



Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 28 mei 2015

Het rationeel gebruik van calcium en vitamine D



Juryrapport
Volledige (lange) tekst

Promotor

Mevrouw M. DE BLOCK, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vicevoorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS

Leden: J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, J. DEPOORTER, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, M. MOURAD, G. NIESTEN, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV/INAMI)

Deskundigen: R. BOUILLON, A. DURNEZ

Vertegenwoordiger bibliografiegroep: L. CHRISTIAENS, B. COUNESON, G. LAEKEMAN, D. MARTENS

Leden CEG: P. CHEVALIER, F. NIESTEN

Bibliografiegroep

Vzw Farmaka asbl / KULeuven (sprekers tijdens de consensusvergadering: L. CHRISTIAENS, B. COUNESON, G. LAEKEMAN)

Deskundigen (sprekers)

R. BOUILLON, O. BRUYÈRE, E. CAVALIER, A. DURNEZ, JM KAUFMAN, P. LIPS, M. NAEGELS, R. RIZZOLI

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

28 mei 2015

Het rationeel gebruik van calcium en vitamine D

Juryrapport
Volledige (lange) tekst

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door vzw Farmaka asbl), de teksten van de deskundigen en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: Thema's - Zorgkwaliteit – Geneesmiddelen - Consensusvergaderingen: <http://www.riziv.fgov.be/nl/themas/zorgkwaliteit/geneesmiddelen/Paginas/default.aspx>). Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail consensus@riziv.fgov.be).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

Hugo D'aes (huisarts)
Thomas de Cartier (huisarts)
Pierre Drielsma (huisarts) Vicevoorzitter
Kézia Korpak (specialist)
Frank Raeman (specialist) Voorzitter
Thibault Richard (specialist)
Raf Van Hoeyweghen (specialist)

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Bart Demyttenaere
Kris Van haecht

Vertegenwoordigers apothekers

Nathalie Duquet
Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers paramedici

Anne-Marie Lauwers
Anne-Bérangère Van Damme

Vertegenwoordiger publiek

Maurice Vanbellinghen

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Inhoudstafel

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN	1
INLEIDING	3
1. Methodologie van de consensus-vergadering	4
2. GRADE	5
3. Overzicht van de vragen	6
4. Definities	8
5. Overzicht van de specialiteiten	10
6. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep	11
6.1. Populatie.....	11
6.2. Interventies.....	12
6.3. Uitkomstmaten.....	13
6.4. Study design en kwaliteit.....	14
6.5. Richtlijnen.....	14
6.6. Andere bedenkingen.....	15
7. Cijfers over het gebruik van calcium en vitamine D	16
7.1. Farmaceutische specialiteiten van calcium zonder en met vitamine D.....	16
7.2. Vergoedbare magistrale bereidingen op basis van calcium en vitamine D.....	17
7.3. Vergoedbare farmaceutische specialiteiten die calcium en vitamine D bevatten.....	18
7.4. Ter informatie voor de jury, andere farmaca bij osteoporose.....	19
7.5. Besluit van dit cijfermateriaal.....	20
BESLUITEN	21
1. Preventie van osteoporose en broosheidsfracturen	21
1.1. Vitamine D (25(OH)D).....	21
1.1.1. Dosering in het bloed.....	21
1.1.1.1. Vraag 1: Welke zijn de referentiewaarden en welk is de standaard gehaltebepaling (dosering)?	21
1.1.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	21
1.1.1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	21
1.1.1.1.1.2. Wat zeggen de studies?.....	21
1.1.1.1.2. Wat zeggen de deskundigen?.....	21
1.1.1.1.2.1. Cavalier.....	21
1.1.1.1.2.2. Bouillon.....	23
1.1.1.1.2.3. Lips.....	24
1.1.1.1.3. Wat besluit de jury?.....	24
1.1.1.2. Vraag 2: Bij welke patiënten is een eerste gehaltebepaling van vitamine D in het bloed	
aangewezen?.....	25
1.1.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	25
1.1.1.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	25
1.1.1.2.1.2. Wat zeggen de studies?.....	25
1.1.1.2.2. Wat zeggen de deskundigen?.....	26
1.1.1.2.2.1. Cavalier.....	26

1.1.1.2.2.2. Bouillon	28
1.1.1.2.2.3. Lips	28
1.1.1.2.3. Wat besluit de jury?.....	29
1.1.1.3. Vraag 3: Zijn nieuwe gehaltebepalingen van vitamine D verantwoord en in welke omstandigheden?	29
1.1.1.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?	29
1.1.1.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	29
1.1.1.3.1.2. Wat zeggen de studies?	29
1.1.1.3.2. Wat zeggen de deskundigen?	29
1.1.1.3.2.1. Cavalier.....	29
1.1.1.3.2.2. Bouillon	30
1.1.1.3.1. Wat besluit de jury?.....	30
1.1.2. Toediening van vitamine D-supplementen	31
1.1.2.1. Vraag 4: Welke zijn de gevalideerde indicaties voor toediening van vitamine-D-supplementen bij volwassenen?	31
1.1.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	31
1.1.2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	31
1.1.2.1.1.2. Wat zeggen de studies?	32
1.1.2.1.2. Wat zegt de deskundige?	35
1.1.2.1.3. Wat besluit de jury?	35
1.1.2.2. Vraag 5: Is er een gehaltebepaling van vitamine D in het bloed nodig vóór toediening van vitamine-D-supplementen?	36
1.1.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	36
1.1.2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	36
1.1.2.2.1.2. Wat zeggen de studies?	36
1.1.2.2.2. Wat zeggen de deskundigen?	36
1.1.2.2.2.1. Cavalier.....	36
1.1.2.2.2.2. Bouillon	36
1.1.2.2.3. Wat besluit de jury?.....	36
1.1.2.3. Vraag 6: Welke zijn aan te raden dosissen vitamine D-supplementen voor de preventie van osteoporose en broosheidsfracturen?.....	37
1.1.2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?	37
1.1.2.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	37
1.1.2.3.1.2. Wat zeggen de studies?	38
1.1.2.3.2. Wat zeggen de deskundigen?	39
1.1.2.3.2.1. Lips	39
1.1.2.3.2.2. Bruyère	39
1.1.2.3.2.3. Bouillon	39
1.1.2.3.3. Wat besluit de jury?	39
1.2. Calcium.....	40
1.2.1. Vraag 7: In welke dosis wordt calciumsupplement toegediend als aanvulling van vitamine-D-supplementen en moet die dosis calcium worden aangepast aan de dosis calcium die via de voeding wordt opgenomen en die naar voren komt uit de anamnese?	40
1.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?	40
1.2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	40
1.2.1.1.2. Wat zeggen de studies?	41
1.2.1.1.2.1. Vitamine D plus calcium versus placebo ter preventie van fracturen.....	42
1.2.1.2. Wat zeggen de deskundigen?	43
1.2.1.2.1. Bouillon	43
1.2.1.2.2. Rizzoli	43
1.2.1.3. Wat besluit de jury?	44
2. Behandeling van osteoporose	45
2.1. Vraag 8: Moeten vitamine-D- en calciumsupplementen altijd worden toegediend als aanvulling op een osteoporosebehandeling met geneesmiddelen (bisfosfonaten of andere)?.....	45
2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?	45
2.1.2. Wat zeggen de deskundigen?	45

2.1.2.1. Rizzoli	45
2.1.2.2. Lips	45
2.1.2.3. Bouillon	46
2.1.3. Wat besluit de jury?	46
2.2. Vraag 9: Moet de dosis calciumsupplement aangepast worden aan de dosis calcium die via de voeding wordt opgenomen en die naar voren komt uit de anamnese?	46
2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?	46
2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	46
2.2.1.2. Wat zeggen de studies?	47
2.2.2. Wat zeggen de deskundigen?	47
2.2.2.1. Rizzoli	47
2.2.2.2. Lips	47
2.2.2.3. Bouillon	48
2.2.2.4. Kaufman	48
2.2.3. Wat besluit de jury?	48
2.3. Vraag 10: Bestaat er evidentie voor een eerste gehaltebepaling van vitamine D en moet die later herhaald worden?	48
2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?	48
2.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	48
2.3.1.2. Wat zeggen de studies?	49
2.3.2. Wat zeggen de deskundigen?	49
2.3.2.1. Lips	49
2.3.2.2. Bouillon	49
2.3.2.3. Cavalier	50
2.3.3. Wat besluit de jury?	50
3. Valpreventie bij ouderen.....	51
3.1. Vraag 11: Kan de toediening van vitamine-D- en calciumsupplementen aangeraden worden in het kader van valpreventie bij ouderen en zo ja:	51
- met een voorafgaande gehaltebepaling van vitamine D?	51
- in welke dosissen?	51
- met welke opvolging?	51
3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?	51
3.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	51
3.1.1.2. Wat zeggen de studies?	52
3.1.1.2.1. Vitamine D3 versus placebo	52
3.1.1.2.1.1. Vitamine D versus placebo bij thuiswonende patiënten	52
3.1.1.2.1.2. Vitamine D versus placebo bij geïnstitutionaliseerde patiënten	52
3.1.1.2.2. Vitamine D3 plus calcium versus placebo	53
3.1.1.2.2.1. Vitamine D3 plus calcium versus placebo bij thuiswonende patiënten	53
3.1.1.2.2.2. Vitamine D3 plus calcium versus placebo bij geïnstitutionaliseerde patiënten	53
3.1.1.2.3. Vitamine D3 plus calcium versus calcium	53
3.1.1.2.3.1. Vitamine D3 plus calcium versus calcium bij thuiswonende patiënten	53
3.1.1.2.3.2. Vitamine D3 plus calcium versus calcium bij geïnstitutionaliseerde patiënten	54
3.1.1.2.4. Andere vitamine D dosisschema's	54
3.1.1.2.4.1. Ongewone vitamine D3 dosis versus placebo bij thuiswonende patiënten.	54
3.1.1.2.4.2. Vergelijking van verschillende dosissen vitamine D bovenop calciumsuppletie bij thuiswonende patiënten	55
3.1.1.2.4.3. Ongewone dosisschema's bij geïnstitutionaliseerde patiënten	55
3.1.1.2.5. Vitamine D en calcium versus placebo, calcium of andere behandelingen	55
3.1.1.2.5.1. Vitamine D en calcium versus placebo, calcium of andere behandelingen bij thuiswonende patiënten	55
3.1.1.2.5.2. Vitamine D en calcium versus placebo, calcium of andere behandelingen bij geïnstitutionaliseerde patiënten	56
3.1.1.2.6. Reflecties uit bijkomende meta-analyses, zoals gesuggereerd door het leescomité	57
3.1.1.2.6.1. Valpreventie in het algemeen	57
3.1.1.2.6.2. Verschillen tussen meta-analyses	57

3.1.2. Wat zeggen de deskundigen? (Bouillon 2015a, Bruyère 2015)	58
3.1.2.1. Bruyère	58
3.1.2.1.1. Vitamine D en calcium als preventie van vallen bij ouderen	58
3.1.2.1.1.1. De meta-analyses	58
3.1.2.1.1.2. De individuele studies of de gecontroleerde gerandomiseerde studies.....	59
3.1.2.1.1.3. Conclusies.....	61
3.1.2.1.2. Nood aan een voorafgaande dosis van vitamine D.....	61
3.1.2.1.3. Aanbevelingen over de te gebruiken doses	62
3.1.2.1.4. Opvolging tijdens het nemen van vitamine D en calcium	62
3.1.2.1.5. Besluit.....	63
3.1.2.2. Bouillon	63
3.1.3. Wat besluit de jury?	63
4. Veilige toediening van vitamine D- en calciumsupplementen	64
4.1. Vraag 12: Zijn calciumsupplementen veilig voor hart en bloedvaten?	64
4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?	64
4.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	64
4.1.1.2. Wat zeggen de studies?	64
4.1.2. Wat zeggen de deskundigen?	66
4.1.2.1. Kaufman	66
4.1.2.1.1. Inleiding.....	66
4.1.2.1.2. Evidentie wijzend op een mogelijk verhoogd cardiovasculair risico geassocieerd met het gebruik van calciumsupplementen	67
4.1.2.1.3. Evidentie pleitend voor cardiovasculaire veiligheid van calcium (+ vitamine D) supplementen	72
4.1.2.1.4. Evidentie met betrekking tot intermediaire evaluatiecriteria/potentiële mechanismen voor verhoogd cardiovasculair risico geassocieerd met calcium (+vitamine D)	79
4.1.2.1.5. Bespreking en algemene conclusies	79
4.1.2.1.6. Slotbemerkingen.....	81
4.1.2.2. Bouillon.....	82
4.1.3. Wat besluit de jury?	82
4.2. Vraag 13: Hoe kan de apotheker (van een open officina) de toediening van vitamine-D- en calciumsupplementen optimaal begeleiden?	82
4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?	82
4.2.2. Wat zegt de deskundige?	83
4.2.2.1. Inleiding.....	83
4.2.2.2. Wettelijk kader.....	83
4.2.2.3. Strategieën en werkmiddelen	85
4.2.2.3.1. Eerste en tweede uitgiftebegeleiding	85
4.2.2.3.1.1. Eerste uitgiftebegeleiding (EUB)	85
4.2.2.3.1.2. Tweede uitgiftebegeleiding (TUB).....	86
4.2.2.3.2. Interactie controle.....	86
4.2.2.3.3. Medicatiehistoriek en medicatieschema	87
4.2.2.3.4. Registratie bijwerkingen.....	89
4.2.2.3.5. Clinical Decision Support Systems.....	89
4.2.2.4. Besluit.....	89
4.2.3. Wat besluit de jury?	89
ALGEMEEN BESLUIT	91
BIBLIOGRAFIE	93

Lijst van gebruikte afkortingen

1,25(OH) ₂ D	1,25-dihydroxyvitamine D
25(OH)D	25-hydroxyvitamine D
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMD	Bone mineral density (Botmineraaldichtheid)
BMI	Body Mass Index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CL	Confidence limits
CNI	Chronische nierinsufficiëntie
CVA	Cerebrovasculair accident
CVZ	Cardiovasculaire ziekte
DDD	Defined Daily Dose
DEQAS	Vitamin D External Quality Assessment Scheme
EBM	Evidence Based Medecine
EMA	European Medicines Agency
EUB	Eerste uitgiftebegeleiding
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
HPLC	Hogeprestatievloeistofchromatografie
HPP	Primaire hyperparathyreoïdie
HPT	Hyperparathyreoïdie
HR	Hazard ratio
HRT	Hormone replacement therapy
IE	Internationale eenheid
IGF I	Insulin-like growing factor type 1
IMV	Individuele medicatievoorbereiding
IU	International unit (= IE: internationale eenheid)
L	Liter
LCMS/MS	Liquid Chromatographie Tandem Mass Spectroscopy
mg	Milligram (10^{-3} g)
MI	Myocardinfarct
mL	Milliliter (10^{-3} L)
ng	Nanogram (10^{-9} g)
nmol	Nanomol (10^{-9} mol)
n.v.d.r.	Noot van de redactie
OR	Odds ratio
PPI	Protonpompinhibitor
PTH	Parathyreoïdhormoon
RANKL	Receptor activator of nuclear kappa B ligand
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RR	Relatief risico
SERM	Selectieve oestrogeenreceptor-modulator (Selective estrogen receptor modulator)

TIA	Transient ischemic attack
TUB	Tweede uitgiftebegeleiding
VDBP	Vitamin D binding protein
VDSP	Vitamine D Standardization Program
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie
WHI	Woman's Health Initiative

Inleiding

Op donderdag 28 mei 2015 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van calcium en vitamine D.

Deze consensusvergadering is de drieëndertigste in de reeks.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van experts in het domein.

Deze consensusvergadering zal specifiek handelen over (niet limitatief):

- richtlijnen betreffende de serumbepaling van vitamine D
- de rol van calcium in de primaire en secundaire preventie van osteoporose en breuken
- de rol van vitamine D in de primaire en secundaire preventie van osteoporose en breuken
- de rol van vitamine D in de valpreventie bij ouderen
- de veiligheid van calciumbevattende supplementen
- praktijkrichtlijnen omtrent de correcte toepassing van dergelijke preparaten
- de rol van de apotheker bij de verstrekking van vitamine D en calcium bevattende preparaten.

Net als de vorige consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, spitst deze consensusvergadering zich toe op de eerstelijnsgezondheidszorg. De diagnostische evaluaties of opvolging van behandelingen die in een ziekenhuisomgeving moeten worden verricht, zullen derhalve niet aan bod komen.

Bepaalde onderwerpen zullen bewust niet worden aangesneden wegens tijdsgebrek. Bepaalde aspecten zullen dus niet aan bod komen tijdens de voordrachten door de sprekers. Dit is echter niet de beslissing van een individuele spreker maar een beslissing van het organisatiecomité op basis van praktische haalbaarheid van literatuurstudie en programmatie. Tenslotte dient men ook rekening te houden met het feit dat de literatuurstudie twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten waardoor zeer recente publicaties soms niet opgenomen zijn in het literatuuroverzicht.

1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie¹).

<http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensusvergaderingen-methodologie.pdf>

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 28 mei 2015. Een synthesesetext hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. GRADE

Niveaus van bewijskracht

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low (of very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.



3. Overzicht van de vragen

1. Preventie van osteoporose en broosheidsfracturen

1.1. Vitamine D (25(OH)D)

- Dosering in het bloed

Vraag 1

Welke zijn de referentiewaarden en welk is de standaard gehaltebepaling (dosering)?

Vraag 2

Bij welke patiënten is een eerste gehaltebepaling van vitamine D in het bloed aangewezen?

Vraag 3

Zijn nieuwe gehaltebepalingen van vitamine D verantwoord en in welke omstandigheden?

- Toediening van vitamine-D-supplementen

Vraag 4

Welke zijn de gevalideerde indicaties voor toediening van vitamine-D-supplementen bij volwassenen?

Vraag 5

Is er een gehaltebepaling van vitamine D in het bloed nodig vóór toediening van vitamine-D-supplementen?

Vraag 6

Welke zijn aan te raden dosissen vitamine-D-supplementen?

1.2. Calcium

Vraag 7

In welke dosis wordt calciumsupplement toegediend als aanvulling van vitamine-D-supplementen en moet die dosis calcium worden aangepast aan de dosis calcium die via de voeding wordt opgenomen en die naar voren komt uit de anamnese?

2. Behandeling van osteoporose

Vraag 8

Moeten vitamine-D- en calciumsupplementen altijd worden toegediend als aanvulling op een osteoporosebehandeling met geneesmiddelen (bisfosfonaten of andere)?

Vraag 9

Moet de dosis calciumsupplement aangepast worden aan de dosis calcium die via de voeding wordt opgenomen en die naar voren komt uit de anamnese?



Vraag 10

Bestaat er evidentie voor een eerste gehaltebepaling van vitamine D en moet die later herhaald worden?

3. Valpreventie bij ouderen

Vraag 11

Kan de toediening van vitamine-D- en calciumsupplementen aangeraden worden in het kader van valpreventie bij ouderen en zo ja:

- met een voorafgaande gehaltebepaling van vitamine D?
- in welke dosissen?
- met welke opvolging?

4. Veilige toediening van vitamine-D- en calciumsupplementen

Vraag 12

Zijn calciumsupplementen veilig voor hart en bloedvaten?

Vraag 13

Hoe kan de apotheker (van een open officina) de toediening van vitamine-D- en calciumsupplementen optimaal begeleiden?

4. Definities

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe ziekten of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe ziekten in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1.000 patiëntjaren.

Prevalentie

De prevalentie is het aantal ziekten of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal ziekten of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen. Voor zwakke prevalenties (<5%) in niet-epidemische situaties kan men de prevalentie schatten door middel van de vergelijking: $P = I \times D_m$, hetzij prevalentie is gelijk aan de incidentie vermenigvuldigd met de gemiddelde duur van de ziekte.

Secundaire osteoporose

In tegenstelling tot een primaire osteoporose, waarbij er geen oorzakelijke ziekte kan worden aangewezen, is er bij een secundaire osteoporose sprake van het voorkomen van osteoporose als gevolg van een andere uitlokkende aandoening (bijv. reumatoïde artritis, hyperthyrose, hyperparathyrose, malabsorptiesyndromen enz.) en/of de inname van bepaalde geneesmiddelen (bijv. corticosteroiden, continue heparinebehandeling).

Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

Werkzaamheid (in het algemeen)

Is de kwaliteit die aangeeft of een interventie het vermogen heeft om de verwachte effecten te produceren. (dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al.; 1996)

Werkzaamheid

Het begrip "**werkzaamheid**" ("**efficacy**") verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.



Doeltreffendheid

Het begrip **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** (**“effectiveness”**) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De “doeltreffendheid” of “effectiviteit” van een interventie is over het algemeen lager dan de “werkzaamheid” omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de **“efficiëntie”** of **“doelmatigheid”** van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.



5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

6. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

6.1. Populatie

Het merendeel van de klinische studies werd uitgevoerd bij oudere, postmenopauzale vrouwen, zowel thuiswonend als geïnstitutionaliseerd. Sommige studies hebben een gemengde populatie van mannen en vrouwen en slechts één studie focuste op mannen alleen. De gegevens over het effect bij mannen zijn bijgevolg minder duidelijk. Aangezien de grote meerderheid van de patiënten vrouwelijk is, is er het probleem van postmenopauzaal botverlies wat ertoe kan leiden dat er sneller een fractuur optreedt wanneer de patiënt valt. (Men moet echter in gedachten houden dat niet elke fractuur het resultaat is van een val.) BMD-meting of eerdere fracturen (schattingen van de botgezondheid van de patiënt) worden niet steeds uitgevoerd of gerapporteerd.

De inclusie- en exclusiecriteria variëren heel sterk tussen de studies en verhinderen vergelijking. Deze variatie leidt tot heterogene groepen en maakt het moeilijk conclusies te formuleren voor actuele, praktische toepassing.

Leeftijd: De onderzoekspopulatie is typisch een oudere populatie, maar de heterogeniteit tussen studies is groot. Vaak wordt als ondergrens voor inclusie een leeftijd van 50 jaar of aanwezigheid van menopauze gesteld; maar daarnaast behandelen de studies een waaier van leeftijden en fractuurrisico's. Dit veroorzaakt behoorlijk wat imprecisie gezien het klinisch profiel van een persoon van 50 jaar niet hetzelfde zal zijn als dat van iemand van 80 jaar. Toch worden de resultaten vaak gepoold over de diverse populaties heen.

Bij hogere leeftijd wordt het verschil tussen iemand die thuis, of in een instelling leeft, belangrijker. Sommige interventies die geen effect hebben bij thuiswonende personen kunnen wel werkzaam zijn bij geïnstitutionaliseerde personen.

Een laatste opmerking betreft het feit dat botgezondheid op hogere leeftijd mogelijk afhankelijk is van botgezondheid en calciumstatus op jongere leeftijd. Misschien kan het grote voordeel van calcium en vitamine D enkel gezien worden op de lange termijn, wat moeilijker te bestuderen is en duurder om te onderzoeken.

Polyfarmacie: Een oudere populatie is vaak gepolymediceerd, maar de andere geneesmiddelen die de deelnemers nemen worden zelden gerapporteerd ondanks het feit dat sommige geneesmiddelen een effect kunnen hebben op vallen (BCFI 2003). Een typisch voorbeeld hiervan is het gebruik van benzodiazepines. Er dient bijgevolg te worden opgemerkt dat een reductie in het voorschrijven van bepaalde medicatie zoals benzodiazepines een andere mogelijke interventie is om vallen te voorkomen. Sommige geneesmiddelen zoals anti-epileptica hebben ook een invloed op vitamine D-spiegels; andere geneesmiddelen zoals PPI's zouden het fractuurrisico kunnen verhogen. Deze geneesmiddelen zijn soms een exclusie criterium in de studies, maar niet altijd.

Personen die geneesmiddelen innemen met een effect op het bot (zoals hormonale substitutie of selectieve oestrogen receptor modulators enz.) werden vaak uitgesloten van de studies, behalve in sommige gevallen zoals de Women's Health Initiative-studies. Deze laatste is ook een van de grotere studies en wordt vaak vermeld en opgenomen in meta-analyses, wat de imprecisie doet toenemen en de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt.

Primaire of secundaire preventie: Studies maken niet altijd het verschil tussen primaire en secundaire preventie van osteoporotische fracturen. Soms werd een studie specifiek opgezet om het effect van primaire of secundaire preventie te onderzoeken; maar dit is niet altijd het geval en vaak zijn de populaties gemengd. Bijgevolg is het niet altijd mogelijk om de onderbouwing voor primaire en secundaire preventie te onderscheiden. Het zou zinvoller kunnen zijn om patiënten of populatie in te

delen op basis van fractuurrisico in plaats van in primaire of secundaire preventie, maar weinig studies zijn opgezet op deze manier.

Bovendien wordt bij patiënten met een eerdere osteoporotische fractuur vaak een behandeling opgestart om de botgezondheid te verbeteren, zoals bisfosfonaten. Aan de literatuurgroep werd niet gevraagd te onderzoeken of calcium en vitamine D werkzame toevoegingen zijn aan dit soort geneesmiddelen. Het is desondanks nodig te vermelden dat in bijna alle studies met anti-osteoporosemedicatie (zoals bisfosfonaten) zowel de interventie- als de controlegroep calcium en vitamine D kregen (CBO 2011). Dit maakt het moeilijk om het effect van calcium en vitamine D in toevoeging aan deze geneesmiddelen te onderzoeken. Ook was in de meeste studies over calcium en vitamine D behandeling met een effect op botmetabolisme een exclusiecriteria.

Vitamine D-status: Meestal wordt er geen rekening gehouden met het feit dat vitamine D-status varieert met vetpercentage (Baeyens 2011). Soms worden in de beschrijving van de onderzoekspopulatie BMI's vermeld, maar dit geeft geen informatie over vetpercentage. Ook wordt vaak de vitamine D-status niet gemeten en is het niet duidelijk of de studiepopulatie vitamine D deficiënt is of niet. Een laatste opmerking is dat de mogelijke graad van vitamine D-deficiëntie van een populatie ook afhankelijk is van breedtegraad en blootstelling aan de zon.

Subgroepen: In het hoofdstuk over fracturen worden resultaten bij subgroepen gerapporteerd. Soms gebeurde de analyse post-hoc, soms werden de subgroepen vooraf gedefinieerd of werd de studiepopulatie geselecteerd uit een specifieke subgroep (zoals bij secundaire preventie van fracturen: selectie van enkel personen met een eerdere fractuur). Aangezien het effect van calcium en vitamine D vaak randsignificant is, kunnen deze subgroepanalyses helpen bepalen welke populatie het meest baat zou kunnen hebben van deze interventies, maar veralgemenen van deze resultaten moet met voorzichtigheid gebeuren.

6.2. Interventies

Alhoewel toegespitst wordt op calcium en vitamine D, kunnen de interventies in de meta-analyses verschillen.

Vitamine D: Vitamine D bestaat als cholecalciferol (vitamine D3) en ergocalciferol (vitamine D2). De focus van de bibliografiegroep lag op cholecalciferol aangezien deze vorm van vitamine D in België breed beschikbaar is als geneesmiddel of voedingssupplement, en er geen geneesmiddelen met enkel ergocalciferol zijn voor gebruik in de eerste lijn. Beide vormen van vitamine D worden gebruikt en samen gepoold in de meta-analyses.

Verschillende vergelijkingen zijn ook mogelijk en worden in de literatuur teruggevonden: calcium versus placebo, calcium + vitamine D versus placebo, calcium + vitamine D versus vitamine D, etc. Dit leidt tot een versnippering van de beschikbare onderbouwing.

In België zijn wekelijkse, tweewekelijkse of maandelijkse toedieningsschema's gebruikelijk. Veel studies onderzoeken dagelijkse toediening, vooral indien vitamine D gecombineerd wordt met calcium. Sommige studies onderzochten echter schema's waarbij een hoge dosis jaarlijks of per 4 maanden werd toegediend. Wanneer deze laatste studies over hoge dosissen worden gepoold, tonen deze studies een verhoogd valrisico.

Recent was er in de literatuur een focus op vitamine D. Er zijn bijgevolg meer recente studies met vitamine D (met of zonder calcium) als interventie, dan studies waarin calcium de enige onderzochte interventie is.

Toedieningsvormen van vitamine D: Dit literatuuronderzoek legt de klemtoon op orale interventies, en deze kunnen ongeschikt zijn voor personen met chronische malabsorptie (gastric bypass, chronische pancreatitis, etc). Intramusculaire injectie van vitamine D3 of orale toediening van 25(OH)D3 kan bij

deze groepen te verkiezen zijn. Aan de literatuurgroep werd niet gevraagd deze interventies apart te onderzoeken. Soms worden ze wel gepoold met de resultaten van orale interventies.

