

Nytte af calcium- og D-vitamin-tilskud efter Women's Health Initiative-studiet

Professor Leif Mosekilde, overlæge Bente Lomholt Langdahl,
1. reservelæge Lars Rejmark Nielsen &
1. reservelæge Peter Vestergaard

Århus Sygehus, Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C

I kontrollerede kliniske undersøgelser [1-3] og metaanalyser [4, 5] har man påvist, at et tilskud af kalk og D-vitamin reducerer risikoen for fald og frakturer. De fleste af undersøgelserne er udført hos ældre D-vitamin-insufficente personer, der boede på plejehjem eller i beskyttet bolig [1, 5], men enkelte er udført hos hjemmeboende ældre [2, 3]. Referencer til supplerende relevante kontrollerede kliniske undersøgelser fremgår af metaanalysen [5]. I en dansk klyngerandomiseret undersøgelse, der omfattede hjemmeboende i Randers, påviste man således, at et tilskud på 10 µg D-vitamin og 800 mg calcium reducerede risikoen for frakturer med 16% [3]. I 2005 blev der imidlertid publiceret to populationsbaserede engelske undersøgelser [6, 7], hvori man ikke havde kunnet påvise signifikant effekt af 1.000 mg calcium og/eller 20 µg (800 IE) D-vitamin pr. dag. Endelig blev Women's Health Initiative's overvejende negative interventionsundersøgelse [8] offentliggjort i 2006. Der blev her ikke fundet nogen signifikant reduktion i frakturrisikoen af 1.000 mg calcium og 10 µg D-vitamin dagligt i syv år. Man fandt imidlertid, at tilskuddet af calcium og D-vitamin øgede risikoen for nyresten. Disse tre studier har medført en diskussion af det fornuftige i fortsat at anbefale et tilskud af D-vitamin og evt. calcium til ældre over 60-65 år for at forebygge lavenergifrakturer.

De tre studier frembyder imidlertid en række problemer af metodemæssig karakter. Problemerne er hovedsagelig relateret til studierne eksterne validitet (generaliserbarhed) og deres styrke (power).

Den eksterne validitet

Ved farmakologiske interventionsstudier anses det sædvanligvis som rimeligt at antage, at resultaterne kan siges at gælde globalt og ikke behøver at blive gentaget i andre populationer eller generationer. Problemet er imidlertid under diskussion. F.eks. hævdes det fra japansk side, at nye lægemidler skal testes i en japansk/asiatisk population bl.a. pga. genetiske variationer i den måde farmaka omsættes på. Ved interventioner, hvor man søger at korrigere for en mangelsituation, der kan variere mellem forskellige populationer, er det imidlertid klart, at resultaterne skal efterprøves i de enkelte populationer. Konkret kan det ikke forventes, at et tilskud af D-vi-

tamin og calcium har en effekt i en population, der i forvejen får kalk og D-vitamin nok. Det væsentligste problem for de tre studier [6-8] er, at de er gennemført i USA, hvor man beriger kosten med betydelige mængder D-vitamin, og i England, hvor man ligeledes beriger kosten med D-vitamin om end i mindre grad end i USA. Deltagerne havde samtidig et habituel meget højt indtag af calcium.

Power

Et studies power angiver, hvor stor risiko der er for i studiet at overse en sand forskel (en type 2-fejl). Risikoen for type 2-fejl er $1 - \beta$, hvor β er studiets power. β skal gerne være $> 0,80$. Power i et kontrolleret klinisk studie reduceres, hvis der opstår færre hændelser end forudset, eller hvis forskellen mellem aktivt behandlede og placebobehandlede reduceres. F.eks. kan der pga. udvælgelsen af deltagerne opstå færre brud end forventet, og calcium- og D-vitamin-tilskud uden for projektet kan reducere behandlingseffekten.

I det efterfølgende omtales de tre studier.

