

Calcium met vitamine D en heupfracturen

Vraagstelling

Geeft een supplement van calcium met vitamine D een verminderd risico op (heup)fracturen?

Betekenis voor huisarts en patiënt

Uit dit onderzoek blijkt dat het geven van een supplement van calcium met vitamine D het aantal heupfracturen niet significant reduceert ondanks een lichte verbetering van de botmineraaldichtheid. Wel geeft het een verhoogde kans op nierstenen. Het voorschrijven van een dergelijk supplement ter voorkoming van (heup)fracturen is dus zeker niet evidence-based. Dit onderzoek ondersteunt de NHG-Standaard Osteoporose waarin geadviseerd wordt om calcium en vitamine D alleen op indicatie en niet routinematig voor te schrijven bij gezonde ouderen.

Korte beschrijving

Inleiding Indien het geven van extra calcium met vitamine D een positief effect zou hebben op osteoporose zou dit kunnen leiden tot minder heupfracturen. De onderzoekers gingen na in een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek na of een inname van 1000 mg calcium met 400 IU vitamine D₃ een verminderd risico geeft op het ontstaan van (heup)fracturen.¹

Onderzoeksopzet Het betreft een placebocontroleerd onderzoek. De interventiegroep kreeg 1000 mg calcium en 400 IU vitamine D, de controlegroep een placebo. Elk jaar na inclusie was er een follow-up door middel van een vragenlijst, anamnese en lichamelijk onderzoek; elk halfjaar vond een telefonische controle of controle in de kliniek plaats.

Patiëntenpopulatie Voor het onderzoek werden 36.282 gezonde postmenopauzale vrouwen in de leeftijdscategorie van 50-79 jaar ingesloten. Uitgesloten waren vrouwen met hypercalciëmie, nierstenen, corticosteroiden- of calcitriolgebruik.

Uitkomstmaat Botfracturen (heup, pols, lumbale wervels) werden röntgenologisch vastgesteld. Een subgroep van 2431 vrouwen onderging een botmineraaldichtheidsmeting bijinclusie en in de follow-upperiode na 3, 6 en 9 jaar. Analyse vond plaats via het intention-to-treatprincipe. Er werden relatieve risico's (RR) met 95%-betrouwbaarheidsintervallen berekend voor de botdichtheid en diverse fracturen.

Resultaten De twee groepen (18.176 met supplement, 18.106 met placebo) waren gelijk wat betreft basiskarakteristieken. In de interventiegroep kwamen 2102 fracturen (175 heupfracturen) voor en in de placebogroep 2158 fracturen (199 heupfracturen). Het RR voor alle fracturen was

0,96 (95%-BI 0,91-1,02). Voor heupfracturen was het RR 0,88 (95%-BI 0,72-1,08). Ook voor wervel- en polsfracturen was er geen significant verschil. De botmineraaldichtheid van de heup bleek gering, maar wel significant te verbeteren in vergelijking met de placebogroep na 9 jaar.

Er waren geen significante risicoverschillen op overlijden, hart- en vaatziekten of kanker. Wel was er een significant verhoogd risico op het ontwikkelen van nierstenen: 449 vrouwen in de interventiegroep versus 381 vrouwen in de placebogroep (RR 1,17; 95%-BI 1,02-1,34).

Conclusie van de onderzoekers Bij postmenopauzale vrouwen met een gezonde levensstijl vermindert een supplement met 1000 mg calcium en 400 IU vitamine D het risico op (heup) fracturen niet, ondanks een kleine verbetering van botmineraaldichtheid. Wel is er een grotere kans op het ontwikkelen van nierstenen bij calcium- en vitamine-D-suppletie.

Bewijskracht Gerandomiseerd placebocontroleerd dubbelblind onderzoek (1b).²

Mark Smit, Arie Knuistingh Neven

1 Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.

2 www.infopoems.com/level.html

Cochrane-reviews

Rimonabant bij overgewicht

Curioni C, André C. Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD006162.pub2

Achtergrond Wereldwijd neemt de prevalentie van overgewicht toe met als gevolg een veelheid van aandoeningen en verminderde kwaliteit van leven. Rimonabant is de eerste selectieve cannabinoid-1-receptorantagonist die als medicament op de markt komt. De stof moduleert het eetlust- en verzadigingsgevoel, maar ook het eetgedrag. Het

resultaat is dat er minder wordt gegeten.

Doel Het vaststellen van de effecten van rimonabant op mensen met overgewicht. Hiertoe werd uitgebreid naar RCT's in de literatuur gezocht. De primaire uitkomstmaten waren gewichtsverlies, morbiditeit en bijwerkingen.

Methode De reviewers zochten in MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, LIL-ACS, databases van lopende trials en literatuurlijsten naar relevante trials. Zij zochten het laatst in juni 2006. Deelnemers waren 18 jaar en ouder en hadden een stabiel overgewicht (BMI > 27 kg/m²). De interven-

ties waren telkens placebo, 5 mg rimonabant of 20 mg rimonabant eenmaal daags, samen met een energiebeperkt dieet. De primaire uitkomstmaat was het verschil in gewicht tussen aanvang en einde van het onderzoek. Telkens werden alle bijwerkingen geregistreerd. De kwaliteit van leven werd in één onderzoek gemeten, maar de resultaten werden niet beschreven. De auteurs en de sponsor – de fabrikant van rimonabant – reageerden niet op vragen om verduidelijking van de gegevens.

Resultaten Slechts vier onderzoeken konden worden ingesloten. Het ging om gerandomiseerde gecontroleerde multi-

centeronderzoeken met een duur van 1 jaar. In één ervan werden de deelnemers na 1 jaar opnieuw gerandomiseerd en een extra jaar gevolgd. De onderzoeken leken op elkaar, maar toch was er te veel heterogeniteit om sommige gegevens te poolen. In totaal deden 6625 mensen mee. De uitval was aanzienlijk en bedroeg na een jaar circa 40% van alle deelnemers, gelijkelijk verdeeld over de onderzoekarmen.