Calcium: Suppletie van calcium gebeurde in de studies grotendeels met calciumcarbonaat in voldoende doses (1.000 tot 1.200 mg daags). Soms werd echter calciumcitraat als suppletie gebruikt. Per gewichtseenheid bevat calciumcitraat echter minder elementair calcium, vergeleken met calciumcarbonaat: bijv. 500 mg calciumcitraat bevat slechts 120 mg calcium. Deze hoeveelheid verschilt amper van inname via de voeding.

Veel studies rapporteren slechte therapietrouw voor de studiemedicatie. Dit wordt vaak geweten aan het feit dat de patiënten dagelijks al veel pillen moeten innemen. Men moet er ook rekening mee houden dat calciumsupplementen obstipatie kunnen veroorzaken en vaak slecht smaken. Specifiek voor een populatie die reeds risico loopt voor ondervoeding, zoals kwetsbare ouderen, kan dit nadelig zijn.

Calcium in de voeding: Een studie zal vaak, maar niet altijd, de gemiddelde dagelijkse inname van calcium via de voeding rapporteren. Doses van supplementen worden meestal niet aangepast aan de inname van calcium via de voeding.

De bibliografiegroep wenst aan te stippen dat er verschillende studies bestaan met interventies via de voeding of met verrijkte voedingsmiddelen. Deze studies werden echter uitgesloten van het literatuuronderzoek aangezien de opdracht beperkt was tot calciumsupplementen. Toch wil de bibliografiegroep beklemtonen dat voeding ook een belangrijke rol kan spelen, wat in vele richtlijnen teruggevonden wordt.

6.3. Uitkomstmaten

Botmineraaldichtheid (BMD) is een frequent gerapporteerd, maar surrogaat eindpunt om osteoporose (en fractuurrisico) te definiëren. Het Europees geneesmiddelenbureau EMA (European Medicines Agency) ontmoedigt het gebruik van BMD als enige indicator voor osteoporose of fractuurrisico. Studies waarin BMD het enige onderzochte eindpunt was, werden voor deze reden uitgesloten (CMPH 2007).

Veiligheid van calcium

Wat de veiligheid van calciumsupplementen betreft, werden enkel uitkomsten met betrekking tot cardiovasculaire veiligheid opgenomen. Er is tegenspraak tussen de studies of calciumsuppletie al dan niet het cardiovasculaire risico zou verhogen. Over dit specifieke aspect van de veiligheid van calcium is veel discussie, maar de bibliografiegroep wenst te beklemtonen dat het essentieel is de geïncludeerde studiepopulaties zeer grondig te bekijken. Weeral zijn de onderzoekspopulaties heterogeen en dit maakt het moeilijk een duidelijke conclusie te formuleren wanneer de resultaten bekeken worden over de verschillende studies heen. Sommige groepen zouden een hoger risico vertonen, maar er zijn meer studies, met goed gedefinieerde populaties, nodig.

Een ander aspect qua cardiovasculaire gezondheid dat onderwerp is van discussie, is het bloeddrukverlagend effect van calciumsupplementen (van Mierlo 2006, Dickinson 2006).

Het is bekend dat calciumsupplementen het risico van nierstenen en andere renale problemen kunnen verhogen. Dit werd niet onderzocht door de literatuurgroep aangezien het geen verband had met een vraag van het organisatiecomité; dit kan aanzien worden als een tekort van dit literatuuronderzoek.

Uitkomsten i.v.m. vitamine D

Wat de algemene gezondheidsstatus betreft, was er recent veel aandacht voor de positieve effecten van vitamine D, dat werd onderzocht voor verschillende gezondheidsuitkomsten (Theodoratou 2014), en ook voor het mogelijke effect op kanker en zelfs mortaliteit (Bjelakovic 2014). Na overleg met het

organisatiecomité werd beslist dat deze onderwerpen het thema zouden kunnen zijn van een expert's opinion, maar geen onderwerp waren voor het literatuuronderzoek.

6.4. Study design en kwaliteit

De studies vertonen over het algemeen een relatief laag risico van bias. Blinding en allocation concealment worden vaak goed gerapporteerd en uitgevoerd.

De statistische power van de studies is vaak onvoldoende om een effect op fractures te kunnen vaststellen. Dit is zeker het geval wanneer studies primair opgezet werden om verschillen in BMD te onderzoeken en bijkomend fractuurgegevens rapporteren.

Vooraf de kleine studies hebben te weinig power (en neigen naar een algemeen lagere kwaliteit). Een terugkerend probleem met power van een studie is het volgende: in de vroege studies met calcium en vitamine D (late jaren 1980-vroege jaren 1990) waren de resultaten veelbelovend. De onderzoekers van sommige latere studies baseerden hun powerberekening op deze bemoedigende resultaten, maar het aantal events dat vastgesteld werd in hun eigen studie was lager dan verwacht en berekend. Bijgevolg had de studie niet genoeg power om een daling qua vallen of fractures ten gevolge van de interventie vast te stellen.

Een aanzienlijk deel van de studies werd gefinancierd door publieke instellingen voor de volksgezondheid.

Meest opvallend probleem met het studie design en de kwaliteit zijn echter de verschillen tussen de studies qua onderzoekspopulatie, wat de kracht van meta-analyses verzwakt wanneer deze patiëntengroepen samen gepoold worden.

6.5. Richtlijnen

De richtlijnen verschillen qua benadering: sommige doen aanbevelingen voor aanbevolen dagelijkse hoeveelheden waarin zowel inname via de voeding als via suppletie opgenomen zijn; andere geven enkel aanbevelingen voor calcium of vitamine D-suppletie. Ook verschillen de populaties die in de richtlijnen beschouwd worden: sommige beschouwen een gezonde populatie, andere beschouwen patiënten met een vitamine D-tekort, een kleine minderheid beschouwt patiënten met een diagnose van osteoporose. Dit maakt het moeilijk deze richtlijnen en de referentiewaarden te vergelijken.

De richtlijnen stellen vaak dat er onvoldoende onderbouwing is om een aanbeveling te doen. Meer studies, die specifieke populaties onderzoeken, zijn nodig. Zo ontbreken bijvoorbeeld studies bij personen ouder dan 80 jaar met specifieke aandacht voor morbiditeit, zelfredzaamheid of polyfarmacie.

Hoge leeftijd en woonsituatie kunnen ook een invloed hebben op de grenswaarde waarboven toxiciteit kan optreden. Voor vitamine D worden deze grenzen vaak gesteld op 2.000 IE per dag, maar bij het vastleggen van deze grens werd geen rekening gehouden met patiënten met weinig of geen blootstelling aan de zon, zoals te verwachten is bij kwetsbare ouderen.

Meestal wordt geen rekening gehouden met de jaarlijkse sinusoidale vitamine D-cyclus en de aanbevelingen variëren niet naargelang het seizoen. Het blijft onduidelijk of dit een effect zou kunnen hebben op botkwaliteit.

Aan de literatuurgroep werd niet gevraagd specifiek onderzoek te doen betreffende beide bovenstaande opmerkingen, maar de literatuurgroep en het leescomité vonden dat ze moesten vermeld worden.

6.6. Andere bedenkingen

Vitamine D-statusen (serumspiegels van 25(OH)D) worden ook beïnvloed door blootstelling aan de zon, wat moeilijk te evalueren is.

Er zijn verschillen tussen de technieken die gebruikt worden om vitamine D te meten en ook verschillen tussen laboratoria. Dit maakt het voor de clinicus moeilijk de drempelwaarden te interpreteren.

7. Cijfers over het gebruik van calcium en vitamine D (Van de Castele 2015 (BCFI 2013, Farmaka Geneesmiddelenbrief 2015, Khosla 2009, Yasothan 2008))

7.1. Farmaceutische specialiteiten van calcium zonder en met vitamine D

De farmaceutische specialiteiten die calcium bevatten of calcium + vitamine D worden niet vergoed door het RIZIV. De geconsulteerde databank is derhalve IMS Retail, die data geeft over de aankopen van geneesmiddelen door Belgische publieke apotheken. De IMS-cijfers zijn afgerond in de tabel 1. We nemen aan dat ze voor osteoporose en osteopenie ingenomen worden.

De RIZIV-databank Farmanet registreert weliswaar niet-vergoedbaar calcium en vitamine D op voorschrift afgeleverd doch het volume ervan bedraagt een derde van de geciteerde IMS-cijfers. Daarom worden de Farmanetgegevens niet verder uitgewerkt in de tabel 1.

Tabel 1

per jaar	aantal verpakkingen		omzetten (miljoen €)		
	Calcium zonder vit D	Calcium met vit D	Calcium zonder vit D	Calcium met vit D	Totaal
2004	334.000	634.000	2,9	8,5	11,4
2005	268.000	757.000	2,5	10,6	13,1
2006	227.000	836.000	2,2	12,0	14,2
2007	206.000	969.000	2,1	14,5	16,6
2008	191.000	970.000	2,0	16,0	18,0
2009	161.000	963.000	1,7	17,5	19,2
2010	142.000	966.000	1,5	19,4	20,9
2011	124.000	978.000	1,4	21,7	23,1
2012	106.000	964.000	1,2	23,5	24,7
2013	95.000	931.000	1,2	23,9	25,1
2014	88.000 ²	906.000 ³	1,2	24,3	25,5

De omzetten namen de voorbije 10 jaren in belangrijke mate toe. Het gebruik van calcium-preparaten zonder vitamine D is afgenomen, ten voordele van de vaste associaties die calcium + vitamine D bevatten. Deze laatste maakten in 2014 91% uit van het totaal aantal verpakkingen en 95% van de totale omzet. Zij kenden recent een beperkte daling in gebruiksvolume doch niet in jaaromzet.

Tabel 2 is afgeleid van de vorige. Er wordt namelijk berekend wat de hoeveelheid elementair calcium is afgeleverd via de publieke apotheken. Die hoeveelheid wordt in ton elementair calcium uitgedrukt. Idem voor de hoeveelheid vitamine D, uitgedrukt in miljard IE.

² De 3 meest verkochte verpakkingen in 2014 zijn Sandoz Calcium 500 mg effervesceus; Sandoz Calcium 500 mg Citron; Cacit 500 mg effervesceus. © IMS Health Inc

³ De 3 meest verkochte verpakkingen in 2014 zijn Steovit D3 1.000/800; D-Vital Will Pharma 1.000/880; Cacit Vit D3 1.000/880, à rato van éénmaal per dag toe te dienen. © IMS Health Inc

Tabel 2

per jaar	hoeveelheid elementair calcium (ton)			hoeveelheid vitamine D (miljard IE)		
	Calcium zonder vit D	Calcium met vit D	Totaal	Calcium zonder vit D	Calcium met vit D	Totaal
2004	7	44	51	0	34	34
2005	6	51	57	0	41	41
2006	5	56	61	0	45	45
2007	5	64	69	0	52	52
2008	5	71	76	0	59	59
2009	4	77	81	0	64	64
2010	4	80	84	0	67	67
2011	4	81	85	0	68	68
2012	3	81	84	0	68	68
2013	2	79	81	0	66	66
2014	2	76	78	0	63	63

Deze tabel bevestigt de recente tendens uit de eerste tabel. Het gebruiksvolume van calcium en vitamine D vertoont immers de laatste jaren een licht dalende trend, wat niet te verklaren is in een ouder wordende populatie in België bij wie we juist méér osteoporose verwachten.

7.2. Vergoedbare magistrale bereidingen op basis van calcium en vitamine D

Het RIZIV vergoedt magistrale bereidingen op basis van calcium (-acetaat, -carbonaat, -citraat), wat ook de indicatie is. Vitamine D3 is, als magistrale bereiding, enkel vergoed in het geval van een mucoviscidose (voorwaarden hoofdstuk IV). De databank Farmanet van het RIZIV, gebaseerd op verbruiksgegevens van geanonimiseerde patiënten, levert de volgende resultaten op voor de jaren 2011-2013. We trekken uw aandacht op het feit dat er geen data gegeven worden over gebruik in Belgische ziekenhuizen, enkel over publieke apotheken.

Tabel 3

per jaar	Magistrale bereidingen met calcium of cholecalciferol			
	aantal bereidingen	aantal unieke patiënten	aantal afgeleverde modules	RIZIV-uitgaven (€)
2011	816.092	198.998	4.838.229	7.874.867
2012	838.098	205.920	4.985.630	8.211.525
2013	842.057	205.242	5.042.183	8.533.121
2014	nog geen volledige dataset			

Vervolgens wensen we de patiënten met chronische nierinsufficiëntie hieruit weg te filteren. Hiertoe gebruiken we opnieuw de databank Farmanet, met de volgende methode. We elimineerden die magistrale bereidingen met calcium of cholecalciferol indien de patiënt in de loop van het jaar minstens 1 verpakking had van kenmerkende farmaca bij chronische nierinsufficiëntie⁴. Het gaat om de inname van minstens 1 van de volgende farmaca die patiënten met chronische nierinsufficiëntie “farmaceutisch herkenbaar” maakten: Vitamine D-analogen alfacalcidol 1-ALPHA LEO, calcitriol ROCALTROL, calcifediol DEDROGYL; fosfaatchelatoren sevelamer RENAGEL, RENVELA, lanthaan

⁴ RIZIV Consensusconferentie 27.11.2014 Farmaca bij chronisch nierlijden.

FOSRENOL, de specialiteit calciumacetaat PHOSLO, de specialiteit calciumacetaat+magnesiumcarbonaat RENEPHO; de kaliumchelatoren polystyreen sulfonaat CALCIUM KAYEXALATE, SODIUM KAYEXALATE, SORBISTERIT en het calcimimeticum cinacalcet MIMPARA indien vergoedbaar in categorie B (renale osteodystrofie).

Op deze wijze werden circa 6.000 patiënten jaarlijks niet meer weerhouden omdat ze magistrale preparaten van calcium duidelijk innamen in het kader van chronische nierinsufficiëntie. De aantallen worden als volgt:

Tabel 4

per jaar	Magistrale bereidingen met calcium (of cholecalciferol ^o), na exclusie van “farmaceutisch herkenbare” patiënten met chronische nierinsufficiëntie			
	aantal bereidingen	aantal unieke patiënten	aantal afgeleverde modules	RIZIV-uitgaven (€)
2011	761.734 (3.200)	191.486 (666)	4.515.838 (18.688)	7.319.847 (55.851)
2012	789.153 (3.337)	199.049 (719)	4.684.589 (19.718)	7.701.327 (61.441)
2013	796.012 (3.127)	198.757 (690)	4.766.944 (18.443)	8.034.614 (60.548)
2014	nog geen volledige dataset			

(^o) de data over cholecalciferol staan tussen haakjes

Het is mogelijk dat tabel 4 nog steeds patiënten bevat die magistraal bereid calcium innemen voor chronisch nierfalen. Niettemin kunnen we aannemen dat minstens 170.000 à 180.000 patiënten magistraal calcium innemen in het kader van osteoporose en osteopenie. Hun aantal lijkt stabiel.

7.3. Vergoedbare farmaceutische specialiteiten die calcium en vitamine D bevatten

Voor vergoedbare farmaceutische specialiteiten die calcium en vitamine D bevatten in de Belgische publieke apotheken, consulteerden we de databank Farmanet. Een voorafgaande opmerking over het gebruik van de volumemaat DDD. Dit is de afkorting van Defined Daily Dose en wordt per molecule vastgesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Tabel 5

per jaar	Combi-bisfosfonaten ⁵		
	aantal DDD	aantal unieke patiënten	RIZIV-uitgaven (€)
2011	16.311.120	57.769	11.651.709
2012	13.823.544	48.007	9.228.898
2013	10.902.360	38.452	6.595.804
jan-aug 2014	6.113.520	31.180	3.726.018

De farmaceutische specialiteiten uit tabel 5 zijn in de volgende tabel 6 afzonderlijk gegeven.

⁵ Het gaat om de specialiteiten ACTONEL COMBI D, ALENCA D3, FOSAVANCE en RISEDRONAAT CaVit D SANDOZ.

Tabel 6

per jaar	Combi-bisfosfonaten ⁶		
	farmaceutische specialiteit	aantal unieke patiënten	RIZIV-uitgaven (€)
2011	FOSAVANCE 2.800 IE geen calcium	33.742	6.328.130
"	FOSAVANCE 5.600 IE geen calcium	23.002	3.846.107
"	ACTONEL COMBI D 1 g/800 IE	7.911	1.477.879
2012	FOSAVANCE 2.800 IE geen calcium	24.765	4.533.552
"	FOSAVANCE 5.600 IE geen calcium	21.343	3.591.258
"	ACTONEL COMBI D 1 g/800 IE	6.093	1.103.906
2013	FOSAVANCE 2.800 IE geen calcium	18.305	3.133.041
"	FOSAVANCE 5.600 IE geen calcium	18.065	2.829.026
"	ACTONEL COMBI D 1 g/800 IE	4.757	603.182
"	RISEDRONAAT CaVit D SANDOZ	1	9
jan-aug 2014	FOSAVANCE 2.800 IE geen calcium	13.227	1.611.483
"	FOSAVANCE 5.600 IE geen calcium	14.055	1.599.021
"	ACTONEL COMBI D 1 g/800 IE	3.671	484.119
"	ALENCA D3 1 g/800 IE	33	760
"	ALENCA D3 1 g/800 IE grote doos	194	9.443

Het gebruik van alle combi-bisfosfonaten is dalend in ons land, in het bijzonder deze van de marktleider FOSAVANCE: is zo goed als gehalveerd op 3 jaar tijd.

7.4. Ter informatie voor de jury, andere farmaca bij osteoporose

Bron van de databank: Farmanet, openbare apotheken.

Tabel 7

per jaar	Mono-bisfosfonaten ⁷ met exclusie van ZOMETA	
	aantal unieke patiënten	RIZIV-uitgaven (€)
2011	129.020	22.361.425
2012	115.279	16.489.021
2013	102.973	12.824.823

In het gebruik buiten het ziekenhuis gaat het om osteoporose en de ziekte van Paget.

⁶ ATC code M05BB

⁷ ATC code M05BA

Tabel 8

per jaar	PROTELOS strontiumranelaat ⁸	
	aantal unieke patiënten	RIZIV-uitgaven (€)
2011	9.013	2.343.696
2012	7.937	2.150.121
2013	6.218	1.655.997

Vergoedbaar door het RIZIV bij vrouwen van 80 jaar of ouder.

Tabel 9

per jaar	CONBRIZA bazedoxifeen EVISTA en generieken van raloxifeen	
	aantal unieke patiënten	RIZIV-uitgaven (€)
2011	11.663	3.411.099
2012	10.335	2.797.059
2013	9.288	1.922.727

Het gaat om de klasse van de selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren.

Tabel 10

per jaar	FORSTEO teriparatide ⁹	
	aantal unieke patiënten	RIZIV-uitgaven (€)
2011	387	993.051
2012	377	854.699
2013	366	855.610

Het is het enige recombinante parathyroidhormoon.

Tabel 11

per jaar	PROLIA denosumab ¹⁰ , met exclusie van XGEVA	
	aantal unieke patiënten	RIZIV-uitgaven (€)
2011	5.567	1.173.930
2012	21.873	6.963.459
2013	30.085	10.268.525

Dit is de nieuwste klasse van middelen tegen osteoporose. Denosumab is een humaan monoclonaal antilichaam tegen Receptor Activator of Nuclear Kappa Ligand. Van alle besproken farmaca zijn het de enige die toenemen in gebruiksvolume.

7.5. Besluit van dit cijfermateriaal

Het gebruik van niet-terugbetaald calcium en vitamine D stabiliseert en kent recentelijk zelfs een daling. De terugbetaling van magistraal bereid calcium is, voor zover interpreteerbaar, stabiel qua gebruiksvolume.

De terugbetaling van gecombineerde bisfosfonaten met calcium of vitamine D, kent een terugval.

Ter informatie, het gebruik van de andere klassen farmaca bij osteoporose is sowieso dalend, behalve de nieuwste klasse met denosumab die duidelijk toeneemt in dit land.

⁸ ATC code M05BX03

⁹ ATC code H05AA02

¹⁰ ATC code M05BX04



Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 28 mei 2015 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Preventie van osteoporose en broosheidsfracturen

1.1. Vitamine D (25(OH)D)

1.1.1. Dosering in het bloed

1.1.1.1. Vraag 1: Welke zijn de referentiewaarden en welk is de standaard gehaltebepaling (dosering)?

1.1.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.1.1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De richtlijnen geven geen formele aanbevelingen voor wat betreft de drempel- en streefdoelwaarden van vitamine D. Wel vermelden ze als optimaal vitamine D niveau:

- Bij volwassenen, minimum 30 nmol/L (12 ng/mL) (HGR NL 2012)
- Bij vrouwen en mannen > 70 jaar, minimum 50 nmol/L (20 ng/mL) (HGR NL 2012)
- ICSI gebruikt hogere streefdoelwaarden: 30 ng/mL (ICSI 2013)

De USPSTF stelt dat er geen consensus is over de definitie van vitamine D-deficiëntie of het optimale niveau van serum 25(OH)D. Bijgevolg gebruikt de USPSTF noch een specifieke drempel om deze te identificeren noch een streefdoelwaarde voor vitamine D. Een vitamine D niveau van 50 nmol/L (20 ng/mL) komt tegemoet aan de noden van bijna de gehele bevolking. (USPSTF screening 2014, IOM 2011a)

1.1.1.1.1.2. Wat zeggen de studies?

Er zijn geen studies beschikbaar.

1.1.1.1.2. Wat zeggen de deskundigen? (Bouillon 2015a, Cavalier 2015, Lips 2015)

1.1.1.1.2.1. Cavalier

Wat zijn de normen en de correcte doseringsmethoden?

a) Doseringsmethoden van vitamine D

(...) ingevolge een sterke toename van het aantal vragen voor dosering van 25(OH)D kozen de laboratoria de laatste jaren voor volledig geautomatiseerde methoden en op dit moment gebruikt 95% van de Belgische laboratoria een geautomatiseerde methode voor deze dosering. Deze methoden baseren zich ofwel op de competitie tussen een gemarkeerd vitamine D (met een chemo-



luminiscente, fluorescente tracer of een alkalische fosfatase) en een vitamine D dat endogeen is voor een anti-vitamine D antilichaam of ook nog op de competitie tussen endogeen vitamine D en een vitamine D gemarkeerd voor een recombinant VDBP (vitamin D binding protein). Bij al deze geautomatiseerde methoden wordt geen evenwicht meer bereikt door de snelheid van de incubatiereactie en is er niet noodzakelijkerwijs totale vernietiging van het endogeen VDBP. Hoewel deze chromatografische methoden (en met name de HPLC-methoden die gebruik maken van UV-opsporing) al sinds geruime tijd gebruikt worden in sommige laboratoria, zagen we de laatste vijf jaar het ontstaan van chromatografische methoden gekoppeld aan twee massaspectrometers in tandem (LCMS/MS) in de routine klinische laboratoria. Deze doseringsmethoden voor het 25(OH)D-gehalte via LCMS/MS zijn, wanneer ze goed worden gebruikt, (in theorie) nauwkeuriger en meer specifiek dan de immuundoseringen.

In tegenstelling tot talrijke andere klinisch biologische doseringen bestaat er een methode die erkend is als referentiemethode voor de dosering van 25(OH)D, evenals internationale menselijke normen tegen dewelke de leveranciers hun kits kunnen kalibreren. Er bestaan ook talrijke externe internationale controles (DEQAS, CAP, Probioqual,...) waaraan de laboratoria kunnen (of moeten, indien ze geaccrediteerd zijn volgens de Norm ISO 15189) deelnemen. Het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid voegde onlangs 25(OH)D toe aan de nationale controle waaraan de laboratoria voor klinische biologie verplicht zijn deel te nemen. Een enorm werk van standaardisering van de doseringsmethoden, het Vitamine D Standardization Program (VDSP) genoemd, werd gestart in 2012 door het CDC en de Universiteit van Gent (Professor Thienpont) (Thienpont 2012). Het doel van dit werk is ervoor te zorgen dat de op de markt beschikbare doseringsmethoden voor 25(OH)D, - gemiddeld - een bias hebben die lager is dan 5% ten opzichte van de referentiemethode en een variatiecoëfficiënt lager dan 10%. Zelfs al kan men (nog) niet zeggen dat alle doseringen van 25(OH)D perfect gestandaardiseerd zullen zijn in 2015, moet men toch toegeven dat de resultaten aantonen dat we deze doelstelling naderen. (...)

De conclusie is dat, zelfs al moeten er nog steeds inspanningen worden geleverd, we toch kunnen zeggen dat de variabiliteit tussen de doseringsmethoden sterk verminderd is dank zij de inspanningen die werden geleverd door het consortium VDSP en de industrie van in-vitro diagnose. We kunnen min of meer zeggen dat de meeste geregistreerde kits allemaal “correct” zijn (Cavalier 2014).

b) De 25(OH)D normen

We komen hier niet terug op het debat dat bestaat tussen de tegenstanders en de aanhangers van het Institute of Medicine (IOM) (Ross 2011) of de Endocrine Society (Holick 2012), die verdeeld zijn (terwijl ze dezelfde documenten tonen) over de “optimale” dosis die dienen te worden bereikt voor het 25(OH)D-gehalte. Dit debat heeft, a priori, geen reden van bestaan want deze twee wetenschappelijke organisaties richten zich tot verschillende populaties (de gehele populatie voor het IOM, zieke of risicovolle patiënten voor de Endocrine Society). Wij willen vooral onthouden dat alle deskundigen het erover eens zijn dat het beter is boven 20 ng/mL te blijven dan eronder, en dat dit zo ongeveer de enige consensus is die uit deze debatten kan worden gehaald.
(...)

De laboratoriumwaarden moeten dus liggen tussen 30 en 60 ng/mL en hierbij moet verduidelijkt worden dat het niet gaat om referentiewaarden, maar om streefdoelwaarden voor een behandeling met vitamine D (Rizzoli 2014). De waarde van 30 ng/mL is de waarde die gewoonlijk wordt aangetroffen als de minimumwaarde verkregen in de gerandomiseerde placebogecontroleerde studies waarin een positief effect werd aangetoond van vitamine D op de bot- of spierfunctie. We beperken de hoogste waarde tot 60 ng/mL enerzijds uit voorzichtigheid, en anderzijds omwille van een mogelijk risico op een U-curve indien te hoge doses vitamine D worden toegediend.



1.1.1.1.2.2. Bouillon

Voor surrogaat eindpunten van calcium homestase leert onze analyse (Bouillon 2013, Bouillon 2015b) dat een serumspiegel van 25(OH)D hoger dan 20 ng/mL (= 50 nmol/L) voldoende is om 1) een normale hoeveelheid 1,25(OH)₂D aan te maken, 2) om PTH spiegels en 3) intestinale calcium absorptie te normaliseren en 4) om bot mineraal gehalte te verbeteren (Tabel 12). Hogere doses vitamine D veroorzaken wel hogere serumconcentraties van 25(OH)D doch verbeteren in RCT's niet deze surrogaateindpunten. Wanneer de fractuur frequentie als hard eindpunt werd onderzocht blijkt dat een combinatietherapie van calcium (500-1.200 mg/dag) en vitamine D3 (mediaan dosis van ongeveer 800 IE/dag) de fractuur frequentie (heup en niet-wervel fracturen) met ongeveer 20% kan verminderen. Deze conclusie is het resultaat van de interpretatie van vele RCT's en van multiële meta-analyses (afzonderlijke bijdrage van P. Lips, dit symposium). Dergelijke dosis vitamine D is in staat om de serumconcentratie van 25(OH)D te verhogen tot boven de 20 ng/mL bij meer dan 90% van postmenopauzale of oudere vrouwen (Gallagher 2012). Hierbij is er dus interne consistentie tussen het resultaat van studies met surrogaat- of harde eindpunten. Onze eigen analyse maakte exclusief gebruik van gerandomiseerde studies (Bouillon 2013, El-Fuleihan 2015) en de interpretatie ligt in de lijn van de besluiten van het IOM (Institute of Medicine, 2010) en diverse andere analyses (gezondheidsraad Nederland; richtlijnen Nordic countries en DACH - zie verder). Andere groepen hebben echter een groter gewicht gegeven aan de resultaten van cross-sectionele of longitudinale studies en kwamen tot een aanbeveling van een hogere vitamine D-behoefte bij personen met grotere risico's op vitamine D-deficiëntie (aanbeveling van 800-2.000 IE/dag) en hogere serumspiegels (30 ng/mL of 75 nmol/L) (Holick 2011). Er zijn echter geen gerandomiseerde studies die flexibele doses vitamine D hebben gebruikt om een bepaalde serumspiegel van 25(OH)D te bereiken en aldus de efficiëntie van de therapie met verschillende doses te bepalen.