Women's Health Initiative

Dette studie [8] virker umiddelbart imponerende. I selve Women's Health Initiative (WHI) blev der inkluderet 68.132 personer primært for at vurdere effekten af kostomlægning (25.210 ud af 48.835) og/eller hormonbehandling (16.089 ud af 27.347). Deltagerne skulle således a priori acceptere en af disse former for intervention. Dette kan tænkes at medføre en

Faktaboks

1. I tidligere studier har man påvist, at calcium og D-vitamin nedsætter risikoen for fald og frakturer
2. I tre nye randomiserede studier fra Storbritannien og USA har man ikke påvist signifikant effekt
3. Studierne resultater kan ikke umiddelbart overføres til danske forhold pga. forskelle i indtag af calcium og D-vitamin
4. Studierne har trods deres størrelse for lille power
5. I to metaanalyser, der inkluderer studierne, påviste man fortsat effekt af kalk- og D-vitamin-tilskud

Effekten er dog begrænset og kan ikke erstatte samtidig specifik osteoporosebehandling ved sekundær og tertiær profylakse

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Studiernes eksterne validitet. Informationer ved påbegyndelse af studierne for tre nyligt publicerede randomiserede kliniske undersøgelser og to danske epidemiologiske undersøgelser, henholdsvis Randers-studiet og en population af perimenopausale danske kvinder (Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS)). Det ses, at 80% af de ældre i Randers havde D-vitamin-insufficiens (plasma-25-hydroxyvitamin D (P-25-OHD) < 50 nmol/l), og at calciumindtaget og D-vitamin-indtaget hos danske kvinder var lavere, end hvad der er rapporteret for Women's Health Initiative (WHI)-studiet og Porthouse-studiet.

| | Dansk demografi | | Kliniske afprøvninger | | |
|--|-----------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|
| | DOPS [9] | Randers-studiet [3] | Record-studiet [6] | Porthouse-studiet [7] | WHI-studiet [8] |
| Gennemsnitlig alder, år | 51 | 74 | 77 | 77 | 62,4 |
| Kvinder, % | 100 | 60 | 85 | 100 | 100 |
| Rygere, % | 41 | – | 10-12 | 7-8 | 7,6 |
| Gennemsnitlig <i>body mass index</i> , kg/m ² | 25,1 | 25,3 | – | – | 29,1 |
| Gennemsnitlig P-25-OHD, nmol/l ^a | 62,7 | 37,0 | 38,0 | – | 46-48 |
| < 50 nmol/l, % | 39 | 80 | – | – | – |
| Gennemsnitlig calcium, mg/d | 860 | – | – | 1.079 | 1.151 |
| < 800 mg/d, % | 46 | – | – | – | 33 |
| tilskud, % | – | – | – | – | 29 |
| Gennemsnitlig vitamin D, kost, µg/d | 3,0 | – | – | – | – |
| Gennemsnitlig vitamin D, total, µg/d ^b | 6,2 | – | – | – | 9,1 |

a) Målt på subgrupper.

b) Inklusive D-vitamin-tilskud.

selektionsfejl. De rekrutterede kvinder var da også yngre, tunnere og havde et højere calciumindtag, end studieplanlæggerne havde forventet. Først 1-2 år efter inklusionen i de ovennævnte studier blev 36.282 af deltagerne inkluderet i calcium- og D-vitamin-armen.

I studiepopulationen var calciumindtaget typisk > 1 g pr. dag. Knap 50% havde et D-vitamin-indtag > 10 µg pr. dag, 40% fik samtidig hormonbehandling, > 50% var overvægtige, og kun 8% var rygere (Tabel 1). Desuden tog 10,7% alendronat, 1,8% risedronat, 3% raloxifen og 1,2% calcitonin. Disse forhold medførte, at der kun var halvt så mange hoftefrakturer som forventet i studiet. Man havde estimeret en power på 85% til at påvise en forskel på 18% i hoftefrakturrisiko over otte år. Baseret på det faktuelle antal frakturer over syv år skulle man imidlertid med en power på 80% have inkluderet 325.829 personer for at kunne påvise en 10% forskel, 141.396 for at kunne påvise en 15% forskel og 77.614 for at kunne påvise en 20% forskel. Til trods for det store antal deltagere havde studiet således for lille statistisk power (Tabel 2).

