lediglich, wie die der Interventionsgruppe auch, eine Broschüre zum Thema „Sturzvermeidung“ sowie zur Rolle von Vitamin D und Calcium in der Ernährung.

Diskutierte Fragen und Allgemeine Rückmeldungen

<p>Allgemeine Rückmeldungen</p>	<p>Eigentlich ist sogar die Interpretation bzw. die Botschaft ärgerlich: Die Abstract-conclusion (auch 1. Satz Diskussion) sagt: „We found no evidence that ... reduces risk ..“ In den letzten beiden Absätzen der Diskussion steht: „our study was underpowered so that we could not reliably exclude a reduction of ...“ bzw (letzter Satz): „we cannot exclude a clinically significant benefit“. DIESE Aussage hätte in das Abstract gehört. Die Botschaft ist nach den Aussagen der Autoren selbst nicht: „Es bringt nichts“ sondern „wir wissen es nicht.“</p> <p>Bin noch nicht so bewandert mit Schlagwörtern der EbM. Von meiner Einschätzung her dürfte aus der Studie aber klar hervorgehen, dass die Prophylaxe mit Vitamin D3 und Calcium statistisch gesehen keine Frakturen verhindert.</p>
<p>1. Frage: Führt die Nicht-Therapie in der Kontrollgruppe zu einer systematischen Verzerrung eines möglichen Therapieeffektes? Die Frauen, die der Studienteilnahme zugestimmt haben, dann aber keine Medikation erhalten, sind auf das Thema aufmerksam geworden und bemühen sich z.B. um eine entsprechenden kalziumhaltige Ernährung. Die Frauen in der Interventionsgruppe vernachlässigen diese, da sie ja entsprechende Medikamente erhalten?????</p>	<p>In der Tat muss davon ausgegangen werden, dass ein unbeabsichtigtes Cross-over stattgefunden hat; immerhin haben bis zu 6% der Kontrollpatientinnen die Prüftherapie bzw. vergleichbare Präparate eingenommen. Das kann zu einer gewissen „Verwischung“ des Effektes beigetragen haben.</p> <p>Wir können uns eine placebokontrollierte Studie mit optimaler Compliance in Prüf- und Kontrollarm vorstellen; damit hätten wir eine sichere Aussage über die physiologischen Effekte. Dies wäre eine explanatorische Studie (efficacy). Da aber andererseits die Compliance bei im wesentlichen asymptomatischen Personen bei einer Dauerbehandlung ein ganz entscheidendes Problem darstellt, ist die pragmatische Studie näher am „wirklichen Leben“ (effectiveness); sie stellt eher dar, was geschieht, wenn Patientinnen in der Routine eine Calcium/D3-Behandlung verschrieben bzw. empfohlen wird. Dies spricht wiederum für das hier präsentierte Studiendesign. Die Autoren nehmen m.E. zu Recht an, dass die fehlende Verblindung bei der Erhebung des Haupt-Zielkriteriums (Frakturen) keine wesentliche Rolle gespielt hat.</p>

<p>2. Frage: Auswirkung von unterschiedlichen Randomisierungsverfahren?</p> <p><i>Bitte an die Kommentatoren: Hier ist dringend die Hilfe vom Statistiker gefragt!!!</i></p> <p>Die Autoren führen die Auswertung als „zwei Studien“ durch, da sie nach einiger Zeit das Randomisierungsverfahren gewechselt haben. Zu Beginn wurden die Patientinnen im Verhältnis 1:2 der Interventions- und Kontrollgruppe zugeteilt, nach einiger Zeit wurde auf ein 1:1 Verfahren gewechselt. Die Autoren beschreiben, dass die nicht adjustierten Ergebnisse getrennt für diese beiden Gruppen dargestellt werden müssen, wie es auch für jede Metaanalyse erforderlich wäre. Was bedeutet das???? Wie sehr schränkt es die Aussagekraft der vorliegenden Studie ein?</p>	<p>Der Wechsel des Randomisierungsverhältnisses von 2:1 zu 1:1 (um letztlich ein Verhältnis von 3:2 zu erreichen), ist nur relevant für die statistische Evaluation des Ergebnisses. Die tatsächliche Berücksichtigung wird aus der Publikation nicht klar; eine Adjustierung für die Praxis (siehe Methods: sample size and statistical analysis) erscheint mir nicht plausibel. Allerdings sind die Unterschiede (Punktschätzer) zwischen den beiden Studienarmen so gering, dass sie unabhängig vom statistischen Verfahren als Zufallsschwankungen (statistisch nicht signifikant) interpretiert werden müssen.</p> <p>Wir selbst haben einmal in einer Studie einen Teil der Patienten auf 2 Arme (A vs. B) randomisiert, während wir den anderen Teil 3-armig (A vs. B vs. C) randomisiert haben. Zur primären Analyse mussten wir dann beide Studien separat halten, haben jedoch dann direkt mit meta-analytischen Methoden ein gemeinsames Ergebnis zum Vergleich A vs. B errechnet. Dies wird hier ganz ähnlich gemacht und ist meines Erachtens völlig korrekt.</p>
<p>3. Frage: nur 7% der angeschriebenen Frauen nehmen Teil – externe Validität?</p> <p>Insgesamt nehmen nur 7% der ursprünglich angeschriebenen Frauen an der Studie teil. Ist diese Auswahl nicht so extrem, dass wir sagen müssen, das Ergebnis lässt sich überhaupt nicht verwerten? Was tun mit dem Ergebnis der Studie????</p>	<p>Leider ist dieser Prozentsatz für klinische Studien durchaus typisch. Immerhin sind die Autoren so ehrlich, dass sie diesen Auswahlprozess transparent darstellen. Möglicherweise hat eine Selektion in Richtung besonders gesundheitsbewusster und zuverlässiger Probandinnen stattgefunden (Überschätzung eines Effekts), die aber möglicherweise dann auch in der Kontrollgruppe sich so verhielten (Ernährung, Bewegung usw.), dass Frakturen vorgebeugt wurde (Unterschätzung eines Effekts, siehe Frage 1).</p> <p>Wirklich irritiert bin ich mehr als über die 7% (das ist eben selbst in solchen praxisnahen Studien so) über etwas anderes: Die Einschlusskriterien sehen eindeutig ein Alter von mindestens 70 vor, das mittlere Alter ist 77. Es geht also – sorry – um alte Frauen. Nichts davon findet man in Titel oder Abstract-conclusion. Diese implizite Verallgemeinerung (Übertragung des Ergebnisses auf alle Frauen) halte ich aus medizinischen Gründen für kaum haltbar.</p>