Tabel 12: Strategieën en gerandomiseerde klinische studies om de optimale Vitamine D-status voor botgezondheid te bepalen

Harde eindpunten

Placebogecontroleerde interventionele studies voor het voorkomen van fracturen: dagelijks supplement van 800 IE vitamine D3 per dag (plus een goede inname van calcium) zal de serumconcentratie van 25(OH)D boven 20 ng/mL brengen in de meeste postmenopauzale blanke vrouwen en zal het risico op fracturen en vallen met ongeveer 20% verminderen.

Surrogaateindpunten voor optimale serumconcentraties van 25(OH)D op basis van RCT's

25(OH)D van > 15 ng/mL normaliseert de serumconcentraties van 1,25(OH)₂D in volwassenen met een normale nierfunctie

25(OH)D van > 20 ng/mL normaliseert de serumconcentraties van PTH bij normale volwassenen

25(OH)D > 10-20 ng/mL optimaliseert actieve absorptie van calcium door de darmen

25(OH)D > 20 ng/mL optimaliseert BMD van volwassenen/ouderen (geen verdere verbeteringen door bijkomende vitamine D-suppletie)

BMC, Bone mineral content (botmineraalinhoud); BMD, bone mineral density (botmineraaldichtheid); PTH, parathyroïd hormoon

Bron: R. Bouillon: Vitamin D chapter 59 in Endocrinology, Eds Jameson, De Groot et al., ELSEVIER 2015 – copyright: Elsevier

Welke zijn de referentiewaarden en welk is de standaard gehaltebepaling (dosering)?

1. de bepaling van 25(OH)D in serum is de beste parameter voor de evaluatie van nutritionele vitamine D status (som van eigen synthese en inname)
2. de bepaling moet gebeuren door een laboratorium dat deelneemt aan internationale kwaliteitscontrole (type DEQAS) en de "accuracy" moet minder dan 5% afwijking vertonen ten opzichte van internationale standaard
3. voor volwassenen is het wenselijk dat hun serum 25(OH)D tenminste 20 ng/mL (= 50 nmol/L)



bedraagt - als er een range vermeld wordt, geeft de deskundige de voorkeur aan 20 - 40 ng/mL. Er zijn geen voordelen verbonden aan hogere serumspiegels en in toenemende mate zijn er gegevens dat hogere spiegels ook geassocieerd zijn aan nadelige effecten. Waarden tot 60 ng/mL zijn eventueel nog accepteerbaar in de huidige stand van de wetenschap. (Tabel 13)

Tabel 13: *Nutritionele status van vitamine D zoals beschreven door circulerende concentraties van 25(OH)D*

Serum 25(OH)D		Nutritionele status
ng/mL	nmol/L	
<10	<25	Ernstige vitamine D-deficiëntie
10-20	25-50	Vitamine D-deficiëntie
>20	>50	Vitamine D-sufficiëntie
> ~ 100	>~250	Toxiciteitsrisico

Bron: R. Bouillon: *Vitamin D chapter 59 in Endocrinology, Eds Jameson, De Groot et al., ELSEVIER 2015 – copyright: Elsevier*

1.1.1.1.2.3. Lips

Referentiewaarden volgens het Institute of Medicine, de Nederlandse Gezondheidsraad:

- Vitamin D-deficiëntie: 25(OH)D < 30 nmol/L
- Vitamine D-sufficiëntie in > 95% van de bevolking: 25(OH)D > 50 nmol/L

De optimale waarde voor botgezondheid en andere uitkomsten is boven 50 nmol/L (Bouillon 2013).

1.1.1.1.3. Wat besluit de jury?

Referentiewaarden

In tegenstelling tot vele andere biochemische parameters zijn de referentiewaarden voor vitamine D geen normaalwaarden voor de gemiddelde bevolking (*population based*), maar streefwaarden (*health based*) die aangeven welke spiegel vereist of voldoende is voor het verzorgen van de fysiologische functies van deze vitamine.

Hoewel er geen eensgezindheid is over deze streefwaarden, noch over de bloedspiegel beneden welke er van “deficiëntie” moet worden gesproken, meent de jury dat volgende aanbevelingen gelden:

Bij volwassenen moet een serumspiegel voor 25(OH)D van ten minste 20 ng/mL (= 50 nmol/L) worden nagestreefd. (*Sterke aanbeveling*)

Deze spiegel is vermoedelijk voldoende voor alle bekende fysiologische functies van vitamine D, hoewel in sommige studies een spiegel van 30 ng/mL (= 75 nmol/L) wordt beoogd.

Er zijn geen voordelen verbonden aan hogere serumspiegels.

Gehaltebepaling

De bepaling van het gehalte 25(OH)D in serum is de beste parameter voor de evaluatie van de vitamine D-status (som van eigen synthese en inname).

De bepaling moet gebeuren door een laboratorium dat deelneemt aan internationale kwaliteitscontrole. Men streeft naar een afwijking van de standaard van minder dan 5% en een



variatiecoëfficiënt van minder dan 10%.

De bepaling van het gehalte 25(OH)D behoort tot het pakket kwaliteitscontroles van het Belgisch Instituut Volksgezondheid voor accreditering van de erkende laboratoria.

1.1.1.2. Vraag 2: Bij welke patiënten is een eerste gehaltebepaling van vitamine D in het bloed aangewezen?

1.1.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.1.1.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

CBO 2011

Bij patiënten met osteoporose zijn er frequent (30-60%) secundaire oorzaken aanwezig. Deze zijn soms al bekend, maar in veel gevallen toont nader onderzoek nog nieuwe onderliggende oorzaken aan. (*Level 2*)

Het is aan te bevelen om bij patiënten van 50 jaar en ouder met een fractuur en een behandelingsindicatie op grond van T-score en/of wervelfractuur corrigeerbare oorzaken van secundaire osteoporose op te sporen en te behandelen, alvorens te starten met medicamenteuze behandeling ter preventie van fracturen. Naast andere laboratoriumonderzoeken, raadt CBO aan om serumcalcium en 25(OH)D te meten voor de start van medicatie. Het CBO adviseert om, bij afwijkingen in deze laboratoriumonderzoeken, de onderliggende aandoening te behandelen of de patiënt zonodig te verwijzen naar de tweede lijn.

ICSI 2013

Een initieel screeningsbloedname moet overwogen worden bij alle patiënten met osteoporose. (*Strong Recommendation, Low Quality Evidence*). Deze evaluatie moet volgens ICSI 25(OH)D level, serumcalcium en 24 uur urine calciumexcretie bevatten.

USPSTF Screening 2014

De USPSTF concludeert dat de huidige evidentie onvoldoende is om de balans tussen voor- en nadelen van screening naar vitamine D-deficiëntie bij asymptomatische volwassenen af te wegen. (*statement*)

Samenvatting

Richtlijnen bevelen aan om calcium en vitamine D te meten bij osteoporose-patiënten voor de start van de behandeling. Opvolging van vitamine D tijdens behandeling of na het bereiken van streefdoelwaarden is niet noodzakelijk. (CBO 2011, ICSI 2013)

De huidige evidentie is onvoldoende om de balans tussen voor- en nadelen van screening naar vitamine D-deficiëntie bij asymptomatische volwassenen af te wegen. (USPSTF screening 2014)

1.1.1.2.1.2. Wat zeggen de studies?

Er zijn geen studies beschikbaar.



1.1.1.2.2. Wat zeggen de deskundigen? (Bouillon 2015a, Cavalier 2015, Lips 2015)

1.1.1.2.2.1. Cavalier

Het standpunt van de deskundige is als volgt: dosering van 25(OH)D is geen “screening” dosering van de bevolking en het heeft absoluut geen nut om deze parameter te doseren “bij iedereen” (zoals men soms geneigd is te doen) en dit om twee redenen. In de eerste plaats is vitamine D-deficiëntie in de algemene bevolking, welke besluitvormende drempelwaarden we ook hanteren, een veel voorkomend en goed gekend probleem. Het heeft totaal geen nut om de doseringen tot in het oneindige te vermenigvuldigen om dit aan te tonen. De tweede reden is dat niemand een nauwkeurig beeld heeft van de waarden die deze algemene bevolking zou moeten bereiken. Er bestaat op vandaag inderdaad nog geen enkele prospectieve gerandomiseerde placebocontroleerde vitamine D-studie met een “harde uitkomst” in de algemene bevolking.

Voor de deskundige moet een dosering van 25(OH)D een duidelijk klinische indicatie hebben: men bepaalt de vitamine D-status in gevallen van botbroosheid (om een secundaire oorzaak van botbroosheid, zoals hyperparathyreoïdie, te elimineren of te identificeren), bij patiënten die met vitamine D worden behandeld om een 25(OH)D-concentratie te bekomen die binnen de zone ligt die als optimaal wordt beschouwd voor de beoogde pathologie (het gaat dan om therapeutische monitoring) of ook nog om de therapietrouw van de patiënt te controleren.

Een eerste dosering van vitamine D zal aangewezen zijn, zoals hierboven werd uiteengezet, bij elke patiënt die botbroosheid vertoont, bij patiënten die lijden aan malabsorptie (ziekte van Crohn, gastric bypass) bij patiënten die lijden aan chronische nierinsufficiëntie en bij patiënten die lijden aan hyperparathyreoïdie (primair of secundair) (Adams 2010).

a) Dosering van 25OH vitamine D (25(OH)D) bij botbroosheid

Dosering van 25(OH)D is geïndiceerd bij botbroosheid en vooral bij osteoporose volgens talrijke wetenschappelijke instellingen en groepen internationale en nationale deskundigen, zowel in artikelen met aanbevelingen voor de diagnose als voor de beheersing van osteoporose. In deze indicatie van “botbroosheid” (gedefinieerd door een lage botmineraaldichtheid [BMD] en/of één of meerdere broosheidsfracturen, maar ook door pathologieën of behandelingen die mogelijk tot botbroosheid kunnen leiden), maakt dosering van 25(OH)D deel uit van de biologische balans bestemd om een secundaire oorzaak van botbroosheid te elimineren of te identificeren (Rizzoli 2013). Er zijn inderdaad talrijke aandoeningen die kunnen leiden tot broze beenderen. Naast gemakkelijk identificeerbare situaties (gekende pathologie, behandeling die mogelijk leidt tot botafbraak zoals glucocorticosteroïden, aromatase-remmers, GnRH-analogen...), zijn er talrijke pathologieën die meestal asymptomatisch zijn op het ogenblik van de diagnose van een lage BMD of fractuur en die slechts kunnen worden opgespoord door het uitvoeren van biologische onderzoeken die (onder andere) inhouden een onderzoek van het fosfor-calciummetabolisme en in het bijzonder een dosering van 25(OH)D. Deze stap is fundamenteel voor de behandeling van patiënten want de specifieke behandeling van osteomalacie, van primaire of secundaire hyperparathyreoïdie, van coeliakie, van een tubulopathie die leidt tot calcium- of fosfaatverlies via de nieren, zal over het algemeen zorgen voor een verbetering van de toestand van het bot met een toename van de BMD terwijl tegelijkertijd de gebruikelijke basisbehandelingen voor osteoporose niet worden aangepast.

b) Dosering van vitamine D bij malabsorptie

Talrijke recente publicaties benadrukten het belang van de dosering van 25(OH)D na bariatrische chirurgie en vooral een gastric bypass. Zwaarlijvige personen hebben vaak een tekort aan vitamine D maar hebben meestal geen osteoporose. Nochtans, na ‘malabsorptieve’ bariatrische chirurgie van het type gastric bypass ziet men vaak een versnelde botafbraak. Deze patiënten combineren vaak twee oorzaken van vitamine D-deficiëntie: 1) zelfs al verloren ze 50 kg, ze zijn vaak toch nog



zwaarlijvig en slaan dus een deel van hun vitamine D op in hun vetmassa, en 2) ze hebben een zekere mate van malabsorptie door de chirurgische ingreep zelf en kunnen een gebrekkige absorptie hebben, niet alleen van vitamine D, maar ook van calcium. Een beoordeling van de vitamine D-status door dosering van 25(OH)D is echter ook belangrijk in alle situaties waar malabsorptie optreedt, en niet alleen na malabsorptieve bariatrische chirurgie. Enerzijds treedt bij patiënten die aan deze aandoeningen lijden inderdaad zeer vaak osteoporose/osteomalacie op, en anderzijds is het moeilijker om bij hen een optimale 25(OH)D-concentratie te bekomen of te behouden door middel van orale vitamine D-suppletie omwille van de malabsorptie. De streefdrempelwaarden van 25(OH)D zullen dus dezelfde zijn als in andere situaties van botbroosheid, maar de gebruikte vitamine D-doses zullen vaak veel hoger zijn.

Deze situaties van malabsorptie delen bepaalde risicofactoren van botbroosheid. Allereerst leidt het tekort aan calciumopname tot een neiging tot hypocalciëmie die wordt gecompenseerd door secundaire hyperparathyreoïdie die zelf weer nadelig is voor het skelet. Vitamine D-deficiëntie (erg veel voorkomend) laat geen optimale retrocontrole toe van de afscheiding van parathyreoïdhormoon (PTH) die dan verergert. Ontsteking en een vaak lage BMI samen met een lage concentratie van IGF I en amenorroe bij de vrouw (zie vroegtijdige menopauze) of een zekere mate van hypogonadisme bij de man gekoppeld aan een relatieve resistentie tegen androgenen zijn verergerende factoren. Bij deze pathologieën, wordt botremodellering meestal gekenmerkt door een vermindering van de osteoblastische activiteit (botvorming) en een verhoging van de osteoclastische activiteit (botresorptie) die leidt tot nettoverlies aan bot. Andere risicofactoren voor botbroosheid zijn bijzonder specifiek voor elk van deze spijsverteringsaandoeningen: het gebruik van corticosteroiden bij de ziekte van Crohn of na transplantatie bij mucoviscidose (Ferguson 2014), of het samen voorkomen van verschillende auto-immuunaandoeningen geassocieerd met een verhoging van het risico op osteoporose (thyreoïditis, type I-diabetes, antilichamen tegen osteoprotegerine...) bij coeliakie.

c) Dosering van 25(OH)D bij patiënten die lijden aan chronische nierinsufficiëntie, met inbegrip van dialysepatiënten en transplantatiepatiënten

De epidemiologische gegevens tonen dat een vitamine D-gebrek en -insufficiëntie zeer vaak voorkomen (> 70%) in alle stadia van chronische nierinsufficiëntie, maar vooral in het stadium van dialyse (80%) (Jadoul 2006). Nochtans zijn de serumwaarden van 25(OH)D erg variabel volgens de patiënten. Onder de factoren die worden geassocieerd met een vitamine D-tekort kan men o.m. vermelden: diabetes, vrouwelijk geslacht en langdurige dialyse. Er bestaan internationale aanbevelingen KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) die vermelden: “3.1.3. *In alle stadia van chronische nierinsufficiëntie, vooral omwille van zijn rol in het ontstaan van hyperparathyreoïdie (HPT), wordt aanbevolen om een gebrek of een tekort aan vitamine D (Dosering van 25(OH)D), op te sporen en te corrigeren, net zoals bij de algemene bevolking*” (KDIGO 2009). In oktober 2013, tijdens een conferentie voor de actualisering van de KDIGO-aanbevelingen, werd deze zin op volgende manier gewijzigd omwille van het feit dat de recente aanbevelingen voor het behandelen van vitamine D-deficiëntie een onderscheid maakten tussen de algemene bevolking en patiënten met osteoporose: “3.1.3. Vanaf het stadium **3b** van chronische nierinsufficiëntie, vooral omwille van zijn rol in het ontstaan van *hyperparathyreoïdie (HPT), wordt aanbevolen om een gebrek of een tekort aan vitamine D (Dosering van 25(OH)D), op te sporen en te corrigeren, net zoals bij de populatie met osteoporose*”. In 2012 publiceerde de Hautes Autorités de la Santé (HAS) van Frankrijk een Gids voor het zorgtraject voor chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen. In deze gids wordt dosering van 25(OH)D aanbevolen bij de initiële balans (huisarts). Daarna wordt vermeld: “De behandeling van vitamine D-tekorten, vaak voorkomend bij nierinsufficiëntie, start vanaf 30 ng/mL of 75 nmol/L van 25 (OH)vitamine D, onder controle van jaarlijkse dosering.” Ook wordt gepreciseerd dat voor het dialysestadium, “een jaarlijkse dosis wordt aanbevolen indien er geen tekort is” (Haute Autorité de Santé 2012).



d) Andere situaties waarin de dosering van 25(OH)D aangewezen is

- Primaire hyperparathyreoïdie (HPP)

De groep deskundigen die de laatste aanbevelingen over de behandeling van asymptomatische HPP heeft opgesteld, beveelt 25(OH)D-dosering aan bij patiënten met HPP en om alle patiënten die ook vitamine D-deficiënt zijn te behandelen met vitamine D (Eastell 2014).

- Men kan ook aanraden om het vitamine D-gehalte te bepalen bij patiënten die *aanhoudende symptomen vertonen die compatibel zijn met een sterk tekort aan vitamine D* (bijvoorbeeld diffuse spierpijnen, oudere personen die herhaaldelijk vallen zonder dat daarvoor enige verklaring is...) *of een intoxicatie met vitamine D* (bijvoorbeeld extra-skeletale calcificaties, herhaaldelijk nefrocalcinose of steenvorming (lithiase) in de nieren) *evenals bij hen die een behandeling volgen waarvan bekend is dat ze het vitamine D-metabolisme wijzigt* (bepaalde anti-epileptica en barbituraten zoals fenobarbital of antimycotica zoals ketokonazol). Bij deze patiënten kan geen bijzonder streefdoel worden aanbevolen want het doel van de dosering is om een duidelijke afwijking, sterk tekort of intoxicatie te elimineren.

- Tenslotte, en meer in het algemeen, is de dosering van 25(OH)D nuttig *bij eender welke patiënt bij wie een onderzoek van het fosfor-calciummetabolisme met inbegrip van minstens de dosering van het calciumgehalte, fosfaatgehalte en PTH voorgeschreven wordt* om welke reden ook. De 25(OH)D-concentratie zal uitermate belangrijk zijn wanneer een verhoogde concentratie van PTH wordt opgespoord samen met een normaal calciumgehalte. Dit zal toelaten om een onderscheid te maken tussen secundaire hyperparathyreoïdie (waarvan een van de meest voorkomende oorzaken vitamine D-deficiëntie is) en een primaire hyperparathyreoïdie met normale calciumwaarden.

1.1.1.2.2.2. Bouillon

1. Er zijn geen bewezen voordelen aan routinematige screening van overigens normale, gezonde personen.
2. Een bepaling van 25(OH)D is weinig zinvol als er een duidelijke consensus is dat hoe dan ook een combinatie van orale supplementen van calcium en vitamine D wenselijk is. Dit is het geval bij alle 70 of 75 + en zeker bij alle personen die in een bejaardentehuis (of equivalent) verblijven.
3. Bepaling van 25(OH)D is wel aangewezen indien er een ziekte bestaat die met problemen van calcium, fosfaat of bot homeostase gepaard gaat (bijv. bij nierproblemen, gastro-intestinale stoornissen en bypass chirurgie, osteoporose of fractures, chronische nierinsufficiëntie...).
4. Personen met zeer lage blootstelling aan de zon of met donkere huidskleur hebben een verhoogd risico op vitamine D-tekort. Dit tekort moet worden gecorrigeerd en soms is een voorafgaande bepaling van 25(OH)D wenselijk.

1.1.1.2.2.3. Lips

De serumconcentratie van 25(OH)D moet gemeten worden in geval van vermoeden van vitamine D-deficiëntie in aan huis gebonden ouderen met een lage blootstelling aan zonlicht, in geval van malabsorptie, coeliakie, en inflammatoire darmaandoeningen, en bij geïnstitutionaliseerde ouderen wanneer vitamine D nog niet werd voorgeschreven. Bij het evalueren van de serumconcentratie van 25(OH)D moet rekening worden gehouden met het seizoen. De variatie tijdens het jaar bedraagt ongeveer 20-30 nmol/L (van Schoor 2014). Een niveau van 52 nmol/L (~20 ng/mL) in augustus voorspelt vitamine D-deficiëntie in de herfst en de winter, terwijl een niveau van 48 in maart een voldoende concentratie voorspelt in de lente, zomer, herfst en het grootste deel van de winter. Een risicoprofiel dat gebruik maakt van eenvoudige patiëntenkenmerken kan gebruikt worden om een 25(OH)D-gehalte lager dan 30 of 50 nmol/L (12 of 20 ng/mL) te voorspellen (Sohl 2014).



1.1.1.2.3. Wat besluit de jury?

1. In het kader van primaire preventie zijn er geen bewezen voordelen voor routinematige screening. Deze screening wordt dus niet aanbevolen. (*Sterke aanbeveling*)
2. Volgende *ziekten of risicofactoren* verhogen het risico op vitamine D-deficiëntie, zodat een bepaling van het 25(OH)D gerechtvaardigd kan zijn:
 - a) Langdurige behandeling met geneesmiddelen zoals sommige anti-epileptica.
 - b) Malabsorptiesyndromen zoals na bariatrische chirurgie.
 - c) Chronische nierinsufficiëntie (CNI); er is echter geen eensgezindheid vanaf welk CNI-stadium een bepaling van het vitamine D-gehalte zinvol of aanbevolen is.
 - d) Hyperparathyreoïdie.
3. In het kader van *primaire preventie bij geïnstitutionaliseerde bejaarden* is een voorafgaande bepaling niet zinvol, omdat een combinatie van orale supplementen van calcium en vitamine D hoe dan ook wenselijk is (zie verder overige aanbevelingen).

1.1.1.3. Vraag 3: Zijn nieuwe gehaltebepalingen van vitamine D verantwoord en in welke omstandigheden?

1.1.1.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.1.1.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Opvolging van vitamine D tijdens behandeling of na het bereiken van streefdoelwaarden is niet noodzakelijk. (CBO 2011, ICSI 2013)

1.1.1.3.1.2. Wat zeggen de studies?

Er zijn geen studies beschikbaar.

1.1.1.3.2. Wat zeggen de deskundigen? (Bouillon 2015a, Cavalier 2015)

1.1.1.3.2.1. Cavalier

a) Herhaling van de dosering teneinde de dosis aan te passen aan de gewenste normen

Zoals we hierboven al hadden benadrukt is dosering van 25(OH)D een monitoringdosering waarbij talrijke deskundigen van mening zijn dat voor het behandelen van patiënten die lijden aan een aandoening van het bot, de nieren of van het fosfor-calciummetabolisme, een optimale vitamine D-status overeenstemt met een 25(OH)D-concentratie tussen 30 en 60 ng/mL. Deze streefwaarde zou bij de meeste patiënten niet kunnen worden bereikt met de zogenaamd “nutritionele” of “fysiologische” doses van vitamine D (600-800 IE/dag), vooral bij hen die een lage 25(OH)D-concentratie hebben. Het vermogen om de serumconcentratie van 25(OH)D te verhogen in antwoord op een toegediende vitamine D-dosis varieert zeer sterk tussen personen onderling. De vitamine D-dosis die zou moeten toelaten om deze 25(OH)D-concentratie van 30 ng/mL te bekomen bij bijna iedereen (met uitzondering van zwaarlijvige personen of personen die lijden aan malabsorptie of een ernstige leverinsufficiëntie die hogere doses nodig kunnen hebben) zal verantwoordelijk zijn voor concentraties die (soms veel) hoger liggen dan 60 ng/mL bij veel patiënten. Om deze verschillende redenen worden suppletieprotocollen voorgesteld die een zogenaamde “aanvals” of “corrigerende” fase inhouden gebaseerd op de initiële 25(OH)D-concentratie en waarvoor dus een dosering van 25(OH)D noodzakelijk is, voor patiënten die een verhoogd risico hebben op fracturen teneinde de



concentratie van 25(OH)D snel te verhogen tussen 30 en 60 ng/mL (men geeft hogere doses aan hen die de laagste 25(OH)D-concentraties hebben). Ter herinnering, er bestaat momenteel geen universeel protocol voor het behandelen van een patiënt met vitamine D.

b) Herhaling van de dosering bij patiënten die langdurig worden behandeld met vitamine D teneinde na te gaan of de 25(OH)D-concentratie wel degelijk de optimale concentratiezone heeft bereikt en/of binnen deze concentratiezone wordt gehouden.

Zoals uit voorgaande paragraaf kan worden afgeleid, maakt de “corrigerende” fase van de suppletieprotocollen die in de klinische praktijk worden gebruikt, het niet altijd mogelijk om deze 25(OH)D-waarde van 30 ng/mL te bereiken. Het voorzorgbeginsel spoort enerzijds aan om geen te hoge doses te geven om niet het risico te lopen om patiënten op te hoge concentraties (>60 ng/mL) te brengen, en anderzijds bestaat er een zeer grote variabiliteit voor het verhogen van de 25(OH)D-concentratie tussen personen onderling omwille van verschillende factoren waarvan bepaalde niet kunnen worden geïdentificeerd door een klinisch onderzoek. Deze zogenaamd “corrigerende” suppletiefase wordt gevolgd door een (langdurige) “onderhouds”behandeling met als doel de 25(OH)D-concentratie binnen deze concentratiezone te houden. Deze “onderhouds”behandeling kan worden voorgesteld in de vorm van suppletie met, theoretisch meer fysiologische, dagelijkse doses, of door sterkere en in de tijd gespreide doses waardoor over het algemeen een betere therapietrouw mogelijk is. De dosering van 25(OH)D onder “onderhouds”behandeling laat toe om na te gaan of de 25(OH)D-concentratie zich goed gestabiliseerd heeft in de zone van 30-60 ng/mL en om dus de posologie aan te passen (de dosis te verhogen in het geval van dagelijkse inname of de innames met kleinere tussenpozen te doen in geval van intermitterend gebruik indien de 25(OH)D-concentratie <30 ng/mL is, en het omgekeerde indien die >60 ng/mL bedraagt). Dosering van 25(OH)D wordt voorgeschreven 3 à 6 maanden na de “corrigerende” fase in geval van dagelijkse toediening, of juist voor de 2^e of 3^e dosis “onderhouds”behandeling in geval van intermitterende toediening. Het is niet aangewezen om de doseringen te herhalen zodra de streefdoelwaarde bereikt is en indien de therapietrouw van suppletie goed is. Zich baserend op een daling van het risico op heupfractuur met 20% dankzij vitamine D-suppletie die toelaat een concentratie van 30 ng/mL te bereiken, evenals op de kost van een heupfractuur en op de prijs van vitamine D en de dosering van 25(OH)D werd deze strategie (vitamine D doseren, suppletie van hen die een tekort hebben en dosering onder suppletie om de posologie eventueel aan te passen) vergeleken met 3 andere strategieën (1. iedereen behandelen en dosering onder behandeling om de posologie aan te passen; 2. iedereen behandelen zonder dosering; 3. niet behandelen) in een medisch-economisch model en bleek dit het meest “kosteneffectief” te zijn (Zarca 2014).

c) Herhaling van dosering bij patiënten die lijden aan granulomatose en vooral sarcoïdose

Bij deze patiënten wordt aanbevolen om de 25(OH)D-concentraties tussen 15 en 20 ng/mL te houden, teneinde twee zaken te vermijden: enerzijds het risico op hypercalciëmie door een niet-gecontroleerde synthese van calcitriol en anderzijds een ernstige vitamine D-deficiëntie, frequent bij deze patiënten wegens het risico op het uitlokken van hypercalciëmie.

1.1.1.3.2.2. Bouillon

Herhaling van de bepaling van 25(OH)D is verantwoord bij sommige medische aandoeningen, bij twijfel over compliance of absorptie.

1.1.1.3.1. Wat besluit de jury?

Indien de patiënt vitamine D-supplementen krijgt in de aanbevolen dosissen (zie verder antwoord op vraag 6 (punt 1.1.2.3.)) is een herhaling van de bepaling van het 25(OH)D-gehalte niet noodzakelijk. *(Sterke aanbeveling)*



1.1.2. Toediening van vitamine D-supplementen

1.1.2.1. Vraag 4: Welke zijn de gevalideerde indicaties voor toediening van vitamine-D-supplementen bij volwassenen?

1.1.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.1.2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

CBO 2011

Suppletie van 400-800 IE vitamine D per dag door ouderen (> 65 jaar), in combinatie met calcium, geeft een relatieve reductie in het optreden van niet-wervelfracturen van 10-20%. (*HIGH quality of evidence*)

Het is onduidelijk of de reductie in niet-wervelfracturen groter is voor ouderen in een verzorgings- of verpleeghuis dan voor zelfstandig wonende ouderen. (*MODERATE quality of evidence*)

Het is wenselijk dat bewoners van verzorgings- en verpleeghuizen een vitamine D-supplement van 800 IE per dag gebruiken.

Het is wenselijk dat patiënten met osteoporose een vitamine D-supplement van 800 IE per dag gebruiken.

Bij een behandeling met anti-osteoporosemedicatie is een voldoende inname van calcium en vitamine D noodzakelijk.