Intervention omfattede 10 µg D-vitamin pr. dag og 1.000 mg calcium pr. dag. Dette var en forholdsmæssig lille D-vitamin-dosis i en population med et gennemsnitlig indtag på 9,1 µg pr. dag. Samtidig er det et højt calciumtilskud i en population, der i forvejen har et calciumindtag på ca. 1.150 mg pr. dag. Sidstnævnte kan spille en rolle for den øgede risiko for nyresten i interventionsgruppen. Herudover var det tilladt at tage 500 mg calcium og op til 25 µg D-vitamin dagligt uden for protokollen. I løbet af studiet steg det gennemsnitlige indtag af calcium med 100 mg pr. dag og med 200 mg pr. dag hos dem, der initialt havde et lavt calciumindtag (< 400 mg pr. dag). Disse indtag af calcium og D-vitamin uden for protokollen kan tænkes at reducere frakturrisikoen i placebogruppen.

Ved en *intention to treat*-analyse reducerede ovennævnte calcium og D-vitamin-tilskud hoftefrakturrisikoen med 12% (*hazard ratio* (HR): 0,88, 95% konfidensinterval (KI): 0,72-1,08). Dette fund, der var tæt ved det forventelige [3, 5], var imidlertid ikke signifikant pga. begrænset power. En per protokol-analyse viste, at frakturrisikoen faldt med 29% hos dem, der overholdt tabletindtagelsen (HR: 0,71, 95% KI: 0,52-0,97). Calcium og D-vitamin reducerede desuden frakturhyppigheden med 21% hos dem der var > 60 år ved inklusionen (HR: 0,79, 95% KI: 0,64-0,98) og med 30% (HR: 0,70, 95% KI: 0,51-0,98) hos dem, der ikke selv tog et personligt calciumtilskud under studiet. Post hoc-analyserne baseret på overholdelse af mediciner og intet eget calciumtilskud bryder teoretisk randomiseringen, men det gør subgruppenanalysen af de > 60-årige ikke.

Record-studiet

Dette studie [6] handler hovedsageligt om sekundær profy-

Tabel 2. Power (β) i tre nyligt publicerede randomiserede studier [6-8] ved forskellige forventede behandlingseffekter (relativ risiko-reduktion for hoftefraktur). Powerberegningen er baseret på de rapporterede absolutte frakturrisici i studierne og en forventet relativ risiko-reduktion på hhv. 10%, 15% og 20%. Sandsynligheden for at kunne påvise en 20% reduktion i hoftebrud (en relativ risiko på 0,8) i Women's Health Initiative (WHI)-studiet var f.eks. 0,56 eller 56%, mens sandsynligheden i Porthouse-studiet var 0,11 eller 11%. β skal gerne være > 0,80.

| | Relativ risiko-reduktion | | |
|----------------------------|--------------------------|------|------|
| | 10% | 15% | 20% |
| Record-studiet, β | 0,10 | 0,19 | 0,30 |
| Porthouse-studiet, β | 0,05 | 0,08 | 0,11 |
| WHI-studiet, β | 0,18 | 0,35 | 0,56 |

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

lakse hos ældre patienter, der tidligere har haft en fraktur. Designet i det femårige studie var faktorielt. En gruppe fik 20 µg vitamin D₃ pr. dag, en fik 1.000 mg calcium pr. dag, en fik vitamin D₃ + calcium, og en fik placebo. Kostcalcium og D-vitamin-indtag er målt, men ikke rapporteret. Efter fire år var der kun 22% tilbage af de oprindelige 5.292 patienter og efter fem år kun 1%. Der var færre hoftefrakturer end forventet, formentlig fordi 43% var ekskluderet pga. kognitive problemer og hele 34% pga. specifik osteoporosebehandling. Efter to år var der kun 60%, der tog mere end 80% af deres medicin. Studiet var oprindeligt designet til at have 80% power for at kunne påvise en 3% forskel i alle frakturer mellem behandlingsgrupperne. Pga. manglende power (Tabel 2) blev interventionsgrupperne imidlertid lagt sammen to og to. I den efterfølgende analyse blev alle, der fik calcium (med eller uden D-vitamin), sammenlignet med alle, der ikke fik calcium (uafhængigt af om de fik D-vitamin eller ej). Herefter blev alle, der fik D-vitamin (med eller uden calcium), sammenlignet med alle, der ikke fik D-vitamin (uafhængigt af om de fik calcium eller ej). Der var ingen signifikant forskel mellem disse grupper. Sammenligningerne har imidlertid ingen biologisk mening, da D-vitamin bl.a. øger biotilgængeligheden af calcium. Der var ingen signifikant forskel mellem gruppen, der fik calcium og D-vitamin, og gruppen, der fik placebo. Denne relevante sammenligning havde dog kun en power på 62% til at påvise en ønsket forskel i absolut frakturrisiko på 3%.