De groep die 20 mg rimonabant gebruikte, woog na een jaar gemiddeld 4,9 kg (95%-BI -5,3 - -4,5 kg) minder dan de groep die een placebo had gebruikt. Er werden verbeteringen gezien in middelomtrek, HDL-cholesterol, triglyceriden en systolische en diastolische bloeddruk. Voor de mensen die 5 mg rimonabant gebruikten, was het verschil 1,3 kg; de andere cardiovasculaire risicofactoren verbeterden niet.

Rimonabant 20 mg veroorzaakte significant meer bijwerkingen dan placebo, deels ernstig. De bijwerkingen waren vooral van neurologische, psychiatrische en gastro-intestinale aard.

Conclusie Gebruik van rimonabant leidt na een jaar tot een bescheiden gewichtsverlies van ongeveer 5%. Zelfs beperkte gewichtsafname kan een gunstig effect hebben. De resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat de onderzoeken enige methodologische tekortkomingen hadden. Zo waren de randomisatieprocedure en blindering maar deels beschreven. De precieze redenen van uitval kwamen ook maar beperkt aan de orde. Ten behoeve van een intention-to-treatanalyse werd bij ontbrekende gegevens meestal de laatste observatie geëxtrapoleerd.

Commentaar

De mensen worden te dik. Het medicament rimonabant moduleert de cerebrale perceptie van onze eetbehoefte. Zo vermindert de behoefte aan beloning in de vorm van eten na het doorstaan van stress. Deze invloed op 'lekkere trek' zou een grote bijdrage kunnen leveren aan gewichtsreductie.

Er is maar weinig onderzoek gepubliceerd naar rimonabant. De gevonden RCT's zijn groot genoeg om verschillen aan te tonen of uit te sluiten. Alle vier onderzoeken zijn door de producent van rimonabant geïnitieerd. Hoewel ze in toonaangevende tijdschriften zijn gepubliceerd, zijn er methodologische tekortkomingen. De problemen met randomisatie en blindering lijken niet erg groot. Een deel werd achterhaald in de officiële publicatie. Het is vreemd dat auteurs en sponsor niet reageerden op vragen om verheldering van de gegevens.

Effect. De dosering van 5 mg rimonabant is onvoldoende werkzaam. Met 20 mg rimonabant per dag wordt na een jaar een gewichtsreductie van bijna 5 kg gerealiseerd. Na 36 weken is dit punt al bereikt, erna daalt het gewicht nauwelijks meer. Voor de middelomtrek geldt hetzelfde.

De mensen die na een jaar 20 mg rimonabant op placebo overgingen, waren 40 weken later weer net zo zwaar als bij aanvang van het onderzoek. Het effect op het gewicht bekijft dus niet. Wel bleef het HDL-cholesterol doorstijgen bij continuering van het rimonabantgebruik, maar dat gold ook voor de placebogroep. Mogelijk is er een direct farmacologisch effect op glucose- en lipidenmetabolisme, naast de

invloed via de gewichtsvermindering.

Uitval. Door de opvallend hoge uitval in alle vier onderzoeken zijn de resultaten vertekend, ondanks de statistische inventiviteit van de auteurs die intention-to-treatanalyses mogelijk maakte. De bijwerkingen van 20 mg rimonabant (onder andere misselijkheid, duizeligheid en depressiviteit) waren verantwoordelijk voor 15% van de uitval (RR 1,92 ten opzichte van placebo). Het is niet duidelijk waarom er zo veel anderen uitvielen. Voor de placebogroep, die ook in geringe mate afviel, kan worden gedacht aan teleurstelling over gewichtstoename. Deze uitval zou het gemiddelde gewicht van de placebogroep verlagen, waardoor het contrast met de rimonabantgroepen verminderde. Aan de andere kant is het mogelijk dat de non-responders in de rimonabantgroepen uitstapten, wat het gemeten effect van de interventie versterkt heeft.

Conclusie. Bij gebruik van 20 mg rimonabant gedurende een jaar bleek een bescheiden gewichtsval van circa 5% opgetreden. Na 36 weken wordt geen nieuwe gewichtsreductie meer bereikt. Na staken van de medicatie is het gewicht binnen een jaar weer op het oude niveau.

Voor de huisarts heeft rimonabant voornog geen invloed op het prescriptiepatroon. De vergoedingsstatus is nog ongewis en het middel is in Nederland niet verkrijgbaar. Op het internet bedraagt de prijs van 20 mg rimonabant 6 à 7 euro.

Ymte Groeneveld

Boeken

Pillenkompas voor nieuwsgierige patiënten

Buurma H, Bouvy M. *Het juiste medicijn*. Den Haag: Consumentenbond, 2007. ISBN 978-90-5951-0692. 397 pagina's, € 25,-.

De tijd van de braaf ja-knikkende patiënt

is wel voorbij. Tegenwoordig zit er vaak een goed voorbereide patiënt in de spreekkamer, die van alles op bijvoorbeeld het internet heeft opgezocht.

Het naslagwerk *Het juiste medicijn*, geschreven door twee apothekers en uitgebracht door de Consumentenbond is een duidelijk en helder geschreven overzicht van

ongeveer honderd veel voorkomende aandoeningen en de medicamenteuze behandeling daarvan. Geschreven voor patiënten die alles over hun medicijnen willen weten en goed voorbereid bij de dokter willen zitten.

In het boek zijn per specialisme een aantal veel voorkomende aandoeningen beschre-