ICSI 2013

Een adequate calcium- en vitamine D-inname zou, net als regelmatige lichaamsbeweging, besproken moeten worden met patiënten in het kader van primaire preventie van osteoporose. (*Strong Recommendation, Moderate Quality Evidence*)

Een evenwichtig dieet met zuivelproducten en toereikende voeding moet worden besproken met patiënten met een verhoogd risico op fracturen. (*Strong Recommendation, Low Quality Evidence*)

USPSTF Screening 2014

De USPSTF concludeert dat de huidige evidentie onvoldoende is om de balans te beoordelen tussen voor-en nadelen van vitamine D en calcium suppletie voor de primaire preventie van fracturen bij mannen of premenopauzale vrouwen. (*I statement*)

De USPSTF concludeert dat de huidige evidentie onvoldoende is om de balans te beoordelen tussen voor-en nadelen van dagelijkse suppletie met meer dan 400 IE vitamine D en meer dan 1.000 mg calcium voor de primaire preventie van fracturen bij niet-geïnstitutionaliseerde postmenopauzale vrouwen. (*I statement*)

De USPSTF adviseert tegen de dagelijkse suppletie met 400 IE of minder vitamine D en 1.000 mg of minder calcium voor de primaire preventie van fracturen bij niet-geïnstitutionaliseerde postmenopauzale vrouwen. (*I statement*)



1.1.2.1.1.2. Wat zeggen de studies?

De evidentietabellen voor dit hoofdstuk komen van een meta-analyse van de Cochrane-groep (Avenell 2014) over de efficiëntie van vitamine D-interventies voor de preventie van fracturen. Meerdere vergelijkingen zijn geëvalueerd in deze Cochrane review, zoals vitamine D versus placebo, vitamine D plus calcium versus placebo, enz.

In dit hoofdstuk presenteert de bibliografiegroep de resultaten van interventies met enkel vitamine D, vergeleken met placebo, alsook van subgroepanalyses voor secundaire preventie (=deelnemers geselecteerd op basis van een eerder doorgemaakte fractuur).

Er werd gezocht naar nieuwe RCT's, beginnend na de zoekdatum van de meta-analyse. Er werden geen bijkomende studies gevonden.

Vitamine D versus placebo or no treatment
--

Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014
--

De Cochrane meta-analyse van Avenell et al. van 2014 bevat een groot aantal studies die verschillende vormen van vitamine D met placebo vergelijken. Deze vormen zijn vitamine D3 maar ook vitamine D2 in orale en injecteerbare vorm. Dit is een probleem voor de toepasbaarheid. (directness in de GRADE evaluatie). Studiepopulaties zijn ook divers. Bevindingen zijn echter consistent tussen de studies.

Behandeling met enkel vitamine D verlaagt het risico op heupfracturen niet significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met enkel vitamine D verlaagt het risico op heupfracturen niet significant bij personen die al een eerdere fractuur doormaakten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het risico op eender welke fractuur wordt niet significant verminderd door behandeling met vitamine D.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het risico op eender welke fractuur wordt niet significant verminderd door behandeling met vitamine D, bij personen die al een eerdere fractuur doormaakten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Vitamine D versus calcium

Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014
--

De Cochrane meta-analyse van Avenell van 2014 includeert 4 studies die het effect van enkel vitamine D op fracturen onderzoeken, vergeleken met een behandeling met calcium.

Er waren geen gegevens beschikbaar over primaire preventie van heupfracturen met vitamine D, vergeleken met een behandeling met calcium.

Behandeling met enkel vitamine D, vergeleken met een behandeling met calcium, vermindert het risico van heupfracturen bij personen met een eerdere fractuur niet significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met enkel vitamine D, vergeleken met een behandeling met calcium, vermindert het risico op niet-vertebrale fracturen niet significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence



Behandeling met enkel vitamine D, vergeleken met een behandeling met calcium, vermindert het risico van niet-vertebrale fracturen bij personen met een eerdere fractuur niet significant.

GRADE: LOW quality of evidence

Behandeling met enkel vitamine D, vergeleken met een behandeling met calcium, verhoogt het risico op vertebrale fracturen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Behandeling met enkel vitamine D, vergeleken met een behandeling met calcium, vermindert het risico op vertebrale fracturen bij personen met een eerdere fractuur niet significant.

GRADE: LOW quality of evidence

Vitamine D plus calcium versus placebo or no treatment

Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014
--

De Cochrane meta-analyse van Avenell van 2014 levert gegevens over 10 studies die het effect van vitamine D en calcium op fracturen onderzoeken, vergeleken met placebo.

Het dient opgemerkt dat geïnstitutionaliseerde patiënten kenmerkend een oudere groep vormen (gemiddelde leeftijd >80 jaar).

1. Risico op heupfracturen

Behandeling met vitamine D plus calcium, in vergelijking met placebo, verlaagt significant het risico op heupfracturen bij de gemengde groep personen met en zonder een eerdere heupfractuur.

GRADE: LOW quality of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium, in vergelijking met placebo, verlaagt significant het risico op heupfracturen bij personen met een eerdere heupfractuur.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium, in vergelijking met placebo, verlaagt significant het risico op heupfracturen bij personen die in rusthuizen of serviceflats verblijven of elders geïnstitutionaliseerd zijn.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium, in vergelijking met placebo, vermindert het risico op heupfracturen bij personen die thuis wonen niet.

GRADE: LOW quality of evidence

2. Risico op niet-vertebrale fracturen

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met placebo, vermindert significant het risico van niet-vertebrale fracturen bij de gemengde groep van personen met en zonder een eerdere fractuur.

GRADE: LOW quality of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met placebo, vermindert het risico op niet-vertebrale fracturen bij personen met een eerdere fractuur niet significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence



3. Risico op vertebrale fracturen

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met placebo, vermindert het risico van vertebrale fracturen in de gemengde groep van personen met en zonder een eerdere fractuur niet significant.

GRADE: LOW quality of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met placebo, vermindert het risico op vertebrale fracturen bij personen met een eerdere fractuur niet significant.

GRADE: LOW quality of evidence

4. Risico op om het even welke fractuur

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met placebo, vermindert significant het risico op om het even welke fractuur bij de gemengde groep van personen met en zonder een eerdere fractuur.

GRADE: LOW quality of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met placebo, vermindert op significante wijze het risico van om het even welke fractuur bij personen met een eerdere fractuur.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met placebo, vermindert op significante wijze het risico van gelijk welke fractuur, bij personen die in rusthuizen of serviceflats verblijven of elders geïstitutionaliseerd zijn.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met placebo, vermindert het risico op gelijk welke fractuur bij personen die thuis wonen niet significant.

GRADE: LOW quality of evidence

Vitamine D plus calcium versus calcium

Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014
--

De Cochrane meta-analyse van Avenell van 2014 levert gegevens over 11 studies die het effect van vitamine D en calcium op fracturen onderzoeken, vergeleken met calcium.

Behandeling met de combinatie van vitamine D en calcium, vergeleken met calcium alleen, vermindert het risico op heupfracturen niet significant bij de gemengde groep van personen met en zonder een eerdere fractuur.

GRADE: MODERATE level of evidence

Behandeling met vitamine D en calcium gecombineerd, vergeleken met calcium, vermindert het risico op heupfracturen bij personen met een eerdere fractuur niet significant.

GRADE: LOW level of evidence

Behandeling met vitamine D en calcium gecombineerd, vergeleken met calcium alleen, vermindert het risico van niet-vertebrale fracturen niet significant, bij de gemengde groep van personen zowel met en zonder een eerdere fractuur.

GRADE: MODERATE level of evidence

Behandeling met vitamine D en calcium gecombineerd, vergeleken met calcium, vermindert het risico van niet-vertebrale fracturen bij personen met een eerdere fractuur niet significant.



GRADE: LOW level of evidence

Behandeling met vitamine D en calcium gecombineerd, vergeleken met calcium, vermindert het risico van vertebrale fracturen bij personen met een eerdere fractuur niet significant.

GRADE: LOW level of evidence

Behandeling met vitamine D en calcium gecombineerd, vergeleken met calcium, vermindert het risico op gelijk welke fractuur bij personen met of zonder een eerdere fractuur niet significant.

GRADE: MODERATE level of evidence

Behandeling met vitamine D en calcium gecombineerd, vergeleken met calcium, vermindert het risico van gelijk welke fractuur bij personen met een eerdere fractuur niet significant.

GRADE: MODERATE level of evidence

1.1.2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Bouillon 2015a)

1. Een goede inname van calcium (1.000-1.200 mg/dag) in combinatie met een dagelijks supplement van 800 IE vitamine D3 is aan te bevelen als routine maatregel bij alle 70 of 75 + en des te meer indien de betrokkene in een bejaardentehuis verblijft of heel weinig mobiel is. Indien de voedingsgewoonte die inname van calcium benadert zijn geen calciumsupplementen nodig; indien de voeding minder calcium bevat is een supplement van 500 mg (of meer) wenselijk liefst tijdens de maaltijd en niet meer dan 500 mg per gift. In plaats van dagelijkse inname van 800 IE vitamine D kan, om compliance te verbeteren, ook een maandelijkse dosis van 25.000 IE worden toegediend.

2. Inname van een calcium (zie punt 1) en een dagelijks supplement van 600 tot 800 IE vitamine D3 is wenselijk bij alle patiënten die specifieke osteoporose-medicatie innemen (type bisfosfonaten, RANKL monoclonale antistoffen...)

3. Personen met osteopenie of osteoporose die geen specifieke osteoporose-medicatie innemen, zouden best een goede calciuminname (zie punt 1) verzekeren alsook een serum 25(OH)D van meer dan 20 ng/mL (of tussen 20-40 ng/mL) hebben. Zo nodig is een vitamine D-supplement vereist. Voor deze strategie is geen EBM-bewijs op basis van RCT's maar er is hiervoor wel een sterk "rationale" aangezien zowel een lage calciuminname als een lage vitamine D-status de botturnover verhogen en dus op termijn het osteoporose proces kunnen versnellen.

4. Personen met een lage blootstelling aan de zon of personen met een donkere huidskleur lopen een duidelijk verhoogd risico op mild tot ernstig tekort aan vitamine D. Indien om welke reden dan ook de endogene synthese van vitamine D niet kan verzekerd worden, is een supplement wenselijk.

5. Personen lijdend aan sommige ziekten (bijv. intestinale malabsorptie, chronische nierinsufficiëntie, hyperparathyreoïdie) moeten een aangepaste of gepersonaliseerde medicatie (calcium + vitamine D of metaboliëten) krijgen.

1.1.2.1.3. Wat besluit de jury?

Er is geen enkele evidentie om een systematische primaire preventie met supplementatie van vitamine D door te voeren. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

Er is evidentie om vitamine D-supplementen te adviseren bij mensen met verhoogd risico zoals een reeds doorgemaakte fractuur, voor mensen met een tekort aan vitamine D (zonlicht, gastric bypass, chronische nierinsufficiëntie, chronische inflammatoire darmziekten) en voor ouderen die in een instelling verblijven. (*Sterke aanbeveling*)

Indien vitamine D wordt toegediend dan moet het samen met calcium (vanuit voeding of via supplementen cf. vraag 7) gegeven worden. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)



1.1.2.2. Vraag 5: Is er een gehaltebepaling van vitamine D in het bloed nodig vóór toediening van vitamine-D-supplementen?

1.1.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.1.2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

CBO 2011

(...)

Het is aan te bevelen om bij patiënten van 50 jaar en ouder met een fractuur en een behandelingsindicatie op grond van T-score en/of wervelfractuur corrigeerbare oorzaken van secundaire osteoporose op te sporen en te behandelen, alvorens te starten met medicamenteuze behandeling ter preventie van fracturen. Naast andere laboratoriumonderzoeken, raadt CBO aan om serumcalcium en 25(OH) D te meten voor de start van medicatie.

Samenvatting

Richtlijnen bevelen aan om calcium en vitamine D te meten bij osteoporose patiënten voor de start van de behandeling. Opvolging van vitamine D tijdens behandeling of na het bereiken van streefdoelwaarden is niet noodzakelijk. (CBO 2011, ICSI 2013)

De huidige evidentie is onvoldoende om de balans tussen voor- en nadelen van screening naar vitamine D-deficiëntie bij asymptomatische volwassenen af te wegen. (USPSTF screening 2014)

1.1.2.2.1.2. Wat zeggen de studies?

Er zijn geen studies beschikbaar.

1.1.2.2.2. Wat zeggen de deskundigen? (Bouillon 2015a, Cavalier 2015)

1.1.2.2.2.1. Cavalier

De omstandigheden waarin, volgens de deskundige, een dosering van 25(OH)D gerechtvaardigd is, werden hiervoor door hem uitgelegd. Ter herinnering, deze omstandigheden zijn botbroosheid, malabsorptie en nierinsufficiëntie.

1.1.2.2.2.2. Bouillon

Zie antwoord op vraag 2 (punt 1.1.1.2.2.2.).

1.1.2.2.3. Wat besluit de jury?

Wanneer men beslist om een behandeling op te starten met vitamine D, in de aanbevolen dosering, is een voorafgaande bepaling van het 25(OH)D-gehalte niet zinvol. (*Sterke aanbeveling*)



1.1.2.3. Vraag 6: Welke zijn aan te raden dosissen vitamine D-supplementen voor de preventie van osteoporose en broosheidsfracturen?

1.1.2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.1.2.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

CBO 2011

Suppletie van 400-800 IE vitamine D per dag door ouderen (> 65 jaar), in combinatie met calcium, geeft een relatieve reductie in het optreden van niet-wervelfracturen van 10-20%. (*HIGH quality of evidence*)

Het is onduidelijk of de reductie in niet-wervelfracturen groter is voor ouderen in een verzorgings- of verpleeghuis dan voor zelfstandig wonende ouderen. (*MODERATE quality of evidence*)

Het is wenselijk dat bewoners van verzorgings- en verpleeghuizen een vitamine D-supplement van 800 IE per dag gebruiken.

Het is wenselijk dat patiënten met osteoporose een vitamine D-supplement van 800 IE per dag gebruiken.

Bij een behandeling met anti-osteoporosemedicatie is een voldoende inname van calcium en vitamine D noodzakelijk.

ICSI 2013

Een adequate calcium en vitamine D inname zou, net als regelmatige lichaamsbeweging, besproken moeten worden met patiënten in het kader van primaire preventie van osteoporose. (*Strong Recommendation, Moderate Quality Evidence*)

Een evenwichtig dieet met zuivelproducten en toereikende voeding moet worden besproken met patiënten met een verhoogd risico op fracturen. (*Strong Recommendation, Low Quality Evidence*)

Als via de voeding onvoldoende calcium wordt ingenomen, kunnen supplementen gebruikt worden om dit doel te bereiken maar de eerste keuze is om voldoende calciuminname te bereiken met voeding alleen.

USPSTF supplementation 2013 et screening 2014

De USPSTF concludeert dat de huidige evidentie onvoldoende is om de balans te beoordelen tussen voor- en nadelen van vitamine D en calcium suppletie voor de primaire preventie van fracturen bij premenopauzale vrouwen of mannen. (*I statement*) (USPSTF supplementation 2013)

De USPSTF concludeert dat de huidige evidentie onvoldoende is om de balans te beoordelen tussen voor- en nadelen van dagelijkse suppletie met meer dan 400 IE vitamine D en meer dan 1.000 mg calcium voor de primaire preventie van fracturen bij niet-geïstitutionaliseerde postmenopauzale vrouwen. (*I statement*) (USPSTF supplementation 2013)

De USPSTF adviseert tegen de dagelijkse suppletie met 400 IE of minder vitamine D en 1.000 mg of minder calcium voor de primaire preventie van fracturen bij niet-geïstitutionaliseerde postmenopauzale vrouwen. (*I statement*) (USPSTF supplementation 2013)

**Samenvatting**

Wat betreft de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine D (in IE)
(totaal via zonblootstelling, voeding en eventuele supplementen)

Tabel 14

Populatie	Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine D (verschillend tussen richtlijnen) (in IE)
≤ 50 jaar	400 IE (HGR NL 2012), 600 IE (IOM 2011b, ICSI 2013, USPSTF supplementation 2013), 800 IE (ICSI 2013 zo risico op botverlies)
50-70 jaar	400 IE (HGR NL 2012), 600 IE (IOM 2011b, ICSI 2013, USPSTF supplementation 2013), 800 tot 1.000 IE (ICSI 2013 zo risico op botverlies)
>70 jaar	800 IE (IOM 2011b, HGR NL 2012, ICSI 2013, USPSTF supplementation 2013) 800 tot 1.000 IE (ICSI 2013 zo risico op botverlies)

Indien deze dagelijkse hoeveelheid niet via zonblootstelling of voeding wordt bekomen, is het niet steeds duidelijk uit de richtlijnen of suppletie noodzakelijk is voor de primaire preventie van fracturen. De aanbevelingen in verband met de vitamine D-supplementen verschillen sterk tussen te richtlijnen en kunnen in tabel 15 worden teruggevonden.

Tabel 15

Populatie	HGR NL 2012; CBO 2011	USPSTF supplementation 2013
♀ < 50 jaar, pre-menopauzaal ♂ < 70 jaar	400 IE in geval van minimale zonblootstelling	Onvoldoende evidentie
♀ 50-70 jaar Post-menopauzaal Niet-geïnstitutionaliseerd	400 IE	Onvoldoende evidentie igv > 400 IE ≤ 400 IE wordt niet aanbevolen
>70 jaar, niet-geïnstitutionaliseerd	800 IE	Onvoldoende evidentie igv > 400 IE ≤ 400 IE wordt niet aanbevolen
Geïnstitutionaliseerd	800 IE	Populatie niet geïncludeerd
Patiënt met osteoporose	800 IE	Populatie niet geïncludeerd

1.1.2.3.1.2. Wat zeggen de studies?

Onderzoek van andere vitamine D-dosisschema's

Meerdere studies konden geïdentificeerd worden in de meta-analyse van Gillespie et al. (2012) betreffende valpreventie, die verschillende behandelingsschema's van vitamine D vergeleken. Eén studie bekeek het verschil tussen twee doseringen (Bischoff et al. 2010). Andere studies waren RCT's met behandelingsschema's die niet gebruikelijk zijn in België. In België wordt suppletie met vitamine D vooral dagelijks, wekelijks of maandelijks gepland. Twee van de studies werken met één enkele dosis per jaar (Latham 2003 en Sanders 2010), één met een 4-maandelijks schema (Trivedi 2003). Merk op dat in het onderzoek van Sanders 2010 er een toegenomen risico is op fracturen bij jaarlijkse hoge doses vitamine D.

Deze publicaties betreffende de valpreventie worden onder punt 3 geanalyseerd.



1.1.2.3.2. Wat zeggen de deskundigen? (Bouillon 2015a, Bruyère 2015, Lips 2015)

1.1.2.3.2.1. Lips

De streefdoelwaarde van 25(OH)D van 50 nmol/L (20 ng/mL) of hoger kan worden bekomen in >95% van de mensen met 800 IE/L (Lips 1988, Gallagher 2012) indien er voldoende therapietrouw is.

1.1.2.3.2.2. Bruyère

Alle individuele studies evalueerden doses van 800 IE per dag vaak met succes (matige evidentie).

1.1.2.3.2.3. Bouillon

Tabel 16: Overzicht van voornaamste richtlijnen voor vitamine D-supplementen (in IE)

	leeftijd 0 - 1 jaar	leeftijd 19-70 jaar	leeftijd >70 of >75 jaar
IOM 2010	400	600	800
Endo Soc 2010	400 -1000	600 -2000	800 -2000
DACH 2012*	400	800	800
EC 1993	280-340	0-400	0-400
Nordic countries 2012****	-/400	400	800
WHO/FAO 2003/2012	200	200	200
NHMRC (Australia) 2006	200	600*****	800*****
UK 1991 Revision under review	340	Nil – 400*****	Nil- 400*****
NL** 2012	400	Nil -400 *****	800
Belgium*** 2009	400	400-600	600

* Germany-Austria-Switzerland: (Nutritional society) "Referenzwerte für vollwertigen Ernährung"

** Health council of the Netherlands

*** Health council of Belgium

**** Norway-Denmark-Sweden-Finland-Iceland: Nordic Council of Ministers – Nordic nutrition recommendations

***** if limited sun exposure

1.1.2.3.3. Wat besluit de jury?

In het kader van osteoporosepreventie en de broosheidsfracturen die ermee gepaard gaan, is de aanbevolen dosis vitamine D 800 IE/dag, d.m.v. een dagelijkse of wekelijkse inname. (*Sterke aanbeveling*)



1.2. Calcium

1.2.1. Vraag 7: In welke dosis wordt calciumsupplement toegediend als aanvulling van vitamine-D-supplementen en moet die dosis calcium worden aangepast aan de dosis calcium die via de voeding wordt opgenomen en die naar voren komt uit de anamnese?

1.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

CBO 2011

Calciumsuppletie vermindert de kans op niet-wervelfracturen, maar het effect is groter in combinatie met vitamine D (*HIGH quality of evidence*). Calcium reduceert enkel in combinatie met vitamine D het voorkomen van heupfracturen. (*HIGH quality of evidence*)

ICSI 2013

Een adequate calcium- en vitamine D-inname zou, net als regelmatige lichaamsbeweging, besproken moeten worden met patiënten in het kader van primaire preventie van osteoporose. (*Strong Recommendation, Moderate Quality Evidence*)

Een evenwichtig dieet met zuivelproducten en toereikende voeding moet worden besproken met patiënten met een verhoogd risico op fracturen. (*Strong Recommendation, Low Quality Evidence*)

Als via de voeding onvoldoende calcium wordt ingenomen, kunnen supplementen gebruikt worden om dit doel te bereiken maar de eerste keuze is om voldoende calciuminname te bereiken met voeding alleen.

USPSTF supplementation 2013 en screening 2014

De USPSTF concludeert dat de huidige evidentie onvoldoende is om de balans te beoordelen tussen voor- en nadelen van vitamine D- en calciumsuppletie voor de primaire preventie van fracturen bij premenopauzale vrouwen of mannen. (*I statement*) (USPSTF supplementation 2013)

De USPSTF concludeert dat de huidige evidentie onvoldoende is om de balans te beoordelen tussen voor- en nadelen van dagelijkse suppletie met meer dan 400 IE vitamine D en meer dan 1.000 mg calcium voor de primaire preventie van fracturen bij niet-geïnstitutionaliseerde postmenopauzale vrouwen. (*I statement*) (USPSTF supplementation 2013)

De USPSTF adviseert tegen de dagelijkse suppletie met 400 IE of minder vitamine D en 1.000 mg of minder calcium voor de primaire preventie van fracturen bij niet-geïnstitutionaliseerde postmenopauzale vrouwen. (*I statement*) (USPSTF supplementation 2013)



Samenvatting Calcium

Wat betreft de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid calcium

Tabel 17

Populatie	Aanbevolen dagelijkse calciuminname volgens de meeste richtlijnen	Alternatief
≤ 50 jaar	1.000 mg	
♂ 50-70 jaar	1.000 mg	1.200 mg/dag als risico op botverlies (ICSI)
♀ > 50 jaar, ♂ > 70 jaar	1.200 mg	

De rol van een gebalanceerd dieet inclusief zuivelproducten om deze dagelijkse dosis te bereiken wordt vermeld door de richtlijnen. (ICSI 2013, CBO 2011).

Wat betreft primaire preventie van fracturen

Twee benaderingen worden teruggevonden in de richtlijnen.

Een eerste visie van ICSI wijst naar de bovenstaande aanbevolen dagelijkse hoeveelheid calcium en stelt dat als de voeding onvoldoende calcium voorziet, supplementen nodig zijn. (ICSI 2013)

Een tweede visie van de USPSTF focust op de suppletie met calcium en concludeert

- dat er voor premenopauzale vrouwen of voor mannen, onvoldoende evidentie is om calciumsupplementen aan- of af te raden.
- dat er voor niet-geïstitutionaliseerde postmenopauzale vrouwen, onvoldoende evidentie is over dosissen van > 1.000 mg calcium. Voor deze groep is suppletie met ≤ 1.000 mg calcium niet aanbevolen. (USPSTF supplementation 2013)

1.2.1.1.2. Wat zeggen de studies?

In dit hoofdstuk presenteert de bibliografiegroep de resultaten van interventies met vitamine D3 en calcium samen, vergeleken met placebo of geen behandeling.

De bibliografiegroep presenteert enkele subgroepanalyses, zelfs al zijn de resultaten van de subgroep niet altijd significant. De bibliografiegroep meende echter dat deze een invloed zouden kunnen hebben op de aanbevelingen.

Dit is het geval voor subgroepanalyses van geïstitutionaliseerde of thuiswonende patiënten, en voor de subgroepen van patiënten met een voorgeschiedenis van een eerdere fractuur (secundaire preventie) en deze die niet werden geselecteerd op basis van het bestaan van een eerdere fractuur (dit betekent niet noodzakelijk dat alle patiënten zich in primaire preventie bevinden, soms is de populatie een gemengde primaire/secundaire populatiegroep).

Gegevens werden bekomen uit het Cochrane rapport van 2014 van Avenell et al. Er werd bijkomend gezocht naar nieuwe RCT's, gepubliceerd na de zoekdatum van de geselecteerde meta-analyse. Er werden geen nieuwe studies gevonden. De bibliografiegroep vond echter wel het protocol van een nieuwe trial die momenteel wordt uitgevoerd, en die mogelijk in de toekomst resultaten kan opleveren (Lopez-Torres 2011).



1.2.1.1.2.1. Vitamine D plus calcium versus placebo ter preventie van fracturen

Vitamine D plus calcium versus placebo

Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014
--

De Cochrane meta-analyse van Avenell van 2014 levert gegevens over 10 studies die het effect van vitamine D en calcium op fracturen onderzoeken, vergeleken met placebo.

Het dient opgemerkt dat geïnstitutionaliseerde patiënten kenmerkend een oudere groep vormen (gemiddelde leeftijd >80 jaar).

1. Risico op heupfracturen

Behandeling met vitamine D plus calcium, in vergelijking met placebo, verlaagt significant het risico op heupfracturen bij de gemengde groep personen met en zonder een eerdere heupfractuur.

GRADE: LOW quality of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium, in vergelijking met placebo, verlaagt significant het risico op heupfracturen bij personen met een eerdere heupfractuur.

Grade: MODERATE quality of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium, in vergelijking met placebo, verlaagt significant het risico op heupfracturen bij personen die in rusthuizen of serviceflats verblijven of elders geïnstitutionaliseerd zijn.

Grade: MODERATE quality of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium, in vergelijking met placebo, vermindert het risico op heupfracturen bij personen die thuis wonen niet.

Grade: LOW quality of evidence

2. Risico op niet-vertebrale fracturen

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met placebo, vermindert significant het risico van niet-vertebrale fracturen bij de gemengde groep van personen met en zonder een eerdere fractuur.

Grade: LOW quality of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met placebo, vermindert het risico op niet-vertebrale fracturen bij personen met een eerdere fractuur niet significant.

Grade: MODERATE quality of evidence

3. Risico op vertebrale fracturen

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met placebo, vermindert het risico van vertebrale fracturen in de gemengde groep van personen met en zonder een eerdere fractuur niet significant.

Grade: LOW quality of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met placebo, vermindert het risico op vertebrale fracturen bij personen met een eerdere fractuur niet significant.

Grade: LOW quality of evidence

4. Risico op om het even welke fractuur

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met placebo, vermindert significant het risico op om het even welke fractuur bij de gemengde groep van personen met en zonder een eerdere fractuur.

Grade: LOW quality of evidence



Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met placebo, vermindert op significante wijze het risico van om het even welke fractuur bij personen met een eerdere fractuur.

Grade: MODERATE quality of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met placebo, vermindert op significante wijze het risico van gelijk welke fractuur, bij personen die in rusthuizen of serviceflats verblijven of elders geïstitutionaliseerd zijn.

Grade: MODERATE quality of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met placebo, vermindert het risico op gelijk welke fractuur bij personen die thuis wonen niet significant.

Grade: LOW quality of evidence

1.2.1.2. Wat zeggen de deskundigen? (Bouillon 2015a, Rizzoli 2015)

1.2.1.2.1. Bouillon

1. Een goede inname van calcium (1.000-1.200 mg/dag) in combinatie met een dagelijks supplement van 800 IE vitamine D3 is aan te bevelen als routine-maatregel bij alle 70 of 75 + en des te meer indien de betrokkene in een bejaardentehuis verblijft of heel weinig mobiel is. Indien de voedingsgewoonte die inname van calcium benadert, zijn geen calcium supplementen nodig; indien de voeding minder calcium bevat, is een supplement van 500 mg (of meer) wenselijk liefst tijdens de maaltijd en niet meer dan 500 mg per gift.

2. Zowel voor fractuur- als voor valpreventie is een combinatie van calcium- en vitamine D-supplementen vermoedelijk meer efficiënt dan vitamine D alleen terwijl calciuminname alleen vermoedelijk weinig effect heeft (tenzij bij voorafgaandelijk zeer lage calcium inname of absorptie).