Porthouse-studiet

I Porthouse-studiet [7] er der til dels tale om sekundær profylakse. Studievarigheden var i gennemsnit to år, og der blev kun inkluderet 3.454 kvinder, hvoraf 69% gennemførte studiet. Antallet af frakturer var lavere end forventet. Der er således betydelige problemer med studiets power (Tabel 2). Forfatterne kunne ikke udelukke en frakturreduktion, der er mindre end 30%, hvilket er den effekt, som kan forventes ved behandling med calcium og D-vitamin. Forfatterne fandt en reduktion i antallet af hoftefrakturer på 25% (odds-ratio (OR) 0,75, 95% KI: 0,31-1,78). Denne reduktion var dog for lille til at blive signifikant pga. den begrænsede power. Desuden var det habituelle calciumindtag højt (1.079 mg pr. dag), hvilket kan kompromittere behandlingseffekten og den eksterne validitet i forhold til danske forhold.

Efter ovennævnte negative studier er der publiceret to metaanalyser [5, 9], der til dels kompenserer for den manglende power af de enkelte studier.

Avenell et al [5] inkluderede Record-studiet- [6] og Porthouse-studiet [7], men ikke WHI-studiet [8]. Studiet (sidste søgedato marts 2005) omfattede flere metaanalyser. D-vitamin alene havde ingen effekt på hoftefrakturer (syv randomiserede kliniske undersøgelser (RCT), 18.668 deltagere, relativ risiko (RR): 1,17, 95% KI: 0,98-1,41), vertebrale frakturer (fire RCT, 5.698 deltagere, RR: 1,13, 95% KI: 0,50-2,55) eller alle nye frakturer (otte RCT, 18.903 deltagere, RR: 0,99, 95% KI: 0,91-

1,09). D-vitamin i kombination med calcium reducerede derimod antallet af hoftefrakturer (syv RCT, 10.376 deltagere, RR: 0,81, 95% KI: 0,68-0,96) og nonvertebrale frakturer (syv RCT, 10.376 deltagere, RR: 0,87, 95% KI: 0,78-0,97), men ikke vertebrale frakturer. I en subgruppeanalyse påviste man, at effekten var størst hos ældre, der opholdt sig på institution.

Boonen et al [9] inkluderede Record-studiet [6] og WHI-studiet [8] i deres to metaanalyser af postmenopausale kvinder og mænd > 50 år. I den første sammenlignede man D-vitamin alene med placebo. I den anden sammenlignede man D-vitamin og calcium med placebo. Der var ingen effekt af D-vitamin alene (fire RCT, RR: 1,10 (95% KI: 0,89-1,36)) men en signifikant effekt af D-vitamin og calcium (seks RCT, RR: 0,82, 95% KI: 0,71-0,94). Denne reduktion på 18% svarer til de resultater, man fandt i det danske Randers-studie [3]. I en justeret indirekte sammenligning fandt man, at D vitamin + calcium mere effektivt reducerede risikoen for hoftefrakturer end D-vitamin alene (RR: 0,75, 95% KI: 0,58-0,96).