1.2.1.2.2. Rizzoli

Er bestaat strictu sensu geen dosis-respons-studie over klinisch belangrijke variabelen wat betreft de effecten van calciumsupplementen. Bovendien zijn studies waar alleen toediening van calcium wordt onderzocht, uiterst zeldzaam. Ze hebben vaak een kleine steekproefgrootte en worden vaak uitgevoerd met proefpersonen met matige tekorten. De voorgestelde doses zijn afkomstig uit vergaderingen van deskundigen, consensusvergaderingen en zijn derhalve eerder onnauwkeurig. Nochtans vertonen deze verschillende aanbevelingen met betrekking tot volwassen patiënten een zekere homogeniteit, met aanbevolen hoeveelheden van 1.000 tot 1.200 mg per dag. De dosis van 1.500 mg wordt gesuggereerd door studies van calciumbalansen met een erg betwistbare extrapolatie.

Hoewel voor een patiënt met voorgeschiedenis van een broosheidsfractuur er geen betwisting is over het nut van secundaire preventie van fracturen wat een voldoende aanvoer van calcium inhoudt, dan moet toch worden gesteld dat de notie van primaire preventie minder duidelijk is. Gaat het hier om densitometrische osteoporose bij toepassing van de criteria van de WGO, of om een behouden van het botkapitaal, welke ook de waarden ervan zijn. Voor een densitometrische osteoporose is de aanpak identiek aan die voor secundaire preventie. Voor primaire preventie op schaal van de algemene bevolking, zonder fractuurrisico, kan een andere farmacologische interventie dan aanbevelingen op het vlak van voeding moeilijk worden gerechtvaardigd. De schatting van de kans op fractuur binnen 10 jaar, met behulp van de FRAX-tool, laat toe om het klinisch oordeel te oriënteren, wat betreft een behandeling met calcium, in functie van het aantal en de ernst van de klinische risicofactoren. In deze omstandigheden, zelfs zonder prevalentie broosheidsfractuur noch



densitometrische osteoporose, is bij een fractuurrisico binnen 10 jaar, equivalent aan die van een persoon met wervelfractuur of heupfractuur, preventie aanbevolen.

Het bovenstaande is van toepassing op de combinatie vitamine D en calcium, aangezien het geen enkele zin of belang heeft om enkel calcium toe te dienen, temeer omdat therapeutische studies met alleen calcium zeldzaam zijn.

Tot recent gaven het gemak van de toediening, de werkzaamheidsgegevens en de ogenschijnlijke onschadelijkheid van een calciumtherapie geen enkele reden om geen supplement van 1.000 mg per dag aan te bevelen, onafhankelijk van de spontaan aangevoerde calcium. Door het ontstaan van twijfel, ook al is die weinig gestaafd, met betrekking tot een verhoogd risico op myocardinfarct, maar niet op andere cardiovasculaire voorvallen, werd begonnen een voorzichtiger houding aan te nemen in overeenstemming met het voorzorgsbeginsel. Inderdaad, de alarmerende berichten van de Nieuw-Zeelandse groep die wezen op de schadelijke effecten van calcium, hadden voornamelijk betrekking op proefpersonen met een hoge spontane inname. Echter, de evaluatie van calciuminname op schaal van het individu en in de dagelijkse praktijk is uiterst onnauwkeurig en onjuist. Een pragmatische en realiseerbare houding zou zijn om 1.000 mg calcium aan te bevelen aan elke persoon met minder dan 2 à 3 equivalenten van melkproducten per dag, en 500 mg aan hen die regelmatig 2 à 3 equivalenten gebruiken. Trouwens de Nieuw-Zeelandse groep heeft nooit een verhoging van het risico op myocardinfarct gerapporteerd wanneer de calciuminname via de voeding plaatsvond. Dus een combinatie van 800 IE van vitamine D en 500 mg calcium per dag vormt een preventieve houding die waarschijnlijk doeltreffend is, maar met 1.000 mg calcium bij personen zonder consumptie van 2 à 3 equivalenten van melkproducten.

Hogere innames dan 1.400 mg en lagere innames dan 600 mg calcium in vrouwen worden geassocieerd met hogere percentage all-cause mortality en cardiovasculaire aandoeningen maar niet met beroerte. (*GRADE: moderate level of evidence*) (Michaelsson 2013)

1.2.1.3. Wat besluit de jury?

Er zijn geen literatuurstudies weerhouden waarbij suppletie van vitamine D alleen ten opzichte van suppletie van vitamine D met verschillende dosissen calcium vergeleken werd. De aan te bevelen dosis calcium kon niet achterhaald worden. Deze opmerking geldt zowel voor de primaire als de secundaire preventie.

De aanbevolen dagelijkse calciuminname volgens de meeste richtlijnen bedraagt voor vrouwen tot 50 jaar en voor mannen tot 70 jaar 1.000 mg. Voor vrouwen vanaf 50 jaar en mannen vanaf 70 jaar geldt een aanbeveling van 1.200 mg calcium per dag. Deze inname kan gehaald worden door een evenwichtige voeding inclusief zuivel, eventueel aangevuld met een calciumsupplement (ICSI 2013, CBO 2011).

Bij onvoldoende inname via de voeding zou een dagelijkse suppletie van minstens 500 mg calcium wenselijk zijn. De inname van 2-3 porties melkproducten volstaat voor een bijkomende suppletie met 500 mg per dag, zoniet is suppletie met 1.000 mg calcium aanbevolen.

De inname van calcium gebeurt best tijdens de maaltijd. (*Sterke aanbeveling*)

Op basis van een studie bij vrouwen, wordt een inname van meer dan 1.400 mg calcium per dag bij vrouwen niet aangeraden (Michaelsson 2013). (*Sterke aanbeveling*)



2. Behandeling van osteoporose

2.1. Vraag 8: Moeten vitamine-D- en calciumsupplementen altijd worden toegediend als aanvulling op een osteoporosebehandeling met geneesmiddelen (bisfosfonaten of andere)?

2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Geen gegevens beschikbaar.

2.1.2. Wat zeggen de deskundigen? (Bouillon 2015a, Lips 2015, Rizzoli 2015)

2.1.2.1. Rizzoli

Alle therapeutische studies die het effect op het voorkomen van fracturen evalueerden van middelen die inwerken op de hermodellering, de minerale botmassa, de microstructuur of de kwaliteit van het botweefsel werden uitgevoerd met proefpersonen die calcium en vitamine D kregen. De dosis van dit laatste varieerde van 400 tot 800 IE en van calcium van 400 tot 1.000 mg, soms in functie van de spontane innames. In die gevallen vormen calcium en vitamine D de noodzakelijke, maar in geen geval voldoende, basis voor een goede behandeling van patiënten met verhoogd risico op fracturen.

2.1.2.2. Lips

Bijna alle klinische onderzoeken met bisfosfonaten, oestrogenreceptor-modulatoren (SERM's), denosumab, en teriparatide werden uitgevoerd met gelijktijdige toediening van calcium en vitamine D. De Nederlandse CBO-richtlijn osteoporose adviseert een vitamine D-supplement met 800 IE per dag, maar alleen een calciumsupplement wanneer de inname van calcium uit de voeding lager is dan 1.000-1.200 mg per dag.

De NOGG Guideline (Compston 2013) adviseert om de inname van calcium uit de voeding te verhogen, en vitamine D-supplementen te gebruiken zoals aanbevolen door de National Osteoporosis Society. De NOS-richtlijn adviseert een onderhoudsdosis van vitamine D van 800-2.000 IE per dag (Francis 2014). Het bijkomende effect van gelijktijdige toediening van vitamine D op de botmineraaldichtheid kan dan wel gering zijn (1-2%), maar een vitamine D-tekort moet in elk geval worden vermeden en daarom wordt 400-800 IE per dag aanbevolen (Reid 2015).

Samengevat lijkt het veilig om 800 IE van vitamine D3 per dag voor te schrijven wanneer vitamine D-deficiëntie/sufficiëntie ($25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$) niet werd uitgesloten. Inname van calcium uit de voeding moet verhoogd worden tot 1.000-1.200 mg per dag. Wanneer dit niet haalbaar is (bijv. in geval van lactose-intolerantie) moet een calciumsupplement worden overwogen om een totale calciuminname te bekomen van 1.000-1.200 mg per dag.



2.1.2.3. Bouillon

Ja, alle (of toch bijna alle) RCT's met specifieke osteoporose-medicatie zijn uitgevoerd in combinatie met calcium + vitamine D. Alleen al om die reden is dergelijke combinatie dus te verantwoorden. Bovendien is er een sterk vermoeden dat dergelijke osteoporose-medicatie minder efficiënt zou zijn zonder combinatie met calcium en vitamine D.

2.1.3. Wat besluit de jury?

Bijna alle klinische studies met bisfosfonaten, oestrogenreceptor-modulatoren (SERM's), denosumab en teriparatide werden uitgevoerd met gelijktijdige toediening van calcium en vitamine D. Om deze reden is de combinatie met calcium en vitamine D aanbevolen. Bovendien is er een sterk vermoeden dat de osteoporosemedicatie minder efficiënt zou zijn zonder combinatie hoewel hier geen harde evidentie voor bestaat. De jury verwijst ook naar het antwoord op vraag 9 (zie punt 2.2.) in geval van een meer dan voldoende inname van calcium via de voeding.
(GRADE C, sterke aanbeveling)

2.2. Vraag 9: Moet de dosis calciumsupplement aangepast worden aan de dosis calcium die via de voeding wordt opgenomen en die naar voren komt uit de anamnese?

2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

CBO 2011

Calciumsuppletie vermindert de kans op niet-wervelfracturen, maar het effect is groter in combinatie met vitamine D (*HIGH quality of evidence*). Calcium reduceert enkel in combinatie met vitamine D het voorkomen van heupfracturen. (*HIGH quality of evidence*)

Het is wenselijk dat patiënten met osteoporose een calciumsupplement van 500 tot 1.000 mg per dag gebruiken als de voedingsinname van calcium lager is dan 1.000-1.200 mg per dag. De suppletiedosis van 1.000 mg geldt vooral wanneer de patiënt helemaal geen zuivelproducten gebruikt.

ICSI 2013

Een adequate calcium- en vitamine D-inname zou, net als regelmatige lichaamsbeweging, besproken moeten worden met patiënten in het kader van primaire preventie van osteoporose. (*Strong Recommendation, Moderate Quality Evidence*)

Een evenwichtig dieet met zuivelproducten en toereikende voeding moet worden besproken met patiënten met een verhoogd risico op fracturen. (*Strong Recommendation, Low Quality Evidence*)

Als via de voeding onvoldoende calcium wordt ingenomen, kunnen supplementen gebruikt worden om dit doel te bereiken maar de eerste keuze is om voldoende calciuminname te bereiken met voeding alleen.



Samenvatting calcium

Tabel 18 (zonder primaire preventie) (CBO 2011, ICSI 2013)

Wat betreft de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid calcium

Populatie	Aanbevolen dagelijkse calciuminname volgens de meeste richtlijnen	Alternatief
≤ 50 jaar	1.000mg	
♂ 50-70 jaar	1.000mg	1.200 mg/dag als risico op botverlies (ICSI)
♀ > 50 jaar, ♂ > 70 jaar	1.200mg	

De rol van een gebalanceerd dieet inclusief zuivelproducten om deze dagelijkse dosis te bereiken wordt vermeld door de richtlijnen. (ICSI 2013, CBO 2011).

Wat betreft patiënten met osteoporose,

wordt aangeraden een calciumsupplement van 500 of 1.000 mg per dag te gebruiken als de inname van calcium via de voeding minder dan 1.000-1.200 mg per dag is. (CBO 2011, ICSI 2013) In geval van anti-osteoporotische behandeling is voldoende inname van calcium noodzakelijk. (CBO 2011)

2.2.1.2. Wat zeggen de studies?

Er zijn geen studies beschikbaar.

2.2.2. Wat zeggen de deskundigen? (Bouillon 2015a, Kaufman 2015, Lips 2015, Rizzoli 2015)

2.2.2.1. Rizzoli

De evaluatie van calciuminname op niveau van het individu in de dagelijkse praktijk is uiterst onnauwkeurig en onjuist. Een pragmatische en realiseerbare houding zou zijn om 1.000 mg calcium aan te bevelen aan elke persoon met minder dan 2 à 3 equivalenten melkproducten per dag, en 500 mg aan hen die regelmatig 2 à 3 equivalenten gebruiken. Elke andere poging tot aanpassing van de supplementen aan de innames lijkt erg onnauwkeurig.

2.2.2.2. Lips

Bijna alle klinische onderzoeken met bisfosfonaten, oestrogeenreceptor-modulatoren (SERM's), denosumab, en teriparatide werden uitgevoerd met gelijktijdige toediening van calcium en vitamine D. De Nederlandse CBO-richtlijn osteoporose adviseert een vitamine D-supplement van 800 IE per dag, maar alleen een calciumsupplement wanneer de inname van calcium uit de voeding lager is dan 1.000 tot 1.200 mg per dag.

De NOGG Guideline (Compston 2013) adviseert om de inname van calcium uit de voeding te verhogen, en vitamine D-supplementen te gebruiken zoals aanbevolen door de National Osteoporosis Society. De NOS-richtlijn adviseert een onderhoudsdosis van vitamine D van 800-2.000 IE per dag (Francis 2014). Het bijkomende effect van gelijktijdige toediening van vitamine D op de botmineraaldichtheid kan dan wel gering zijn (1-2%), maar een vitamine D-tekort moet in elk geval worden vermeden en daarom wordt 400-800 IE per dag aanbevolen (Reid 2015).



Samengevat lijkt het veilig om 800 IE van vitamine D3 per dag voor te schrijven wanneer vitamine D-deficiëntie/sufficiëntie ($25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$ (20 ng/mL)) niet werd uitgesloten. Inname van calcium uit de voeding moet verhoogd worden tot 1.000-1.200 mg per dag. Wanneer dit niet haalbaar is (bijv. in geval van lactose-intolerantie) moet een calciumsupplement worden overwogen om een totale calciuminname te bekomen van 1.000-1.200 mg per dag.

2.2.2.3. Bouillon

Er zijn geen RCT's om op die vraag te antwoorden maar er is wel een grote logica in advies om alleen supplementen van calcium toe te dienen ingeval de natuurlijke voeding onvoldoende calcium bevat (zie antwoord op vraag 4 (punt 1.1.2.1.2.)).

2.2.2.4. Kaufman

Het lijkt nuttig om de calciuminname in de voeding na te gaan. Intuïtief lijkt het logisch om de dosering van supplementen te moduleren in functie van de hoeveelheid calcium in het dieet, maar er is weinig harde evidentie om dit te ondersteunen.

2.2.3. Wat besluit de jury?

Wat betreft de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid calcium

Populatie	Aanbevolen dagelijkse calciuminname volgens de meeste richtlijnen	Alternatief
≤ 50 jaar	1.000mg	
♂ 50-70 jaar	1.000mg	1.200 mg/dag als risico op botverlies (ICSI)
♀ > 50 jaar, ♂ > 70 jaar	1.200mg	

De jury beveelt aan dat een voedingsanamnese zou gebeuren om de dieetaanvoer van calcium in te schatten. Zo onvoldoende (cfr tabel) kan dit via supplement aangevuld worden. Wij verwijzen ook naar het antwoord op vraag 7 (punt 1.2.1.).

(GRADE C, sterke aanbeveling)

2.3. Vraag 10: Bestaat er evidentie voor een eerste gehaltebepaling van vitamine D en moet die later herhaald worden?

2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

CBO 2011

Het is aan te bevelen om bij patiënten van 50 jaar en ouder met een fractuur en een behandelingsindicatie op grond van T-score en/of wervelfractuur corrigeerbare oorzaken van



secundaire osteoporose op te sporen en te behandelen, alvorens te starten met medicamenteuze behandeling ter preventie van fracturen.

Naast andere laboratoriumonderzoeken, raadt CBO aan om serumcalcium en 25(OH)D te meten voor de start van medicatie.

ICSI 2013

Een initieel screeningsbloedname moet overwogen worden bij alle patiënten met osteoporose. (*Strong Recommendation, Low Quality Evidence*). Deze evaluatie moet volgens ICSI 25(OH)D level, serumcalcium en 24 u urine calciumexcretie bevatten.

2.3.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen studies hierover.

2.3.2. Wat zeggen de deskundigen? (Bouillon 2015a, Cavalier 2015, Lips 2015)

2.3.2.1. Lips

De meeste studies selecteerden geen personen met vitamine D-deficiëntie/insufficiëntie en de vitamine D-status was slecht gedocumenteerd in de meeste studies of werd slechts gemeten in kleine subgroepen (Bouillon 2013). De uitgangswaarden van de vitamine D-status was adequaat (gemiddeld serum 25(OH)D > 50 nmol/l) in minstens 4 onderzoeken. Men kan zich afvragen wat men zou kunnen verwachten indien de vitamine D-status adequaat is bij het van start gaan van het onderzoek. Aan het andere eind van het spectrum werd een grote daling in fractuurincidentie (de hoogste in alle onderzoeken!) bekomen in een onderzoek bij geïnstitutionaliseerde personen bij wie de vitamine D-status erg slecht was en de inname van calcium erg laag (Chapuy 1992).

Wanneer de patiënt gelijktijdig wordt behandeld met vitamine D is het gewoonlijk niet nodig om serum 25(OH)D te meten. Redenen voor het meten van 25(OH)D zijn een vermoeden van ernstige vitamine D-deficiëntie, malabsorptie bijv. in geval van inflammatoire darmziekten of coeliakie of omgekeerd, om vitamine D-deficiëntie/insufficiëntie uit te sluiten wanneer de patiënt het ganse jaar door verzadigd is en geen vitamine D zal nodig hebben. Non-respons op vitamine D is uiterst zeldzaam (Lips 1988), maar slechte therapietrouw komt veel voor. Het meten van 25(OH)D om de therapietrouw te controleren, is eerder twijfelachtig.

2.3.2.2. Bouillon

Een bepaling van 25(OH)D is weinig zinvol als er een duidelijke consensus is dat hoe dan ook een combinatie van orale supplementen van calcium en vitamine D wenselijk is. Dit is het geval bij alle 70 of 75 + en zeker bij alle personen die in een bejaardentehuis (of equivalent) verblijven.

Bepaling van 25(OH)D is wel aangewezen indien er een ziekte bestaat die gepaard gaat met problemen met calcium, fosfaat of bot homeostase (bijv. bij nierproblemen, gastro-intestinale stoornissen en bypass chirurgie, osteoporose of fracturen, chronische nierinsufficiëntie...).



2.3.2.3. Cavalier

Een dosering van 25(OH)D moet een duidelijke klinische indicatie hebben: men bepaalt het vitamine D-gehalte in gevallen van botbroosheid (om een secundaire oorzaak van botbroosheid, zoals hyperparathyreoïdie, te elimineren of te identificeren), bij patiënten die met vitamine D worden behandeld om een 25(OH)D-concentratie te bekomen binnen een zone die als optimaal wordt beschouwd voor de beoogde pathologie (het gaat dan om therapeutische monitoring) of ook nog om de therapietrouw van de patiënt te controleren.

In deze indicatie van “botbroosheid” (gedefinieerd door een lage botmineraaldichtheid [BMD] en/of één of meerdere broosheidsfracturen, maar ook door pathologieën of behandelingen die mogelijk tot botbroosheid kunnen leiden), maakt dosering van 25(OH)D deel uit van de biologische balans bestemd om een secundaire oorzaak van botbroosheid te elimineren of te identificeren (Rizzoli 2013).

2.3.3. Wat besluit de jury?

De jury is van oordeel dat een initiële dosering van vitamine D en een herhaling van de doseringen alleen gerechtvaardigd zijn in geval van secundaire osteoporose.

Deze herhaalde bepaling gebeurt in het kader van de diagnostiek die de arts gesteld heeft. In de literatuur is geen duiding terug te vinden aangaande het ogenblik waarop de controle van de vitamine D-status moet gebeuren.

(GRADE C, sterke aanbeveling)



3. Valpreventie bij ouderen

3.1. Vraag 11: Kan de toediening van vitamine-D- en calciumsupplementen aangeraden worden in het kader van valpreventie bij ouderen en zo ja:

- met een voorafgaande gehaltebepaling van vitamine D?
- in welke dosissen?
- met welke opvolging?

3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

CBO 2011

Hoog gedoseerde (700-1.000 IE) vitamine D-suppletie is effectief in het reduceren van het valrisico bij ouderen, met name als er een vitamine D-deficiëntie bestaat. Lage doseringen (200-600 IE) echter niet. (*HIGH Quality of evidence*)

Het CBO is van mening dat valinterventies bij vellers zich moeten richten op de factoren die uit de valrisico-evaluatie naar voren zijn gekomen. Dit zijn de specifieke maatregelen op maat voor de patiënt (bijvoorbeeld vitamine D-suppletie). Het CBO wil benadrukken dat multifactoriële valinterventies valincidenten kunnen voorkomen. Het is echter (nog) niet aangetoond dat preventie van valincidenten ook fracturen kan voorkomen.

ICSI 2013

ICSI stelt dat de rol van vitamine D in valpreventie onzeker blijft. De gegevens betreffende vitamine D suppletie zijn inconsistent.

USPSTF Supplementation 2013

De USPSTF beveelt vitamine D suppletie aan ter preventie van vallen bij niet-geïstitutionaliseerde volwassenen ouder dan 65 jaar die een verhoogd risico op vallen hebben omwille van recente valincidenten of vitamine D-deficiëntie. (*B recommendation*) De mediane dosis van vitamine D in de beschikbare studies was 800 IE.

NICE 2013

NICE beveelt momenteel de implementatie van vitamine D suppletie ter preventie van vallen bij ouderen niet aan. Dit niet omdat er sterke evidentie tegen deze aanbeveling bestaat, maar omdat er onvoldoende of tegenstrijdige evidentie is die het gebruik van vitamine D-supplementen onderbouwt. Er is evidentie dat vitamine D-deficiëntie en -insufficiëntie veel voorkomend zijn onder ouderen en dat, indien aanwezig, zij de spiersterkte en mogelijk de neuromusculaire functie via het centraal zenuwstelsel gemedieerde routes verslechteren. Bovendien is gebleken dat het gebruik van gecombineerde calcium- en vitamine D3-suppletie het aantal fracturen vermindert bij ouderen in residentiële setting.



Hoewel er meer en meer evidentie is dat de correctie van vitamine D-deficiëntie of -insufficiëntie de valneiging reduceert, is er onzekerheid over de relatieve bijdrage tot fractuurreductie via dit mechanisme (in tegenstelling tot botmassa) en over de vereiste dosis en wijze van toediening. Daarom kan momenteel geen stevige aanbeveling worden gemaakt over zijn gebruik voor deze indicatie. [2004, amended 2013] (*LEVEL I*)

Samenvatting

Richtlijnen verschillen in hun opinie over vitamine D suppletie ter preventie van vallen bij ouderen.

Twee richtlijnen stellen dat er onvoldoende evidentie is om vitamine D suppletie voor deze indicatie aan te bevelen. (NICE 2013, ICSI 2013)

Twee andere richtlijnen stellen dat hoge dosissen vitamine D effectief zijn in de reductie van het valrisico in geval van vitamine D-deficiëntie. (CBO 2011, USPSTF supplementation 2013)

3.1.1.2. Wat zeggen de studies?

Twee Cochrane reviews werden geselecteerd als brondocumenten over calcium en vitamine D voor de preventie van vallen. Gillespie et al. (2012) handelt over preventie van vallen bij thuiswonende personen, terwijl Cameron et al. (2012) handelt over valpreventie bij geïnstitutionaliseerde patiënten. Er werden geen complementaire referenties geselecteerd voor inclusie in deze analyse.

Op aanraden van het leescomité werden bijkomende meta-analyses en een kritische review gebruikt in de discussie op het einde van dit hoofdstuk.

3.1.1.2.1. Vitamine D3 versus placebo

3.1.1.2.1.1. Vitamine D versus placebo bij thuiswonende patiënten

Het Cochrane rapport van Gillespie et al. (2012) rapporteerde geen studies over de vergelijking van gangbare dosisschema's vitamine D3 (cholecalciferol) en placebo bij thuiswonende patiënten. Studies over andere dosisschema's (4 maandelijks of jaarlijks hoge dosis) worden teruggevonden in hoofdstuk 3.1.1.2.4.

Voor de volledigheid, werden door de bibliografiegroep studies die geïnccludeerd werden in een andere meta-analyse (Murad 2011) bekeken, maar er werd slechts 1 aanvullende prospectieve studie gevonden die de associatie tussen vallen en risicofactoren naging. (Graafmans 1996) Dit artikel beschrijft een prospectieve studie die de relatie tussen vallen en risicofactoren onderzocht. Gezien de onduidelijkheid over de berekening van de OR voor wat betreft de correlatie tussen vitamine D en vallen, en de cijfers waar deze op gebaseerd zijn, wordt deze studie hier niet geanalyseerd.

3.1.1.2.1.2. Vitamine D versus placebo bij geïnstitutionaliseerde patiënten

Cameron et al. (2012) includeerde twee studies met ergocalciferol. Deze studies zijn niet in detail geëvalueerd, omdat er in België geen geneesmiddelen geregistreerd zijn met ergocalciferol als monopreparaat of in combinatie met calcium.

Eén studie (Broe 2007) rekruteerde 48 patiënten (vooral vrouwen), en in de andere studie werden 3717 patiënten opgenomen (Law 2006). Driekwart van de patiënten waren vrouwen. Ze kregen dagelijks ergocalciferol (dosisverhogingen over periodes van 5 maanden; er werd maar één dosis van 800 IE geëvalueerd) of een injectie elke 3 maanden. Beide studies gaven afzonderlijk positieve uitkomsten voor valfrequentie, maar niet voor het aantal vellers. Wanneer de valfrequentie van beide studies werd gecombineerd, was de samengestelde valfrequentie niet meer significant verschillend van placebo. Dit komt vermoedelijk doordat het relatief risico van valfrequentie dat Law et al. (2006)



vond dicht bij 1 lag, en de valfrequentie die door Broe et al. (2007) werd gevonden een belangrijke spreiding toonde. De resultaten van beide studies werden gepoold met andere resultaten in sectie 3.1.1.2.5.

3.1.1.2.2. Vitamine D3 plus calcium versus placebo

Hoewel geen aanvullende studies gevonden werden die verschenen zijn na de geselecteerde meta-analyses, vonden we een nieuwe studie met vitamine D en calcium versus placebo die momenteel uitgevoerd wordt en waarvan de resultaten in de toekomst verwacht worden. (Lopez-Torres 2011)

3.1.1.2.2.1. Vitamine D3 plus calcium versus placebo bij thuiswonende patiënten

Vitamin D3 and calcium versus placebo
--

Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012

De Cochrane meta-analyse van Gillespie van 2012 levert gegevens over 3 studies die het effect van vitamine D en calcium op vallen onderzoeken bij thuiswonende patiënten. Indien vitamine D status werd gerapporteerd, waren de meeste patiënten deficiënt. Indien gerapporteerd, was de therapietrouw niet optimaal, en rond de 60%.

Behandeling met vitamine D plus calcium versus placebo doet de valfrequentie niet significant dalen bij thuiswonende personen.

GRADE: VERY LOW level of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium versus placebo doet het aantal vellers niet significant dalen bij thuiswonende personen.

GRADE: VERY LOW level of evidence

3.1.1.2.2.2. Vitamine D3 plus calcium versus placebo bij geïnstitutionaliseerde patiënten

Vitamin D3 and calcium versus placebo
--

Bibliography: meta-analysis CAMERON et al. 2012

De Cochrane meta-analyse van Cameron van 2012 levert gegevens over 1 studie die het effect van vitamine D en calcium op vallen onderzocht bij geïnstitutionaliseerde patiënten. Aangezien de gemiddelde leeftijd van de studiebevolking ouder is dan 80, heeft deze populatie een relatief hoog risico op vallen. De studie includeerde enkel vrouwen met een deficiënte vitamine D-status.

Behandeling met calcium en vitamine D verminderde het aantal vellers bij personen die in rusthuizen of in serviceflats verbleven, of elders waren geïnstitutionaliseerd, niet significant.

GRADE: LOW level of evidence

3.1.1.2.3. Vitamine D3 plus calcium versus calcium

3.1.1.2.3.1. Vitamine D3 plus calcium versus calcium bij thuiswonende patiënten

Vitamin D3 and calcium versus calcium
--

Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012

De Cochrane meta-analyse van Gillespie van 2012 levert gegevens over 2 studies die het effect van vitamine D en calcium op vallen onderzoeken bij thuiswonende patiënten, ten opzichte van



behandeling met calcium alleen. De geïnccludeerde patiënten waren vooral vrouwen, ouder dan 70 jaar. Ze hadden deficiënte niveaus van vitamine D.

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met calcium, vermindert op significante wijze de valfrequentie bij thuiswonende personen.

GRADE: LOW level of evidence

Behandeling met vitamine D en calcium, vergeleken met calcium, vermindert op significante wijze het aantal valls bij thuiswonende personen.

GRADE: LOW level of evidence

3.1.1.2.3.2. Vitamine D3 plus calcium versus calcium bij geïnstitutionaliseerde patiënten

Vitamin D3 and calcium versus calcium
Bibliography: meta-analysis CAMERON et al. 2012

De Cochrane meta-analyse van Cameron van 2012 levert gegevens over 2 studies die het effect van vitamine D en calcium op vallen onderzoeken bij geïnstitutionaliseerde patiënten, ten opzichte van behandeling met calcium alleen. Patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 80+ en waren vooral vrouwen. Wanneer vitamine D-status gemeten werd, bleek ongeveer 90% van de patiënten deficiënt.

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met calcium, vermindert op significante wijze de valfrequentie bij personen die in rusthuizen of serviceflats wonen of elders geïnstitutionaliseerd zijn.

GRADE: LOW level of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium, vergeleken met calcium, vermindert het aantal valls bij personen die in rusthuizen of serviceflats wonen of elders geïnstitutionaliseerd zijn, niet significant.

GRADE: LOW level of evidence

3.1.1.2.4. Andere vitamine D dosisschema's

Meerdere studies konden geïdentificeerd worden in de meta-analyse van Gillespie et al. (2012) die verschillende behandelingsschema's van vitamine D vergeleken. Eén studie bekeek het verschil tussen twee doseringen (Bischoff-Ferrari 2010). Andere studies waren RCT's met behandelingsschema's die niet gebruikelijk zijn in België. In België wordt suppletie met vitamine D vooral dagelijks, wekelijks of maandelijks gepland. Twee van de studies werken met één enkele dosis per jaar (Latham 2003 en Sanders 2010), één met een 4-maandelijks schema (Trivedi 2003).

Er werd gezocht naar nieuwe studies, gepubliceerd na de zoekdatum van de geselecteerde meta-analyse. Er werden geen bijkomende studies gevonden.

3.1.1.2.4.1. Ongewone vitamine D3 dosis versus placebo bij thuiswonende patiënten

Vitamin D3 versus Placebo in non-habitual dosing schedule
Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012

De Cochrane meta-analyse van Gillespie van 2012 levert gegevens over studies die het effect van voor België ongewone dosisschema's van vitamine D op vallen onderzoeken bij thuiswonende patiënten, ten opzichte van een placebobehandeling. Patiënten in de studies hadden een gemiddelde leeftijd van 70+ en waren vooral vrouwen. Wanneer vitamine D-status gerapporteerd werd, bleek het



merendeel van de patiënten deficiënt. De dosis vitamine D werd intermitterend gegeven. Injecties waren minstens 100.000 IE in één gift (over een periode van 4 maanden) tot 500.000 IE als een jaarlijkse dosis.

Behandeling met vitamine D, vergeleken met placebo, in een schema van één dosis van minstens 300.000 IE of meer per jaar, verhoogt op significante wijze de valfrequentie bij thuiswonende populaties.

GRADE: MODERATE quality of evidence

3.1.1.2.4.2. Vergelijking van verschillende dosissen vitamine D bovenop calciumsuppletie bij thuiswonende patiënten

Different vitamin D doses (2000 IU versus 800 IU)
Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012

De Cochrane meta-analyse van Gillespie van 2012 levert gegevens over 1 studie die het effect van een hoge dosis ten opzichte van een normale dosis vitamine D op vallen onderzoekt bij thuiswonende patiënten. De behandeling met vitamine D werd toegevoegd aan een dagelijks calciumsupplement. Met een gemiddelde leeftijd van 84 jaar, kunnen de geïncludeerde patiënten beschouwd worden als een groep met een constitutioneel risico op vallen. Enkel vrouwen met vitamine D-deficiëntie werden geïncludeerd.

Behandeling met een dosis van 2.000 IE versus 800 IE vitamine D3 bij thuiswonende patiënten verminderde de valfrequentie niet significant.

GRADE: VERY LOW level of evidence

3.1.1.2.4.3. Ongewone dosisschema's bij geïnstitutionaliseerde patiënten

De meta-analyse van Cameron van 2012 bevatte geen resultaten over deze specifieke interventie en populatie. De zoekstrategie leverde geen aanvullende studies op.

3.1.1.2.5. Vitamine D en calcium versus placebo, calcium of andere behandelingen

3.1.1.2.5.1. Vitamine D en calcium versus placebo, calcium of andere behandelingen bij thuiswonende patiënten

Dit zijn de gepoolde resultaten van alle voorgenoemde studies over thuiswonende patiënten. Gegevens werden uit de forest plot van de Cochrane-analyse van Gillespie et al. (2012) gehaald.

Vitamin D and Ca versus placebo, calcium or other treatments			
Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Rate of falling	N = 9324 (7) Follow-up of 6 months to 5 years	RR = 1.00 (0.90-1.11) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW EVIDENCE Not all trials were randomized, controlled and double blind: +3 Quality: no change in rating Consistency: only one study lead to positive results, all other studies were consistent: no change in rating



			Directness: important differences in intervention: cole- and ergocalciferol, different doses, different therapeutic regimens and one study using injections: -1 Imprecision: important differences in the number of patients between the studies: -1
Number of fallers	n = 26747 (13) Follow-up of 6 months to 5 years	RR = 0.96 (0.89-1.03) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW EVIDENCE Not all trials were randomized, controlled and double blind: +3 Quality: no change in rating Consistency: only one study lead to positive results, all other studies were consistent: no change in rating Directness: important differences in intervention: different doses, different therapeutic regimens and one study using injections: -1 Imprecision: important differences in the number of patients between the studies: -1

3.1.1.2.5.2. Vitamine D en calcium versus placebo, calcium of andere behandelingen bij geïnstitutionaliseerde patiënten

Gegevens komen uit de forest plot van de Cochrane-analyse van Cameron et al. (2012) en zijn de gepoolde resultaten van alle voorgenoemde studies over geïnstitutionaliseerde patiënten.

Vitamin D and Ca versus placebo, calcium or other treatments

Bibliography: meta-analysis CAMERON et al. 2012

Behandeling met vitamine D en calcium versus placebo, calcium of andere behandelingen, verminderde het risico van valincidenten bij thuiswonende personen niet significant.

GRADE: VERY LOW level of evidence

Behandeling met vitamine D en calcium versus placebo, calcium of andere behandelingen verminderde het aantal vellers bij thuiswonende patiënten niet significant.

GRADE: VERY LOW level of evidence

Behandeling met vitamine D en calcium versus placebo, calcium of andere behandelingen verminderde op significante wijze het risico van valincidenten bij personen die in een rusthuis of serviceflat verbleven of elders geïnstitutionaliseerd waren.

GRADE: VERY LOW level of evidence

Behandeling met vitamine D en calcium versus placebo, calcium of andere behandelingen verminderde op significante wijze het aantal vellers bij personen die in een rusthuis of serviceflat verbleven of elders geïnstitutionaliseerd waren.

GRADE: VERY LOW level of evidence



3.1.1.2.6. Reflecties uit bijkomende meta-analyses, zoals gesuggereerd door het leescomité

3.1.1.2.6.1. Valpreventie in het algemeen

Er dient opgemerkt te worden dat niet alle variabelen die het valrisico beïnvloeden worden teruggevonden in de studies. Ook andere factoren zoals fysieke activiteit of andere interventies kunnen het risico op vallen beïnvloeden. Valpreventie bestaat dus meestal uit een combinatie van verschillende maatregelen.

De meta-analyse door Vlaeyen et al. 2015 die we hier bespreken werd niet geïnccludeerd uit de systematische zoekstrategie, maar werd gesuggereerd door het leescomité. Deze systematische review en meta-analyse van 14 RCT's onderzocht verschillende valpreventie strategieën samen. Er werd geen significant effect gevonden op vallen of aantal vallers bij geïnstitutionaliseerde patiënten. (Vlaeyen 2015)

De studies verschilden voor wat betreft de genomen preventieve maatregelen: oefeningen, medicatie (meestal een herevaluatie van de genomen medicatie, slechts 1 studie richt zich op een ergocalciferol supplement), orthostatische hypotensie, omgeving, heupbeschermers, zicht, voet en schoeisel; en het definiëren van een doel, herinneringen en feedback hieromtrent.

De definitie van vallen was gedefinieerd in acht studies, maar slechts in 1 studie was de definitie duidelijk uitgelegd aan het personeel dat de gegevens verzamelde en rapporteerde.

Twee multifactoriële studies toonden een significante daling van vallen gedurende een 12 maanden periode in de interventiegroepen (min 36% en 45% respectievelijk). In één studie was het effect enkel significant in cognitief beperkte patiënten en niet bij cognitief intacte patiënten. Als de resultaten van 10 studies gepooled werden werd er geen effect gezien op het aantal valincidenten. Gepoolde analyse van vier studies toonde een significant effect van interventie op recurrenente valincidenten en een niet significant effect op het aantal vallende personen.

3.1.1.2.6.2. Verschillen tussen meta-analyses

De twee Cochrane analyses (Gillespie 2012, Cameron 2012) die hierboven beschreven zijn vonden geen effect van vitamine D met of zonder calcium bij thuiswonende patiënten, terwijl het effect bij geïnstitutionaliseerde patiënten enkel significant was voor het aantal valincidenten maar niet voor het aantal vallende patiënten.

We rapporteren hier kort andere meta-analyses die uitgevoerd werden in verband met de invloed van calcium en vitamine D op het valrisico.

Een meta-analyse uitgevoerd door de Endocrine Society (ES) rapporteerde dat vitamine D met of zonder calciumsupplementen, de Odds Ratio van vallen reduceerde met 14% in een gepoolde analyse van 25 RCT's (Murad 2011). De meeste interventies bestonden echter uit vitamine D en calcium. Deze review analyseert eveneens vitamine D3 en vitamine D2 interventies samen.

Een meta-analyse uit 2009 van acht RCT's rapporteerde dat bij gebruik van hoge dosis vitamine D en bekomen 25-hydroxyvitamin D levels van meer dan 60 nmol/L vallen voorkomt (Bischoff-Ferrari 2009). Een hierna volgend rapport van Institute of Medicine bekritiseerde echter de gebruikte methodologie en heranalyseerde dezelfde gegevens, waarbij men concludeerde dat noch vitamine D-supplementen noch een hoger niveau van serum 25-hydroxyvitamine D vallen voorkomt (IOM 2011a).



Bolland et al. (2014) gebruikten gegevens van 25 RCT's die geïnccludeerd waren in de ES meta-analyse. Ze berekenden het behandelingseffect voor elke studie, vergeleek hem met de gepubliceerde ES meta-analyse en analyseerde de reden voor de verschillen. De Bolland heranalyse resulteerde in een niet-significante risicoreductie van 5% op vallen, dat slechts marginaal klinisch relevant is.

De auteurs identificeerden verschillende redenen voor de verschillen tussen de analyses:

- Gezien de gegevens over vallen niet altijd beschikbaar waren, werden deze gegevens in de meta-analyse berekend uit de gegevens over het aantal fractures, waarbij vallen gelijkgesteld werd aan het aantal breuken, wat waarschijnlijk tot een onderschatting leidt.
- Het aantal valincidenten werd op een verschillende manier afgerond.
- Het aantal patiënten waarop de uitkomst werd berekend is niet steeds consistent. In een meta-analyse worden soms andere cijfers gebruikt dan in de originele studie. Dat leidt tot verschillende noemers en kan een effect hebben op het RR.
- Soms werd niet de volledige populatie maar een subpopulatie (bv enkel vrouwen) van een studie geanalyseerd.
- De studiegegevens werden gesplitst volgens geslacht.
- Enkel vallen die geen fractures veroorzaakten werden gebruikt

Wat betreft vallen en zijn relatie met fractures, zijn andere factoren belangrijk zoals osteoartritis en kniepijn. Deze kunnen de ernst van vallen en de er opvolgende fractures beïnvloeden, maar niet noodzakelijk het aantal valincidenten. (Arden 2006)

Bolland et al. (2014) concluderen dat de methodologische verschillen in de manier waarop gegevens van dezelfde studies worden gebruikt leiden tot verschillende conclusies tussen de meta-analyses over de efficiëntie van vitamine D-supplementen op vallen. Ze pleiten voor het helder uitleggen van methodologische kwesties bij het maken van een meta-analyse.

3.1.2. Wat zeggen de deskundigen? (Bouillon 2015a, Bruyère 2015)

3.1.2.1. Bruyère

3.1.2.1.1. Vitamine D en calcium als preventie van vallen bij ouderen

Voor dit deel was de deskundige vooral geïnteresseerd in de gepubliceerde meta-analyses evenals in bepaalde individuele onderzoeken.

3.1.2.1.1.1. De meta-analyses

a) Algemene gegevens

Er werd rekening gehouden met zes meta-analyses in deze beschouwing (Bischoff-Ferrari 2009b, Michael 2010, Kalyani 2010, Murad 2011, Gillespie 2012, Cameron 2012). Vier daarvan (Bischoff-Ferrari 2009b, Michael 2010, Kalyani 2010, Murad 2011) trekken eerder positieve conclusies over het effect van vitamine D - met of zonder calciumvoedingssupplement - op het risico van vallen. De twee andere meta-analyses besluiten dat er geen effect is van vitamine D, met of zonder calcium, op het aantal personen dat valt (Gillespie 2012, Cameron 2012) hoewel een van deze meta-analyses een significant effect aantoonde van vitamine D op het verminderen van het aantal valincidenten (Cameron 2012).

b) Kritische analyse van de gegevens

De resultaten van de meta-analyses moeten uiterst voorzichtig worden geëvalueerd want ze bevatten allemaal min of meer grote methodologische bias. We kunnen bijvoorbeeld opmerken dat:



- al deze meta-analyses, in de hoofdanalyse, vitamine D3 en vitamine D2 combineren, maar in sommige gevallen ook de actieve metabolieten van vitamine D.
- de selectiecriteria van de onderzoeken die opgenomen zijn in de meta-analyses soms willekeurig lijken te zijn. Met name talrijke onderzoeken met een zwakke methodologische kwaliteit (niet dubbelblind) worden niet uitgesloten uit de analyses.
- verschillende toedieningswijzen van vitamine D gecombineerd worden (oraal en intramusculair).
- de duur van het onderzoek van een maand tot vijf jaar varieert.
- bepaalde gegevens die worden gerapporteerd in de meta-analyses niet rechtstreeks uit de referentieartikelen worden gehaald maar werden geëxtrapoleerd op basis van, bijvoorbeeld, de fractuurpercentages. Dit leidt tot een onderschatting van het totaal aantal valincidenten en, omdat we weten dat een val niet altijd een fractuur veroorzaakt, kan het verschil in valincidenten tussen twee groepen alleen maar met de nodige voorzichtigheid worden geëxtrapoleerd.
- erg verschillende toedieningswijzen worden gecombineerd zoals dagelijkse innames of jaarlijkse innames van vitamine D.
- sommige meta-analyses de gegevens combineerden die werden verkregen met alleen vitamine D en met vitamine D en calcium.
- de ruwe gegevens, en dus ook de OR (odds ratio) of het RR (relatieve risico), uit individuele onderzoeken niet altijd op dezelfde manier worden gerapporteerd in de meta-analyses (Bolland 2014). Het gaat hier trouwens vaak over een problematiek in de realisatie van de meta-analyses waar de nodige gegevens voor het berekenen van de OR of het RR niet altijd duidelijk aangeduid zijn in het oorspronkelijke artikel.
- bepaalde studies de resultaten rapporteerden in de vorm van een odds ratio en andere in de vorm van een relatief risico. Dit element noodzaakt een bijkomende verklaring. In het algemeen is het interessant op te merken dat men ervan uitgaat dat de waarde van de odds ratio die van het relatieve risico benadert wanneer de ziekte zeldzaam is in de onderzochte populatie, maar, hoe meer ze voorkomt, des te minder is het correct om de odds ratio te interpreteren als een relatief risico. In de hieronder voorgestelde meta-analyses varieert het basisrisico van de individuele studies zeer sterk tussen de studies onderling, en dit in functie van de onderzochte populatie. Dus is het belangrijk om in gedachten te houden dat de odds ratio de relatieve daling van de odds veroorzaakt door de behandeling vertaalt, maar niet toelaat om de relatieve risicovermindering te ramen. In sommige gevallen komt het interpreteren van de odds ratio als een relatief risico neer op een overschatting van het voordeel van de interventie.

We kunnen besluiten dat de methodologische beperkingen van deze meta-analyses ons ertoe verplichten om de individuele studies te interpreteren die het meest relevant zijn voor ons onderwerp.

3.1.2.1.1.2. De individuele studies of de gecontroleerde gerandomiseerde studies

De individuele studies werden opgenomen omdat ze beantwoorden aan volgende kenmerken:

- Dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies;
- Effecten van vitamine D3 aan de doses die gewoonlijk in België worden toegediend, met of zonder calcium;
- Controlegroep die calcium of placebo krijgt.

Op basis van de analyse van het geheel van de meta-analyses en literatuuroverzichten, werden zes wetenschappelijke publicaties die door de werkgroep van het RIZIV werden gevonden, behouden (Bischoff-Ferrari 2006, Pfeifer 2000, Pfeifer 2009, Chapuy 2002, Bischoff 2003, Bischoff-Ferrari 2010).



Tussen de zes eerste publicaties evalueert de eerste studie (Bischoff-Ferrari 2006) het effect van 700 IE van vitamine D3 gecombineerd met 500 mg calciumcitraat (d.i. 120 mg elementair calcium) per dag op 445 personen, mannen en vrouwen, van meer dan 65 jaar, opgevolgd gedurende drie jaar. De gemiddelde concentratie van 25(OH)D bij inclusie in de studie bedroeg 66,4 nmol/L bij vrouwen en 82,9 nmol/L bij mannen. Op het einde van de studie was het aantal valincidenten in de behandelingsgroep niet significant gedaald ten aanzien van de placebogroep (OR 0,77 [0,51-1,15]). Daarentegen was het risico aanzienlijk gedaald bij vrouwen met een OR van 0,54 (0,30-0,97) maar niet bij mannen. We merken op dat we geen gegevens hebben betreffende therapietrouw in deze studie en dat het percentage vitamine D bij inclusie geen invloed lijkt te hebben op de resultaten.

De tweede studie (Pfeifer 2000) evalueert het effect van 800 IE van vitamine D3 gecombineerd met 1.200 mg calciumcarbonaat (d.i. 480 mg elementair calcium) per dag op 148 vrouwen ouder dan 70 jaar, opgevolgd gedurende een jaar. Om opgenomen te worden in de studie moesten al deze vrouwen een vitamine D-gehalte onder 50 nmol/L hebben. Met een therapietrouw van meer dan 95% verminderde de behandelingsgroep significant het aantal valincidenten in vergelijking met de groep die werd behandeld met calciumcarbonaat 600 mg/dag (d.i. 240 mg elementair calcium), met een relatief risico van 0,54 (0,30-0,98). Nochtans is het effect op het aantal personen dat valt niet veelzeggend t.o.v. een relatief risico van 0,55 (0,28-1,07). Tenslotte werd een verhoging met 72% van het vitamine D-gehalte vastgesteld in de loop van de studie.

De derde studie (Pfeifer 2009) evalueert het effect van 800 IE vitamine D3 gecombineerd met 1.000 mg calciumcarbonaat (d.i. 400 mg elementair calcium) per dag op 242 personen, mannen en vrouwen, ouder dan 70 jaar, opgevolgd gedurende 20 maanden maar slechts behandeld gedurende 12 maanden. In deze studie was 75% van de deelnemers van het vrouwelijk geslacht. De proefpersonen werden opgenomen indien ze een vitamine D-gehalte van minder dan 78 nmol/L hadden: de gemiddelde 25(OH)D-gehalten lagen rond 55 nmol/L. In vergelijking met de controlegroep die 500 mg calciumcarbonaat (d.i. 200 mg elementair calcium) kreeg, was er bij de groep die werd behandeld met een combinatie van calcium en vitamine D een statistisch significante daling van het aantal patiënten die een eerste maal viel (RR 0,73 [0,54-0,96] op 12 maanden en RR 0,61 [0,34-0,76] op 20 maanden). Tijdens de eerste 12 maanden van de studie werd een gemiddelde stijging met bijna 30 nmol/L van 25(OH)D vastgesteld in de groep die de combinatie calcium en vitamine D kreeg.

De vierde studie (Chapuy 2002) evalueert het effect van 800 IE van vitamine D3 gecombineerd met 1.200 mg elementair calcium (n.v.d.r. : wat verbazingwekkend lijkt!) per dag op 583 personen, opgevolgd gedurende 2 jaar. Deze studie werd uitgevoerd bij geïnstitutionaliseerde patiënten met een gemiddelde vitamine D-aanvangswaarde van ongeveer 22,5 nmol/L. Vergeleken met de personen die placebo kregen, slaagde men er niet in enig effect van de actieve handeling aan te tonen. Inderdaad, het percentage personen dat viel bedroeg 63,9% in de behandelingsgroep en 62,1% in de placebogroep (geen p-waarde beschikbaar). Noch de therapietrouw noch de vitamine D-gehalten op het einde van de studie zijn beschikbaar.

De vijfde studie (Bischoff 2003) evalueert het effect van 800 IE van vitamine D3 gecombineerd met 1.200 mg calciumcarbonaat (d.i. 480 mg elementair calcium) per dag op 122 geïnstitutionaliseerde vrouwen ouder dan 60 jaar, opgevolgd gedurende 12 weken. In deze steekproef kreeg 18,8% van de proefpersonen vitamine D vóór de behandeling. De gemiddelde 25(OH)D-waarden van de hele groep lagen rond 30 nmol/L bij inclusie en deze waarden waren gestegen met 71% in de groep die de combinatie van calcium en vitamine D kregen. Na verschillende aanpassingen vertoonde de groep patiënten die calcium en vitamine D kregen een daling met 49% van het risico op vallen (BI 95% 14 – 71%). Inderdaad in de controlegroep werden 55 valincidenten op een totaal van 60 proefpersonen genoteerd, terwijl er slechts 25 valincidenten waren op een totaal van 62 proefpersonen in de behandelingsgroep.

De laatste studie (Bischoff-Ferrari 2010) is origineel omdat ze verschillende doseringen van vitamine D vergelijkt. Dit onderzoek omvatte 173 proefpersonen boven de 65 jaar (79,2% vrouwen) die een



heupfractuur hadden doorgemaakt. Alle deelnemers kregen 1.000 mg calciumcarbonaat (d.i. 400 mg elementair calcium) en werden vervolgens gerandomiseerd in vier groepen in functie van het type fysiotherapie en de ontvangen dosis vitamine D die varieerde van 800 IE tot 2.000 IE per dag. De therapietrouw voor de supplementen was meer dan 90% en werd geassocieerd met het vitamine D-statuut vastgesteld na 6 en 12 maanden. De gemiddelde aanvangswaarden van 25(OH)D lagen rond 30 nmol/L. In vergelijking met een behandeling door 800 IE vitamine D, slaagden de doses van 2.000 IE per dag er niet in om significant het risico op vallen te verminderen (28% [-4%-68%]) maar wel het percentage nieuwe hospitalisaties (39% [1%-62%]). Na 12 maanden was het 25(OH)D-gehalte gestegen met 58 nmol/L in de groep 800 IE en met 79 nmol/L in de groep met 2.000 IE.

Behalve deze referenties leken twee bijkomende studies ons niettemin aandacht waard (Burleigh 2007, Uusi-Rasi 2012). Met een van deze studies (Uusi-Rasi 2012) werd geen rekening gehouden omdat ze waarschijnlijk te recent gepubliceerd was en het andere onderzoek (Burleigh 2007) om onbepaalde redenen (ze werd inderdaad opgenomen in de meta-analyse van Cochrane de Cameron et al.). Deze twee studies zijn de volgende:

- Een studie evalueerde het effect van 800 IE vitamine D gecombineerd met 1.200 mg calciumcarbonaat per dag (d.i. 480 mg elementair calcium) in vergelijking met een controlegroep die alleen dezelfde hoeveelheid calcium kreeg, bij 255 proefpersonen die waren opgenomen in een geriatrische eenheid (Burleigh 2007). Deze patiënten werden opgevolgd tot ze terugkeerden of tot ze overleden. Deze opvolging duurde gemiddeld 30 dagen. Vitamine D gecombineerd met calcium slaagde er niet in om significant het risico op vallen te verminderen (RR 0,82 [0,59-1,16]). 25(OH)D werd gemeten bij 25% van de personen waarvan de gemiddelde waarde bij inclusie 22 nmol/L bedroeg. Geen enkel statistisch significant verschil in de evolutie van de vitamine D-gehalten werd tussen de twee groepen vastgesteld.
- Een recente gerandomiseerde gecontroleerde studie evalueerde, voor de eerste maal in een studie met een zekere kwaliteit, het effect van alleen vitamine D (800 IE/dag) in vergelijking met geen behandeling (Uusi-Rasi 2012). Het betrof hier een studie van 2 jaar gevoerd met 409 oudere vrouwen tussen 70 en 80 jaar. In het begin van de studie was het gemiddelde gehalte van 25(OH)D 65 nmol/L. Vitamine D, vergeleken met placebo, slaagde er niet in het risico op vallen of het aantal personen dat viel te verminderen. Geen enkel gegeven over de evolutie van het vitamine D-gehalte in de loop van de tijd is beschikbaar.

Weliswaar hebben talrijke kwaliteitsvolle studies ook de effecten geëvalueerd van vitamine D toegediend volgens bepaalde bijzonder regimes (jaarlijks, halfjaarlijks, of driemaandelijks) (Trivedi 2003, Sanders 2010, Latham 2003). Geen van deze studies toonde de doeltreffendheid aan van vitamine D. De gegevens lijken globaal overeen te stemmen en het lijkt niet nodig om deze gegevens uitputtend uiteen te zetten. Het lijkt op consensus te berusten dat vitamine D toegediend aan hoge doses en met tussenpozen geen enkel voordeel biedt wat betreft het risico op vallen bij ouderen.

3.1.2.1.1.3. Conclusies

Kwaliteitsvolle gegevens met betrekking tot de effecten van vitamine D al dan niet gecombineerd met calcium op het vlak van de preventie van vallen zijn controversieel. Het lijkt er nochtans op dat de interessantste gegevens verkregen werden bij proefpersonen met relatief lage aanvangswaarden van 25(OH)D, bij vrouwen en wanneer een combinatie met calcium aan een voldoende hoge, maar niet overdreven dosis (minimum 400 mg elementair calcium), werd gegeven als supplement (*GRADE: MODERATE level of evidence*).

3.1.2.1.2. Nood aan een voorafgaande dosis van vitamine D

Meerdere meta-analyses, die hierboven al werden besproken, lijken er op te wijzen dat proefpersonen met lage aanvangswaarden van 25(OH)D een groter positief effect hadden van de suppletie met vitamine D (Murad 2011, Gillespie 2012). Na de erg recente publicatie van een



gecontroleerde gerandomiseerde studie (Uusi-Rasi 2012) werd een meta-analyse bijgewerkt (LeBlanc 2015). In deze meta-analyse suggereren de auteurs dat de onderzoeken waarin minimum 90% van de populatie een aanvangswaarde van 25(OH)D lager dan 75 nmol/L had, positieve resultaten rapporteerden over het risico op vallen wat niet het geval was in de andere onderzoeken. Echter, zoals hierboven werd aangehaald, moeten de gegevens van de meta-analyses met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd zelfs al bevestigd de analyse van individuele gegevens, uiteengezet in de vorige paragraaf, deze analyses.

Er moet ook rekening worden gehouden met twee elementen:

- De epidemiologische onderzoeken tonen een zeer grote prevalentie aan van 25(OH)D-insufficiëntie d.w.z. patiënten met een gehalte onder 75 nmol/L (Bruyere 2007).
- De wetenschappelijke studies evalueerden nooit of de proefpersonen met een klinisch relevante verhoging van 25(OH)D ook zij waren die het meest op de behandeling reageerden.

Bovendien, rekening houdend met economische en technische overwegingen van de dosering van 25(OH)D, lijkt het moeilijk een voorafgaandelijke dosis van vitamine D aan te bevelen vóór het instellen van een behandeling met calcium en vitamine D.