Konklusion

I ingen af de tre studier [6-8] kan man afvise en frakturreducerende effekt af D-vitamin kombineret med calcium på 15-20%, hverken i primær, sekundær eller tertiær profylakse. På baggrund af studiernes manglende power, deres tvivlsomme generaliserbarhed til Danmark og resultaterne fra metaanalyserne [5, 10] findes det fortsat indiceret at anbefale et D-vitamin-tilskud på 10 µg pr. dag til alle over 65 år samt ekstra 10 µg pr. dag til patienter med øget risiko for D-vitamin-mangel, fald eller frakturer. I metaanalyserne påvises det desuden, at D-vitamin-tilskuddet bør suppleres med et calciumtilskud. For at reducere risikoen for nyresten bør calciumtilskuddet være mindre hos personer, der i forvejen har et højt kostindtag af calcium fra mælk, mælkeprodukter og ost, jf. WHI-studiet [8]. Nyere håndkøbsmedicin muliggør en sådan individuel justering af tilskuddet af kalk og D-vitamin. Pga. af den begrænsede effekt vil behandling med calcium og D-vitamin ikke kunne stå alene ved sekundær og tertiær profylakse, den må her suppleres med f.eks. bisfosfonatbehandling, hvor der er dokumenteret 50% frakturreduktion i forhold til behandling alene med calcium og D-vitamin.

Korrespondance: *Leif Mosekilde*, Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: leif.mosekilde@as.aaa.dk

Antaget: 4. december 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081-2.
2. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6.
3. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004;19:370-8.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

4. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
5. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD000227.
6. The Record trial Group: Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-28.
7. Porthouse J, Cockayne S, King C et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005;330:1003-9.
8. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354,669-83.
9. Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N et al. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *Br J Nutr* 2001;86(suppl 1):S97-103.
10. Boonen S, Bouillon R, Vanderschueren D et al. Evidence for hip fracture risk reduction with calcium and vitamin D from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials, including RECORD and WHI. *J Bone Miner Res* 2006;21(suppl 1):S60.

Klapbehandling ved korneal abrasion

Gennemgang af et Cochrane-review

1. reservelæge Gerda Møller

Odense Universitetshospital, Øjenafdeling E

En korneal abrasion er en defekt af hornhindens overfladeepitel opstået ved mekanisk eller kemisk påvirkning af hornhinden. Det er en hyppigt forekommende øjnlæsion. Ud af i alt 32.763 tilskadekomne, der blev behandlet på skadestuen på Odense Universitetshospital (OUH) i 2005, blev 1.122 undersøgt og behandlet for fremmedlegeme i øjet/epiteldefekt på hornhinden (Ulykkes Analyse Gruppen, OUH). Dette svarer til 3,4% af de tilskadekomne. Ofte sker skaden mekanisk, eksempelvis i forbindelse med isættelse eller udtagning af kontaktlinser, eller ved at man får et fremmedlegeme i øjet eller fjerner et sådant.



Figur 1. Fluoresceinfarvet korneal epiteldefekt.

Symptomerne er fremmedlegemefornemmelse, smerter, tåreflåd og sløret syn.

Ved den objektive undersøgelse af øjet findes der overvejende ciliær rødme og farvning af korneas overflade, hvor fluorescein optages i korneastromaet, på stedet for epiteldefekten (**Figur 1**).

Få minutter efter epitelskadens opståen begynder epitelcellerne ved læsionens kanter at dække defekten ved en kombination af cellemigration og -spredning. Denne tidlige fase af nonmitotisk sårheling efterfølges ca. et døgn senere af en fase med begyndende celleproliferation [1, 2].

De fleste bakterier kan ikke trænge igennem et intakt epitel. Epitelceller kan desuden fjerne partikler ved fagocytose. Den manglende epitelbarriere ved en korneal abrasion indebærer derfor en risiko for hornhindebetændelse.

Behandling med øjenklap er som regel blevet anbefalet med henblik på at fremme helingen og lindre smerten, idet klappen forhindrer blinkning. Standardbehandlingen af en korneal abrasion er på de fleste skadestuer antibiotisk øjensalve og påsættelse af en blinkhindrende øjenklap. Pupillen kan dilateres for at eliminere ciliære smerter.

Cochrane-review om klapbehandling af korneal abrasion

I et nyligt publiceret Cochrane-review [3] blev der foretaget en systematisk gennemgang af spørgsmålet om, hvorvidt klapbehandling fremmer helingsprocessen og/eller giver smertelindring.

Der blev foretaget en metaanalyse af de kontrollerede studier, hvori man har sammenlignet behandlingen med og uden klap af en simpel korneal abrasion. Det primære effektmål i undersøgelserne var graden af epitelopheling efter 24