3.1.2.1.3. Aanbevelingen over de te gebruiken doses

Twee van de gepubliceerde meta-analyses vergeleken hoge doses met lagere doses van vitamine D. De eerste meta-analyse (Murad 2011) lijkt te wijzen op een gunstig effect van vitamine D op het risico op vallen, alleen bij proefpersonen die een dosis van minstens 800 IE per dag kregen of een wijziging van minstens 600 IE per dag in vergelijking met de voorgaande behandeling. De tweede meta-analyse (Bischoff-Ferrari 2009b) suggereert ook dat hogere dosis tot 400 IE gunstig zijn voor het verminderen van het risico op vallen terwijl lagere doses dat niet zijn. Het is ook interessant op te merken dat, op vraag van het Institute of Medicine, aanvullende analyses voor de meta-analyse gepubliceerd door Bischoff-Ferrari (Bischoff-Ferrari 2009b) werden uitgevoerd (Bischoff-Ferrari 2011). In deze post-analyse van de gegevens tonen de auteurs aan dat doseringen van vitamine D hoger dan 700 IE het risico op vallen verminderen (OR 0,66 [0,53-0,82]) terwijl lagere doses van vitamine D hierin niet slagen (OR 1,14 [0,69-1,87]).

Zoals we al eerder zagen, kon de analyse van de enige studie die verschillende doses van vitamine D vergeleek, geen bewijs leveren van een bijkomend effect van hoge doses vitamine D3 op het risico op vallen. Wat deze studie betreft, moeten we echter volgende elementen benadrukken:

- Een analyse van de statistische power lijkt niet te zijn uitgevoerd.
- De kenmerken van de patiënten (proefpersonen die een heupfractuur doormaakten) maken hiervan geen proefpersonen die representatief zijn voor de gehele bevolking.
- Geen enkel calcium voedingssupplement werd aan de patiënten voorgesteld.
- De gecontroleerde dosis was een dosis van 800 IE die zijn doeltreffendheid bij het verminderen van het risico op vallen of fractuur al in sommige studies bewezen had.

In alle individuele studies waarnaar in het hoofdstuk 3.1.2.1.1. wordt verwezen, werden dosissen van 800 IE per dag geëvalueerd, vaak met succes, maar in bijzondere omstandigheden (gelijktijdige inname van calcium, lage vitamine D-aanvangswaarde, ...) (*GRADE: MODERATE level of evidence*). Nochtans is de superieure werkzaamheid van hogere dagelijkse dosissen dan 800 IE tot nu toe niet aangetoond (*GRADE: VERY LOW level of evidence*).

3.1.2.1.4. Opvolging tijdens het nemen van vitamine D en calcium

De term “opvolging” kan in dat geval twee elementen omvatten: geneesmiddelenbewaking en monitoring.



In alle geanalyseerde studies leek vitamine D niet geassocieerd te zijn met een statistisch of klinisch significante verhoging van ongewenste voorvallen. Deze opmerking is echter alleen waar voor de studies die de effecten evalueerden van vitamine D in een dosering of volgens de modaliteiten die gewoonlijk afgeleverd worden in België.

Wat betreft monitoring toont een groot deel van de studies die een significant effect aantoonde van vitamine D (gecombineerd met calcium) op vallen, ook een significant effect aan op de evolutie van 25(OH)D. Er werd echter nooit geëvalueerd of de proefpersonen die een klinische relevante verhoging hadden van de status van vitamine D ook zij waren die het sterkst op de behandeling reageerden. Anderzijds is de evolutie van de 25(OH)D-waarden een element dat gecorreleerd lijkt te zijn met de therapietrouw voor vitamine D, vooral bij proefpersonen die een lage 25(OH)D-waarde hadden. Ook hier moet rekening worden gehouden met de economische en technische aspecten verbonden aan het meten van 25(OH)D.

3.1.2.1.5. Besluit

De effecten van vitamine D werden geëvalueerd in verschillende studies van variabele kwaliteit die gebruik maakten van met name bijzondere toedieningsmodaliteiten (doses, frequentie, enz.). Al deze studies, met uitzondering van één studie, evalueerden de combinatie van vitamine D3 met calcium. Bepaalde kwaliteitsvolle studies, maar niet allemaal, lijken er op te wijzen dat calcium en vitamine D aan een dosis van 800 IE per dag geassocieerd zou kunnen zijn aan een vermindering van het risico op vallen. Deze effecten zouden vooral gunstig zijn bij een gelijktijdige inname van voldoende calcium, bij proefpersonen van het vrouwelijk geslacht of met een lage 25(OH)D-concentratie.

3.1.2.2. Bouillon

Combinatie van calcium- en vitamine D-supplementen zijn verantwoord omwille van preventie van fracturen (zie antwoord op vraag 4 (punt 1.1.2.1.2.)). Dezelfde medicatie is vermoedelijk (met iets minder overtuiging aangetoond) nuttig voor de reductie van risico op vallen bij vitamine D-deficiënte (hoog)bejaarden. In de praktijk zal dat dus betekenen dat bij 70 of 75+ personen een combinatie van calcium en vitamine D (zie antwoord 4 (punt 1.1.2.1.2.)) verantwoord is voor zowel preventie van fracturen als preventie voor vallen.

3.1.3. Wat besluit de jury?

De jury is van mening dat bij ouderen vallen een multifactorieel gegeven is en dat calcium en vitamine D slecht één aspect zijn in de preventie van vallen en fracturen. Er zijn aanwijzingen dat een risico-evaluatie met multifactoriële valinterventie recurrenente valincidenten kan voorkomen. Bij een oudere met verhoogd valrisico dringt een evaluatie van de verschillende risicofactoren zich op.

De jury beveelt bij personen ouder dan 70 jaar die geïnstitutionaliseerd zijn en/of die een verhoogd valrisico hebben, een combinatie van calcium en vitamine D aan (zie antwoord 4 (punt 1.1.2.1.3.)) voor zowel preventie van fracturen als preventie van vallen.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

Voorafgaande bepaling vitamine D: zie vraag 10 (punt 2.3.).

Dosis: zie vraag 6 en 7 (punten 1.1.2.3. en 1.2.1.).

Met welke opvolging: zie vraag 10 (punt 2.3.).



4. Veilige toediening van vitamine D- en calciumsupplementen

4.1. Vraag 12: Zijn calciumsupplementen veilig voor hart en bloedvaten?

4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De richtlijnen doen geen formele aanbevelingen voor wat betreft calciumsupplementen en cardiovasculair risico. Richtlijnen verwijzen naar de meta-analyse van Bolland (Bolland 2010), die een associatie suggereert tussen calciumsupplementen en cardiaal risico, maar vermelden eveneens dat dit verband nog onzeker is.

4.1.1.2. Wat zeggen de studies?

De zoekstrategie van de bibliografiegroep concentreerde zich op eindpunten die te maken hadden met algemene cardiovasculaire- en hartaandoeningen. Echter, zoals gezegd in de kritische reflecties van de literatuurgroep en het leescomité, heeft calcium ook effecten op bijvoorbeeld bloeddruk, die in deze literatuurstudie niet specifiek onderzocht werden.

De resultaten van de studies over het cardiovasculair risico en calcium varieerden veel, waarbij sommige studies statistisch significant risico vonden en andere niet. De meta-analyses gaven ook geen definitief antwoord.

De bibliografiegroep analyseerde een meta-analyse van Bolland et al. (2010) die concludeerde dat er een verhoogd risico van myocardinfarct bestaat, en een van Lewis et al. (2015) die geen cardiovasculair risico vond. Beide meta-analyses werden vergeleken. Als reactie op het artikel van Bolland et al., werden er een groot aantal kritische opmerkingen gepubliceerd, met reacties van de auteurs hierop. Het artikel van Lewis et al., dat nieuwer is, heeft nog niet zo veel reactie uitgelokt.

Een overzicht van de bezwaren aangehaald tegen het artikel van Bolland, en het antwoord van de auteurs, kan gevonden worden in een artikel van Reid en Bolland (Reid 2011).

De belangrijkste opmerkingen op het artikel van Bolland et al., met het antwoord van de auteursgroep, zijn de volgende:

Kritische bemerking	Antwoord van auteursgroep
Cardiovasculaire events waren niet het primaire eindpunt van de studies	De gegevens voor deze uitkomsten zijn inderdaad niet op een gestandaardiseerde manier verzameld. Echter, de grootte van het verhoogd risico op MI was consistent tussen trials en de waarschijnlijkheid van differentiële misclassificatie of verkeerd rapporteren is klein, aangezien de geselecteerde trials geblindeerd en placebo-gecontroleerd waren.



Ongewenste effecten zouden kunnen beperkt zijn tot subgroepen	Er was geen interactie tussen leeftijd, gender, baseline vitamine D- status of gebruikt type supplement en risico van myocardinfarct. Er is wel een interactie tussen calcium in het dieet en het risico van myocardinfarct maar niet tussen de andere eindpunten.
De verhoging van het risico op myocardinfarct wordt niet vergezeld met een verhoogde mortaliteit	10-20% van de individuen stierven door een myocardinfarct, dus de gevonden verhoging van 30% van myocardinfarct door calciumgebruik zou moeten resulteren in een verhoging van 3-6% van mortaliteit. De studie had onvoldoende power om effecten van deze grootte te detecteren.
Studies die calcium en vitamine D samen toedienden werden uitgesloten	Dit argument zou overtuigend zijn als een specifiek mechanisme zou geïdentificeerd worden waardoor vitamine D het effect van calcium zou kunnen tegenwerken, of als er gegevens uit studies zijn die een interactie suggereren.
Lagere dosissen calciumsupplement zouden voldoende kunnen zijn (inname via het dieet + supplementen zorgen voor een gemiddelde totale inname van ongeveer 1.800 mg/dag)	Evidentie van klinische studies en observationele gegevens suggereren dat de effecten van enkel calcium op het skelet klein zijn; een bewijs van voordeel is alleen aangetoond in studies die dosissen gebruiken zoals deze in de meta-analyse.

Een andere belangrijke opmerking is dat het artikel van Lewis et al. (2015) alleen gegevens van vrouwen analyseerde, en, als een studie een gemengde populatie omvatte, enkel de gegevens over vrouwen includeerde in de meta-analyse.

Het artikel van Lewis et al. (2015) bekeek ook andere eindpunten dan deze van Bolland et al. (2010).

Een laatste opmerking is dat de twee meta-analyses zowel studies met calcium alleen als calcium en vitamine D als interventie poolden.

Er werd één punt werd van alle GRADE-evaluaties afgetrokken, aangezien de resultaten telkens van post-hoc analyses afkomstig zijn.

Comparison: Calcium with or without vitamin D versus no calcium
Bibliography: Bolland 2010 and Lewis 2015

De bibliografiegroep evalueerde het effect van calciumsupplementen met of zonder vitamine D op cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit, en vergeleek twee meta-analyses met verschillende conclusies. Er moeten enkele belangrijke opmerkingen worden gemaakt:

Beide meta-analyses gebruikten studies die patiënten onder HRT hebben geïncludeerd. Oestrogeen wordt een protectief cardiovasculair effect toegeschreven, maar dit blijft een punt van discussie (Boardman 2015, Valdiviezo 2013). Dit is vooral belangrijk voor de analyses van Lewis et al., waarin de resultaten van de WHI trial geïncludeerd zijn, die patiënten onder HRT insloot. Aangezien het zo'n grote trial is, en een groot aantal patiënten in de analyse van deze trial afkomstig is, maakt dit het moeilijk om tot een duidelijke conclusie te komen voor wat betreft het cardiovasculair risico van calcium.

Verschillen tussen de ingesloten populatie, inclusie- en exclusiecriteria zijn een wederkerend probleem in dit literatuuroverzicht van calcium- en vitamine D-interventies. Sommige van de studies gebruikt door Bolland zijn echter zeer gelijkaardig qua leeftijd, gender en populatiekarakteristieken.



De literatuurgroep meent dat een nieuwe analyse zonder de studies met afwijkende karakteristieken (enkel mannen, populatie onder HRT) verdere informatie zou kunnen geven over het cardiovasculaire risico bij een beter gedefinieerde populatie.

Ook is het jammer dat geen enkele analyse interventies met alleen calcium heeft bestudeerd, gescheiden van calcium- en vitamine D-interventies.

In het algemeen zijn nieuwe studies over calcium met cardiovasculaire eindpunten en mortaliteit als primaire uitkomst hard nodig. De huidige onderzoeken laten enkel toe conclusies te formuleren met lage of zeer lage niveaus van evidentie.

Samenvatting:

Het is onduidelijk of behandeling met calcium met of zonder vitamine D, vergeleken met geen calcium, het risico van myocardinfarct significant verhoogt.

Quality of evidence for a heightened risk: VERY LOW to LOW

Behandeling met calcium met of zonder vitamine D, vergeleken met geen calcium, verhoogt het risico van een beroerte niet significant.

Quality of evidence: LOW

Behandeling met calcium met of zonder vitamine D, vergeleken met geen calcium, verhoogt het risico van het samengesteld eindpunt myocardinfarct, beroerte of plotse dood niet significant.

Quality of evidence: LOW

Behandeling met calcium met of zonder vitamine D, vergeleken met geen calcium, vermindert het risico op sterfte niet significant.

Quality of evidence: VERY LOW to LOW

Behandeling met calcium met of zonder vitamine D, vergeleken met geen calcium, verhoogt het risico op coronair lijden niet significant.

Quality of evidence: LOW

4.1.2. Wat zeggen de deskundigen? (Kaufman 2015, Bouillon 2015a)

4.1.2.1. Kaufman

4.1.2.1.1. Inleiding

Aansluitend op de aan de jury gestelde vraag en op de literatuurstudie, die enkel hierop betrekking heeft, handelt ook deze tekst in hoofdzaak over de cardiovasculaire veiligheid van calciumsupplementen. Een controverse over de cardiovasculaire veiligheid van calciumsupplementen is ontstaan nadat deze in vraag werd gesteld in een rapport van Bolland et al. (2008) over een secundaire analyse van een gerandomiseerde interventiestudie met calciumsupplementen en primaire boteindpunten en in een daaropvolgende meta-analyse in 2010 door dezelfde onderzoeksgroep gepubliceerd (Bolland 2010). Een objectieve analyse van alle beschikbare evidentie lijkt hier dan ook belangrijk om een eventueel probleem, indien aanwezig, zo juist mogelijk te kaderen. Zo is het opmerkelijk dat in de vragen aan de jury, en dus ook in de literatuurstudie, geen enkel ander veiligheidsaspect van calcium- en vitamine D-supplementen aan bod komt.

Enkele preliminaire overwegingen:



- Calciumsupplementen worden dikwijls voorgeschreven aan oudere patiënten met hoge prevalentie aan comorbiditeit en gebruik van andere geneesmiddelen. Dit kan implicaties hebben voor het veilig gebruik van calciumsupplementen, die mogelijk onvoldoende kunnen worden ingeschat in klinische studies met strikte inclusie en exclusiecriteria.
- Calciumsupplementen worden frequent gebruikt in combinatie met één of andere vorm van vitamine D-supplementering in een gecombineerd preparaat en/of als afzonderlijk supplement. Ook voor een belangrijk deel van de beschikbare gecontroleerde studies is er sprake van een gecombineerde toediening van calcium en vitamine D. Het zou verkeerd zijn om de gegevens van deze studies, die nauwer aansluiten bij de hedendaagse klinische praktijk, niet in overweging te nemen bij de evaluatie van de cardiovasculaire veiligheid van calciumsupplementen.
- Calciumsupplementen worden toegediend in associatie met geneesmiddelen gebruikt bij osteoporose. Hier is men geconfronteerd met een paradox. Inderdaad is enerzijds dit gebruik van calciumsupplementen allicht zeker aan te bevelen aangezien geen enkele farmacologische behandeling van osteoporose is gevalideerd zonder associatie van calcium of calcium- en vitamine D-supplementen als inherent onderdeel van het therapieschema. Voor het nut van deze geneesmiddelen zonder geassocieerd calcium bestaat vrijwel geen formele evidentie. Anderzijds is in alle belangrijke trials met deze geneesmiddelen dezelfde calcium- en vitamine D-supplementen toegediend aan de placebo-controlegroep zodat we voor deze frequente klinische toepassingen geen gecontroleerde informatie hebben over eventuele ongewenste effecten van de calciumsupplementen.

4.1.2.1.2. Evidentie wijzend op een mogelijk verhoogd cardiovasculair risico geassocieerd met het gebruik van calciumsupplementen

Observationele studies

In een observationele studie in de Heidelberg cohorte van de European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition studie (EPIC-Heidelberg), hebben Li et al. (2012) de associatie geanalyseerd van de calciuminname in het dieet en het gebruik van calciumsupplementen met het risico voor myocardinfarct (MI) en cerebrovasculaire accidenten (CVA) en met de globale cardiovasculaire mortaliteit. De deelnemers (n=23.980; 35-64 jaar) waren bij inclusie vrij van ernstige cardiovasculaire antecedenten (personen met voorgeschiedenis van MI, CVA of 'transient ischemic attack' (TIA) waren uitgesloten) en werden gevolgd tijdens een gemiddelde duur van 11 jaar. De auteurs rapporteren dat de inname van calcium in de voeding, gecorrigeerd voor totale calorie-inname niet significant was geassocieerd met de beschouwde cardiovasculaire eindpunten (resultaten voor niet gecorrigeerde inname van calcium worden niet getoond). Na correctie voor covariaten, hadden de gebruikers van calciumsupplementen (inclusief als combinatie met andere bestanddelen) een verhoogd risico voor MI [HR 1,86 (95% BI: 1,17-2,96)]; er was geen verhoogd risico voor cardiovasculaire oorzaken van overlijden [HR 1,02 (0,51-2,00)] en geen verhoogd risico voor CVA [HR 1,05 (0,55-1,99)]. Behalve de beperkingen inherent aan observationele studies (residuele en/of niet gedetecteerde confounding), heeft deze studie belangrijke andere beperkingen: bijna één studiepersoon op twee (44,5%) met inname van supplementen kon niet specificeren of de gebruikte supplementen calcium bevatten; uiteindelijk werden slechts 3,6% van de cohorte (n=851) geïdentificeerd als gebruikers van calciumsupplementen en er is geen analyse naar dosis; uiteindelijk berust de associatie op 20 gevallen van MI bij de gebruikers van calcium supplementen.

In een grote observationele cohortstudie, de 'Swedish Mammography Cohort', met 61.433 vrouwen gevolgd voor een mediaan van 19 jaar (Michaëlsson 2013) was er geen lineair verband tussen de totale calciuminname en mortaliteit, met hogere globale mortaliteit en mortaliteit als gevolg van ischemische hartziekte bij calciuminname lager dan 600 mg en hoger dan 1.400 mg: multivariaat gecorrigeerde HR bij inname > 1.400 mg calcium 1,40 (1,17-1,67) voor globale mortaliteit en 2,14 (1,48-3,09) voor overlijden door ischemische hartziekte. Er was geen associatie van hogere



calciuminname met overlijden door CVA [HR 0,73 (0,33-1,65)]. Er was geen associatie tussen gebruik van calciumsupplementen en mortaliteit.

Gerandomiseerde studie

Er zijn geen gerandomiseerde studies met toediening van calcium (of calcium en vitamine D) als interventie en met 'harde' klinische cardiovasculaire eindpunten als primair evaluatiecriterium.

Bolland et al. (2008) rapporteren een secundaire analyse van een gerandomiseerde studie van 5 jaar bij gezonde oudere vrouwen (gemiddelde leeftijd 74 jaar; gemiddelde calcium in de voeding 850 mg/dag; serum 25(OH)D > 25 nmol/L) over het effect van 1.000 mg elementair calcium onder de vorm van citraat (verdeeld in 2 tabletten van 200 mg voor het ontbijt en 3 tabletten van 200 mg 's avonds) vergeleken met placebo (n=732 versus 739) op de botmineraal dichtheid en de fractuurincidentie (Reid 2006). Zij analyseren het effect van de calciumsupplementen op de incidentie van een reeks cardiovasculaire eindpunten zoals gerapporteerd door de patiënt zelf of een familielid: angina; MI; andere thoracale pijn; TIA; CVA; plotse dood; samengesteld criterium met angina, thoracale pijn, MI of plotse dood; een samengesteld criterium met MI, CVA en plotse dood; en overlijden. In verdere analyses worden enkel geverifieerde gevallen beschouwd en de door patiënten en familieleden gerapporteerde gevallen aangevuld met gegevens uit een nationale gegevensbank van hospitaalopnames (Nieuw Zeeland).

De resultaten tonen een significant verschil ten nadelen van calciumsupplementen voor de incidentie van MI [RR 2,24 (95% BI: 1,20-4,17)] en het samengesteld criterium MI, CVA en plotse dood [RR 1,66 (1,16-2,40)]; voor geverifieerde gevallen waren de verschillen randsignificant (respectievelijk p=0,047 en p=0,076); de significanties waren ook geattenuëerd met de bijkomende gegevens uit de hospitalisatie gegevensbank. Er was geen significant verschil voor overlijden of verschillende andere eindpunten (zie tabel hieronder). De behandeling ging gepaard met een verhoging van de ratio HDL-Cholesterol over LDL-cholesterol.

Tabel 19: Mogelijke cardiovasculaire voorvallen die zelf werden gerapporteerd door gezonde postmenopauzale vrouwen die werden toegewezen aan calciumsupplementatie of aan placebo, of die werden gerapporteerd door familieleden. Waarden zijn het aantal vrouwen (aantal voorvallen) tenzij anders vermeld

Vasculair voorval	Calciumgroep (n=732)	Placebogroep (n=739)	P waarde*	Relatief risico (95% BI)
Angina	50 (88)	71 (99)	0,058	0,71 (0,50 – 1,01)
Myocardinfarct	31 (45)	14 (19)	0,0099	2,24 (1,20 – 4,17)
Andere pijn op de borst	16 (18)	15 (16)	0,86	1,08 (0,54 – 2,16)
Transient ischaemic attack	33 (42)	21 (27)	0,10	1,59 (0,93 – 2,72)
Beroerte	40 (52)	28 (34)	0,14	1,44 (0,90 – 2,31)
Plots overlijden	4	1	0,22	4,04 (0,45 – 36,0)
Angina, pijn op de borst, myocardinfarct, of plots overlijden	87 (155)	93 (135)	0,68	0,94 (0,72 – 1,24)
Myocardinfarct, beroerte of plots overlijden	69 (101)	42 (54)	0,0075	1,66 (1,15 – 2,40)
Overlijden	34	29	0,52	1,18 (0,73 – 1,92)

* Verschillen tussen groepen in aantal vrouwen met gerapporteerde voorvallen, gebaseerd op de Fisher exact test.

Beperkingen van deze studie zijn het feit dat het gaat om een post-hoc analyse hoofdzakelijk



gesteund op zelfrapportering en dat er geen prospectief gestructureerde registratie was van de incidentie cardiovasculaire aandoeningen; voorts was er een substantiële drop-out in de loop van de studie.

Een meta-analyse

Bolland et al. (2010) hebben een meta-analyse gepubliceerd van gerandomiseerde studies over het risico van cardiovasculaire aandoeningen (MI; CVA; samengesteld eindpunt met MI, CVA of plotse dood; en overlijden) bij gebruik van calciumsupplementen (risico voor calcium zonder vitamine D) in vergelijking met placebo. Geïnccludeerd zijn gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies, met calciumsupplementen > 500 mg, met > 100 deelnemers, met > 1 jaar duur van de studie, en met vrouwen en mannen met gemiddelde leeftijd > 40 jaar. Geen enkel van de beschouwde studies had primaire cardiovasculaire eindpunten (in de regel skeletgerelateerde eindpunten).

Analyse op patiëntniveau (= individuele patiëntgegevens) was mogelijk voor 5 gerandomiseerde studies: n = 8.151 patiënten (waarvan 4.097 in de calciumgroepen) met mediane opvolging van 3,6 jaar. In de calciumgroepen waren er 143 personen met een MI en 111 personen in de placebogroepen: HR 1,31 (95% BI: 1,02-1,61); p=0,035. Het risico was niet significant verhoogd voor CVA [HR 1,20 (0,96-1,50); p=0,11], voor het samengesteld eindpunt MI, CVA of plotse dood [HR 1,18 (1,00-1,39); p=0,057], en overlijden [HR 1,09 (0,96-1,23); p=0,18] (zie ook figuur 1 hieronder). Vooraf gespecificeerde analyse voor subgroepen toonde een significant interactie (p>0,01) met calciumgehalte van het dieet voor risico van MI, maar niet voor de andere eindpunten: het risico op MI was verhoogd in de patiënten met calciuminname boven de mediaan van 805 mg bij randomisatie [HR 1,85 (1,28-2,67)] en niet verhoogd voor de patiënten met calcium in het dieet onder de mediaan [HR 0,98 (0,6-1,38)]. Er waren geen significante interacties voor leeftijd, geslacht of vitamine D status.

Figuur 1

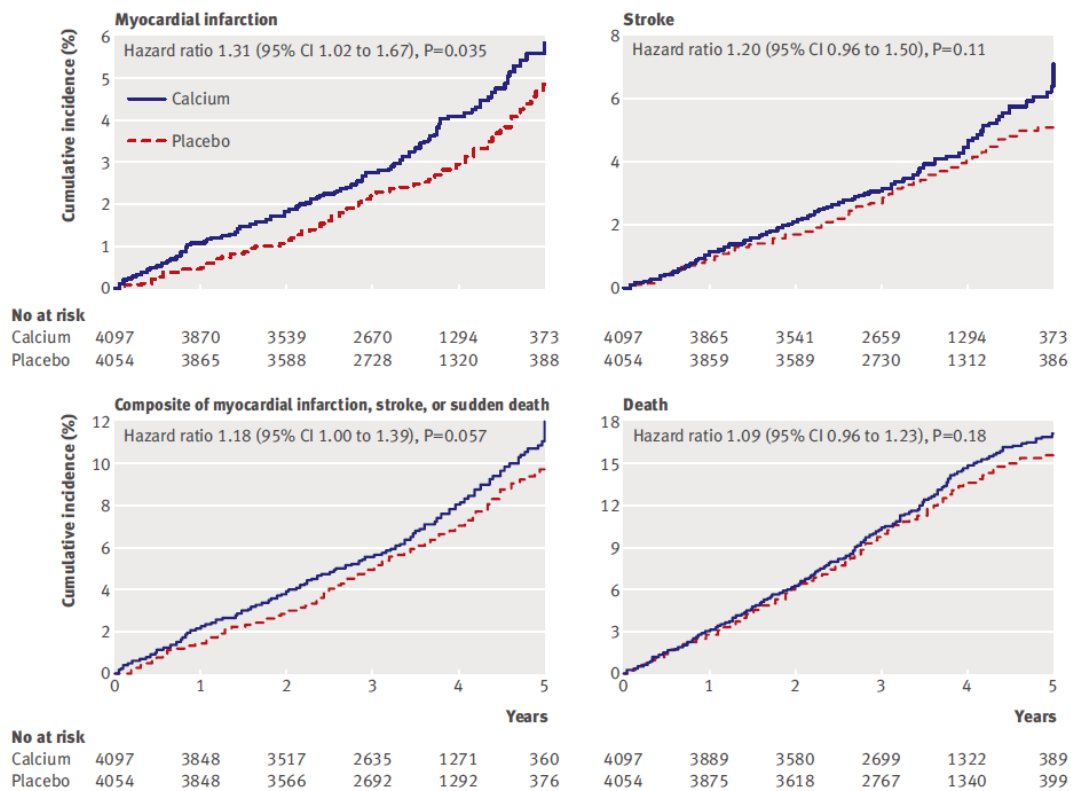


Fig 2 | Cumulative incidence of myocardial infarction, stroke, composite of myocardial infarction, stroke, or sudden death, and death by treatment allocation in five studies that contributed patient level data



De analyse van data op studieniveau (niet op niveau van individuele patiënten) includeerde 11 gerandomiseerde studies: $n = 11.921$ (waarvan 5.805 in de calciumgroepen) met mediane opvolging van 4,0 jaar. De resultaten waren gelijklopend met de analyse op patiëntniveau: er waren 166 personen met MI in de calciumgroepen en 130 in de placebogroepen [RR 1,27 (1,01-1,59); $p=0,38$]; er was geen verhoogd risico voor CVA [RR 1,12 (0,92-1,36); $p=0,25$], voor het samengesteld eindpunt MI, CVA of plotse dood [RR 1,12 (0,97-1,30); $p=0,13$], en overlijden [RR 1,07 (0,95-1,19); $p=0,26$].

Bij deze meta-analyse kunnen volgende kanttekeningen worden gemaakt. Significant verhoogd risico werd gevonden enkel voor MI en niet voor andere cardiovasculaire eindpunten, en niet voor overlijdens. Voorts leek dit verhoogd risico voor MI bij inname van calciumsupplementen beperkt tot patiënten met voorafgaand een hoge calciuminname in het dieet. Deze analyse beschouwde enkel het effect van calcium supplementen met uitsluiting van studies die het effect hebben nagegaan van de combinatie calcium met vitamine D terwijl deze combinatie ruim wordt toegepast in de dagelijkse klinische praktijk. De patiënten geïncludeerd in de beschouwde studies waren voor 83% vrouwen en het aantal mannen is allicht te laag om voor mannen besluiten te trekken. Deze meta-analyse heeft enkele belangrijke beperkingen. Eerst en vooral waren voor geen enkele van de beschouwde studies cardiovasculaire aandoeningen primaire evaluatiecriteria. Voor geen van deze studies was er een prospectieve gestructureerde registratie van cardiovasculaire aandoeningen en voor slechts 2 studies was er een post-hoc blinde toewijzing van casussen. Ook te vermelden is dat in de analyse op patiëntniveau twee derden van de gevallen van MI (162 op 254) worden bijgedragen door één enkele studie (de RECORD studie); voor de ruimere analyse op studieniveau draagt deze studie bij voor 55% van de gevallen van MI (162 op 296). De analyse is ook bekritiseerd omdat bij de statistiek aantal MI en niet aantal patiënten met MI werden beschouwd, hoewel het statistisch model gedeeltelijk hiermee rekening hield; er is geen correctie toegepast voor uitvoeren van multipale statistische testen.

Een heranalyse van een gerandomiseerde studie

In een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie van de Woman's Health Initiative (WHI) werden 36.282 postmenopauzale vrouwen (50-79 jaar), waarvan de helft postmenopauzale hormonale substitutie gebruikten, gerandomiseerd tot toediening tweemaal daags van 500 mg calcium en 200 eenheden vitamine D (dagdosis 1.000 mg calcium en 400 eenheden vitamine D) of placebo. Deze studie was primair een fractuurstudie met studieduur van 7 jaar en includeerde vrouwen in algemeen goede gezondheid met gemiddelde leeftijd van 62,4 jaar (63% > 60 jaar; 17,5% > 70 jaar) (Jackson 2006). In een analyse van cardiovasculaire aandoeningen, die geprespecificeerde secundaire evaluatiecriteria waren in deze studie, werd gedurende de 7 jaar observatie een MI of overlijden als gevolg van coronaire hartziekte bevestigd bij 499 vrouwen ingedeeld in de calcium/vitamine D-arm en bij 475 vrouwen in de placebo-arm [HR 1,04 (0,92-1,18)], en CVA werd bevestigd bij 362 vrouwen in de calcium/vitamine D-groep en bij 377 in de placebogroep [HR 0,95 (0,82-1,10)] (Hsia 2007). Bij analyse van subgroepen hadden vrouwen met hogere calciuminname (dieet en supplementen) bij inclusie geen verhoogd risico voor coronaire ziekten ($p=0,9$ voor interactie) of voor CVA ($p=0,18$ voor interactie) wanneer ze ingedeeld werden in de calcium/vitamine D-groep.

Deze WHI-studie van Hsia et al. (2007), waarbij dus geen aanwijzingen zijn voor verhoogd of verminderd cardiovasculair risico door gebruik van calcium- en vitamine D-supplementen, is het onderwerp geweest van een heranalyse gepubliceerd door Bolland et al. (2011) waarbij de auteurs het effect in de WHI-studie nagaan van het gebruik op tijdstip van randomisatie van (toegelaten) 'persoonlijke' calciumsupplementen door de in de studie opgenomen vrouwen. Voor 16.718 (46%) die geen 'persoonlijke' supplementen gebruikten (gemiddeld calcium in de voeding rond 800 mg/dag) berekenen ze een verhoogd risico voor cardiovasculaire aandoeningen bij de vrouwen ingedeeld in de calcium/vitamine D-groep met HR gaande van 1,13 tot 1,22 ($p=0,05$ voor klinisch MI



en $p=0,04$ voor klinisch MI of revascularisatie en $p=0,05$ voor klinisch MI of CVA; niet significant ($p>0,05$) voor de criteria: totaal MI; revascularisatie, CA, totaal MI of overlijden door coronaire aandoening; en voor totaal MI of overlijden door coronaire ziekte of revascularisatie. Voor de 19.664 vrouwen die wel 'persoonlijke' supplementen gebruikten bij inclusie (gemiddeld calcium in de voeding rond 820 mg), vonden ze geen verhoogd cardiovasculair risico bij inclusie in de calcium/vitamine D-arm met HR gaande van 0,88 tot 1,08. In dezelfde publicatie rapporteren Bolland et al. (2011) een update van hun vroegere meta-analyse waarbij voor de WHI-studie enkel de gegevens worden opgenomen van de vrouwen die bij inclusie geen supplementen gebruikten (dus de groep waarvoor zij een verhoogd cardiovasculair risico hebben gevonden). Zij rapporteren hierbij een verhoogd risico voor MI en voor het samengesteld eindpunt MI of CVA.

Bij deze heranalyse van Bolland et al. (2011) kunnen een aantal kanttekeningen worden gemaakt (Abrahamsen en Sahota 2011). Mogelijk verhoogt het gebruik van calcium en vitamine D het cardiovasculair risico, maar op methodologisch vlak is het zo dat de gebruikers van 'persoonlijke' supplementen uit de analyse zijn verwijderd na en niet voor randomisatie, zodat er geen garantie is van evenwichtige groepen en het hier strikt genomen niet meer gaat om een analyse van een gerandomiseerde studie. Verder is het opmerkelijk dat volgens deze analyse randomisatie in de calcium/vitamine D-groep een toegenomen cardiovasculair risico zich niet vertaalde in enig negatief effect op de totale mortaliteit bij deze vrouwen zonder 'persoonlijke' supplementen [HR 0,99 (0,86-1,14); $p=0,9$] terwijl bij vrouwen met gebruik van 'persoonlijke' supplementen bij inclusie de randomisatie in de calcium/vitamine D groep zelfs resulteerde in een significant verlaagde mortaliteit [HR 0,84 (0,73-0,97); $p=0,01$]. Dus deze analyse lijkt te suggereren dat toevoegen van calcium/vitamine D supplementen bovenop voorafbestaand gebruik van supplementen levens spaart terwijl nieuwe gebruikers van supplementen MI krijgen. Met hun analyse identificeren de auteurs een groep vrouwen zonder voorafgaand gebruik van supplementen, die een verhoogd risico hebben voor MI wanneer ze ingedeeld worden in een studiegroep behandeld met calcium/vitamine D, terwijl in hun vorige meta-analyse (Bolland et al. 2010) een verhoogd risico voor MI geassocieerd met calciumgebruik enkel werd gezien bij de patiënten met hogere calciuminname in de voeding. In de huidige heranalyse leek er eerder een dichotoom effect te zijn van gebruik van 'persoonlijke' supplementen op het daaropvolgend cardiovasculair risico zonder consistent gradient voor dosering van deze 'persoonlijke' supplementen. Voor wat de update van de meta-analyse betreft, kan men zich de vraag stellen in hoeverre de selectieve inclusie enkel van een subgroep van de WHI-studie geen mogelijke bias inhoudt.

Commentaar op de globale evidentie voor verhoogd cardiovasculair risico

- Vrijwel alle evidentie wijzend op een toegenomen cardiovasculair risico verbonden aan het gebruik van calciumsupplementen wordt gerapporteerd door eenzelfde onderzoeksgroep en berust op een secundaire analyse van een gerandomiseerde botstudie van deze groep, een meta-analyse van deze groep, en een heranalyse van een grote studie van de WHI. Zoals besproken zijn er bij deze 3 elementen van de aangebrachte evidentie nogal wat kanttekeningen te maken.
- In elk geval bevat de gebrachte evidentie enkel suggestie voor een verhoogd risico van MI geassocieerd met gebruik van calciumsupplementen en geen consistente aanwijzingen voor verhoogd risico voor andere cardiovasculaire eindpunten. In het bijzonder is er geen evidentie voor een verhoogde mortaliteit.
- De evidentie geleverd door Bolland et al. heeft in essentie enkel betrekking tot supplementen calcium zonder vitamine D-supplementen.
- Hoewel de meta-analyse van Bolland et al. (2010) ook een deel mannen includeerde, was de contributie van mannen te beperkt om betrouwbare conclusies te kunnen maken met betrekking tot mannen. Dit geldt ook voor het statement van de auteurs dat er geen interactie was met geslacht, aangezien hiervoor vermoedelijk slechts een zeer lage statistische 'power' bestond.



4.1.2.1.3. Evidentie pleitend voor cardiovasculaire veiligheid van calcium (+ vitamine D) supplementen

Observationele studies

De Nurse's Health Study (NHS) is een prospectieve studiecohorte met 74.245 vrouwen, vrij van kanker en cardiovasculaire ziekten bij inclusie, opgevolgd gedurende 24 jaar (1984 – 2008). In deze cohorte analyseren Paik et al. (2014) de onafhankelijke associatie van gebruik van calciumsupplementen (gebruik werd om de 4 jaar nagegaan) met de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen geverifieerd aan de hand van nazicht van de medische dossiers. Tijdens de 24 jaar observatie waren er 4.565 gevallen van cardiovasculaire aandoeningen (2.709 coronaire hartziekten en 1.856 CVA). Bij inclusie hadden de gebruiksters van calciumsupplementen een hoger niveau van fysieke activiteit, waren minder frequent rooksters en gebruikten minder trans-vetten. In een multivariaat analyse met correctie voor leeftijd, BMI, calciumgehalte in het dieet, gebruik van vitamine D, en andere cardiovasculaire risicofactoren, was het relatief risico voor cardiovasculaire aandoening bij vrouwen die supplementen van > 1000 mg calcium gebruikten significant lager voor coronaire hartziekten [RR 0,71 (0,61-0,83); p voor trend <0,001] en niet verschillend voor CVA [RR 1,03 (0,87-1,21); p voor trend=0,61] (zie onderstaande tabel 20). De relatieve risico's waren gelijkaardig wanneer de analyse beperkt werd tot niet-rooksters, vrouwen zonder arteriële hypertensie of vrouwen met regelmatig klinisch onderzoek. Deze studie heeft de beperkingen inherent aan een observationele studie; sterktes zijn het zeer groot aantal deelnemers, de langdurige opvolging, de verificatie van de gevallen op basis van medisch dossier.

Tabel 20: Leeftijdsafhankelijke en multivariate relatieve risico's voor cardiovasculaire ziekten (CVZ) volgens innamecategorie van calciumsupplement^a

	Geen	1-100 mg/dag	101-500 mg/dag	501-1.000 mg/dag	>1.000 mg/dag	P voor tendens
<i>Totaal CVZ</i>						
Gevallen van CVZ (n)	1.863	211	1.151	806	514	
Personenjaren (n)	684.044	64.174	429.584	310.161	192.931	
Leeftijdsafhankelijk relatief risico (95% BI)	1,00	0,92 (0,80 – 1,06)	0,80 (0,74 – 0,86)	0,71 (0,65 – 0,78)	0,69 (0,62 – 0,76)	<0,0001
Multivariaat relatief risico (95% BI)	1,00	0,97 (0,84 – 1,12)	0,88 (0,81 – 0,95)	0,83 (0,76 – 0,92)	0,82 (0,74 – 0,92)	0,0008
<i>Totaal ischemische hartziekte</i>						
Gevallen van ischemische hartziekte (n)	1.173	128	684	463	261	
Personenjaren (n)	682.662	63.985	428.626	309.461	192.417	
Leeftijdsafhankelijk relatief risico (95% BI)	1,00	0,90 (0,75 – 1,09)	0,77 (0,70 – 0,84)	0,66 (0,59 – 0,74)	0,56 (0,49 – 0,64)	<0,0001
Multivariaat relatief risico (95% BI)	1,00	0,97 (0,80 – 1,16)	0,86 (0,78 – 0,95)	0,81 (0,72 – 0,91)	0,71 (0,61 – 0,83)	<0,0001
<i>Totaal beroerte</i>						
Gevallen van totaal beroerte (n)	710	83	467	343	253	
Personenjaren (n)	684.304	64.159	429.622	310.154	192.873	
Leeftijdsafhankelijk relatief risico (95% BI)	1,00	0,94 (0,75 – 1,19)	0,86 (0,77 – 0,97)	0,80 (0,70 – 0,91)	0,89 (0,77 – 1,04)	0,007
Multivariaat relatief risico (95% BI)	1,00	0,98 (0,78 – 1,24)	0,93 (0,82 – 1,05)	0,90 (0,78 – 1,05)	1,03 (0,87 – 1,21)	0,61

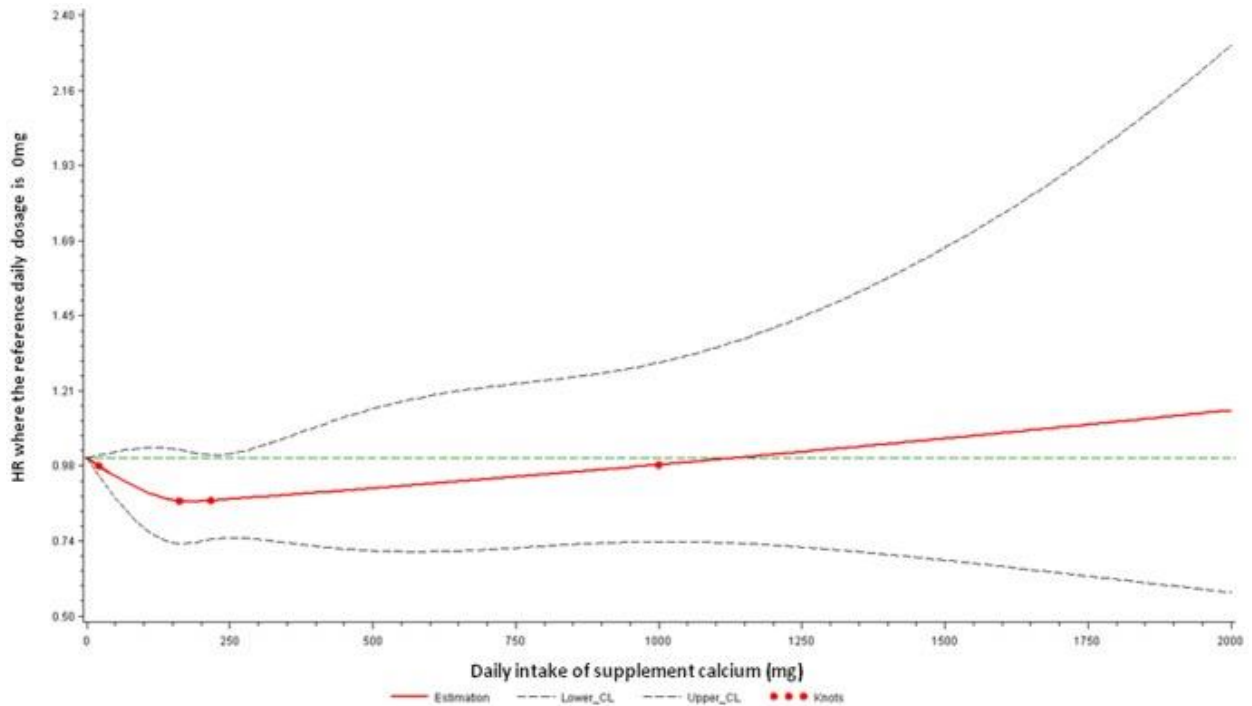
^a Gebruik van calciumsupplement werd bijgewerkt doorheen de analyseperiode (1984-2008). Relatieve risico's zijn voor het risico op CVZ, ischemische hartziekte, of beroerte vergeleken met de groep die geen calciumsupplementen nam.

^b Het multivariaat model omvat: calciuminname door voeding, totale inname vitamine D, inname vitamine E, inname magnesium, gebruik multivitaminen, BMI, familiale voorgeschiedenis van hartziekte, rookstatus, alcoholconsumptie, postmenopauzaal gebruik van hormonen, lichaamsbeweging, ras, gebruik van aspirine, voorgeschiedenis van hypertensie, diabetes, of hoog cholesterol, glykemische last, opname trans-vetzuren, verhouding meervoudig onverzadigde vetzuren/verzadigd vet, inname vezels, totale energie-opname, recent lichamelijke onderzoek, en recent mammogram



Mortaliteitgegevens (overlijdenscertificaten) voor de US 'third National Health and Nutrition Examination Survey' (NHANES III) hebben geen associatie getoond van gebruik van calciumsupplementen met cardiovasculaire mortaliteit: zie onderstaande figuur 2 (Van Hemelrijck 2013). Deze studie heeft de beperkingen inherent aan een observationele studie en de analyse heeft enkel betrekking op associatie met fatale cardiovasculaire aandoeningen.

Figuur 2: Aangepaste dosis-respons combinatie tussen inname dagelijks calciumsupplement en risico op cardiovasculair overlijden



De inname van calciumsupplement werd gecodeerd door middel van een RCS functie met vier punten die willekeurig geplaatst werden op het 0,05, 0,35, 0,65 en 0,95 percentiel. Y-as vertegenwoordigt het aangepaste hazard ratio voor cardiovasculair overlijden voor eender welke waarde van opname via calciumsupplement/voeding vergeleken met personen met een opname van 0 mg per dag. Stippellijnen zijn 95% betrouwbaarheidsintervallen. Punten worden vertegenwoordigd door stippen.

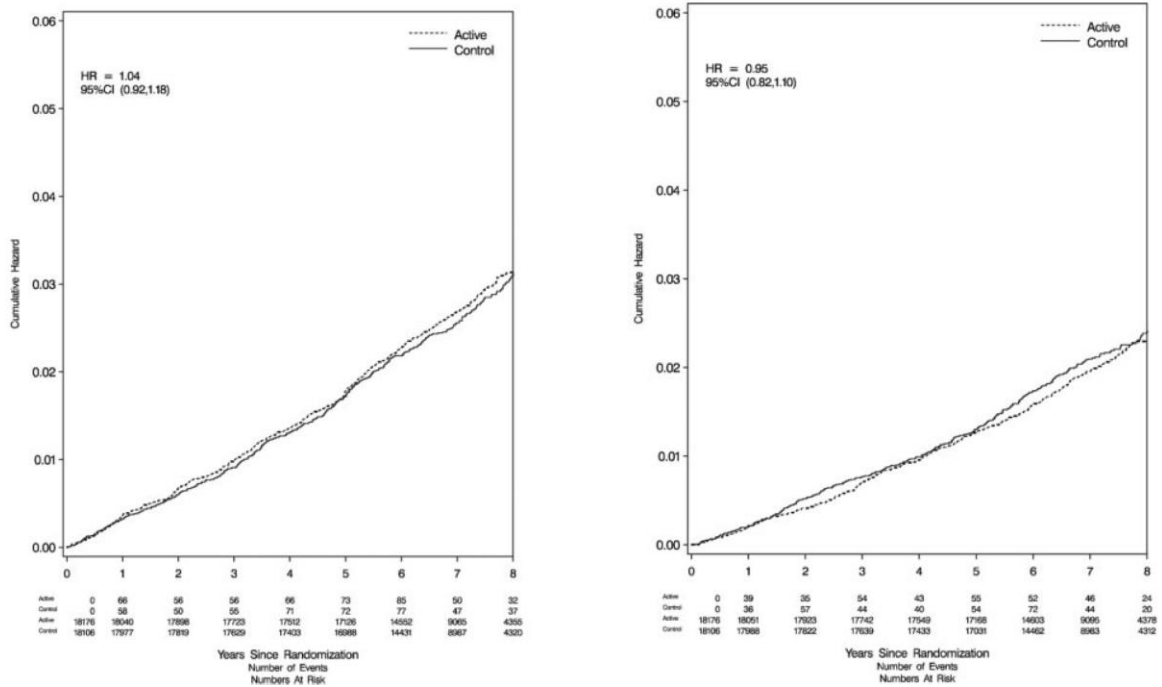
Gerandomiseerde studies

Bij de al eerder besproken gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie van de Woman's Health Initiative (WHI) (zie heranalyse door Bolland et al. 2011) werden dus 36.282 postmenopauzale vrouwen (50-79 jaar), waarvan de helft postmenopauzale hormonale substitutie gebruikten, gerandomiseerd tot toediening tweemaal daags van 500 mg calcium en 200 eenheden vitamine D (dagdosis 1.000 mg calcium en 400 eenheden vitamine D) of placebo. In de analyse van Hsia et al. (2007) van de cardiovasculaire aandoeningen, die geprespecificeerde secundaire evaluatiecriteria waren in deze studie, was er gedurende de 7 jaar observatie geen verhoogd risico voor MI of overlijden als gevolg van coronaire hartziekte in de calcium/vitamine D-arm vergeleken met de placebo-arm [HR 1,04 (0,92-1,18)] en geen verhoogd risico voor CVA [HR 0,95 (0,82-1,10)] (zie figuur 3). Bij analyse van subgroepen hadden vrouwen met hogere calciuminname (dieet en supplementen) bij inclusie geen verhoogd risico voor coronaire ziekten ($p=0,9$ voor interactie) of voor CVA ($p=0,18$ voor interactie) wanneer ze ingedeeld werden in de calcium/vitamine D-groep. Noch voor MI en overlijden als gevolg van coronaire aandoeningen, noch voor CVA was er een verhoogd risico geassocieerd met indeling in de actieve behandelingsgroep voor een reeks analyses in subgroepen. In een meer gedetailleerde analyse van de mortaliteit (LaCroix 2009) was er geen verhoogde



mortaliteit geassocieerd met het gebruik van calcium/vitamine D en dit zowel bij vrouwen jonger dan 70 jaar [HR 0,89 (0,79-1,01)] als bij vrouwen 70 jaar of ouder [HR 0,95 (0,80-1,12)].

Figuur 3: Kaplan-Meier ramingen van cumulatieve hazard ratio's voor CHZ (myocardinfarct of coronair overlijden; links) en voor beroerte (rechts). HR betekent hazard ratio.



Cauley et al. (2013) hebben bevindingen gerapporteerd voor de 7 jaar gerandomiseerd onderzoek in deze WHI-studie gevolgd door een post-studie observatie van 4,9 jaar, die 86% van de overlevende studiepersonen includeert. Voor geen enkel cardiovasculair evaluatiecriterium, waaronder coronaire hartziekten, klinisch MI, overlijden door coronaire ziekte, CVA, en globale mortaliteit, was er een verhoogd risico bij de vrouwen oorspronkelijk gerandomiseerd in de calcium/vitamine D-groep. Dit geldt voor de poststudie-periode, voor de eigenlijke studieperiode en voor de globale (7 jaar + 4,9 jaar) observatieperiode.

Twee punten i.v.m. deze WHI verdienen een kanttekening. Een deel van de studiepatiënten gebruikten ‘persoonlijke’ calcium/vitamine D-supplementen bij inclusie en waren toegelaten deze verder te gebruiken. In dit verband verwijzen we naar de al besproken heranalyse van Bolland et al. 2011 en de eveneens al besproken belangrijke beperkingen van deze heranalyse. Verder gebruikten ongeveer 50% van de studiepersonen postmenopauzale oestrogenen (of oestroprogestageen) hormonale substitutie. Er is gesuggereerd dat dit een cardiovasculair risico zou kunnen maskeren. In dit verband kan gewezen worden op het groot aantal deelnemers waarbij het aantal niet-gebruiksters van oestrogenen nog groot is in vergelijking met het aantal deelnemers aan andere gecontroleerde studies. Daarnaast moet ook worden aan herinnerd dat de WHI-studie geen cardioprotectie van hormonale substitutie heeft aangetoond met zelfs eerder een toegenomen risico voor CVA.

Lewis et al. (2011) rapporteren de resultaten van een secundaire analyse van een gerandomiseerde studie van 5 jaar, de gepubliceerde studie ‘Calcium Intake Fracture Outcome Study (CAIFOS)’ (primair fractuur eindpunt) gevolgd door een 4,5 jaar post-studie opvolging naar incidentie van overlijden door- of eerste hospitalisatie voor atherosclerotisch vaatlijden. Deze gegevens werden geëxtraheerd uit een Australische nationale gegevensbank. Vrouwen (=1.460) gerekruteerd uit de algemene bevolking met gemiddelde leeftijd van 75 jaar werden gerandomiseerd tot dagelijks 1.200 mg



calciumcarbonaat (600 mg bij ontbijt en avondeten) of placebo. De vrouwen die calciumsupplementen kregen hadden geen verhoogd risico voor hospitalisatie of overlijden als gevolg van atherosclerotisch vaatlijden tijdens de 5 jaar gerandomiseerd onderzoek [multivariaat gecorrigeerd HR 0,938 (0,690-1,275)] of tijdens de 9,5 jaar (5+4,5 jaar) observationeel onderzoek [multivariaat gecorrigeerd HR 0,919 (0,737-1,146)] (zie ook onderstaande tabel 21 en figuur 4). Beperkingen van deze studie zijn dat er ook hier een vrij substantiële ‘drop-out’ was en dat de calciumdosering aan de wat bescheiden kant is.

Tabel 21: Aantal personen (%) met minstens één atherosclerotisch vasculair ziektevoorval na 5 of 9,5 jaar op 730 deelnemers in elke behandelingsgroep

Atherosclerotisch vasculair ziektevoorval	5 jaar		9,5 jaar	
	Calcium	Placebo	Calcium	Placebo
Totaal vasculaire hospitalisatie en overlijdens	104 (14,2%)	103 (14,1%)	195 (26,7%)	200 (27,4%)
Totaal vasculaire overlijdens	18 (2,5%)	24 (3,3%)	59 (8,1%)	72 (9,9%)
Ischemische hartziekten	13 (1,8%)	9 (1,2%)	34 (4,7%)	36 (4,9%)
Hartritmestoornissen	1 (0,1%)	3 (0,4%)	10 (1,4%)	16 (2,2%)
Hartfalen	6 (0,8%)	9 (1,2%)	14 (1,9%) ^b	27 (3,7%) ^b
Cerebrovasculaire ziekte ^a	6 (0,8%)	8 (1,1%)	20 (2,7%)	22 (3,0%)
Perifere arteriële ziekte ^a	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	4 (0,5%)
Totaal vasculaire hospitalisatie	91 (12,5%)	91 (12,5%)	160 (21,9%)	169 (23,2%)
Ischemische hartziekten	50 (6,8%)	54 (7,4%)	85 (11,6%)	85 (11,6%)
Hartritmestoornissen	21 (2,9%)	16 (2,2%)	39 (5,3%)	40 (5,5%)
Hartfalen	7 (1,0%)	9 (1,2%)	22 (3,0%)	28 (3,8%)
Cerebrovasculaire ziekte ^a	30 (4,1%)	25 (3,4%)	45 (6,2%)	57 (7,8%)
Perifere arteriële ziekte ^a	10 (1,4%)	12 (1,6%)	19 (2,6%)	18 (2,5%)

^a Uitgezonderd bloeding.
^b Significant verschillend door chi-kwadraattest $p = .039$, OR = 0,503, 95% BI 0,261-0,968, $p = .040$.
Totaal voorvalcategorieën is minder dan de som van de individuele groepen omdat sommige personen meer dan een afwijking hadden.

Figuur 4

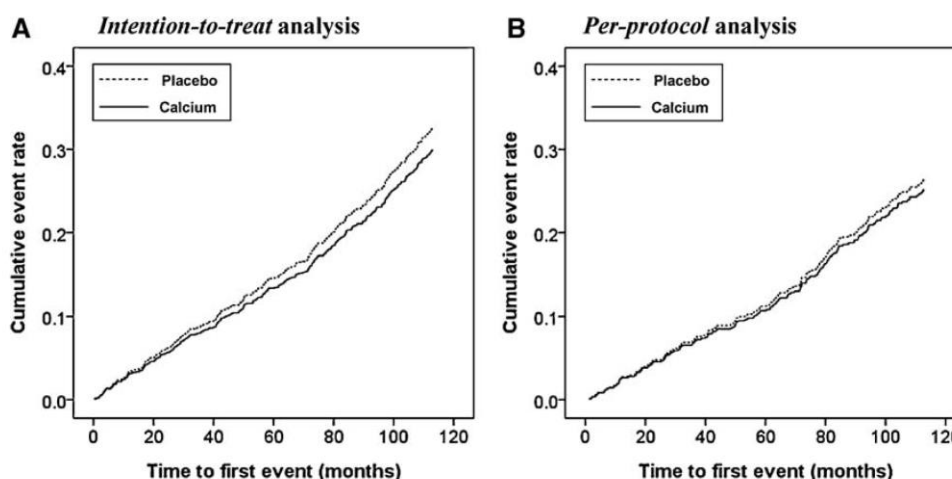


Fig. 2. Cox proportional hazards analysis for combined atherosclerotic vascular disease events (incident hospitalization or death) over 9.5 years adjusted for age, calcium intake at baseline, compliance, baseline atherosclerotic vascular disease, eGFR, diabetes, previous or current smoking, and cardiovascular medications. (A) Intention-to-treat analysis (calcium group $n = 730$; placebo $n = 730$) multivariate-adjusted HR = 0.919, 95% CI 0.737–1.146. (B) Per-protocol analysis (calcium group $n = 420$; placebo $n = 410$) multivariate-adjusted HR = 0.953, 95% CI 0.702–1.296.



Een meta-analyse

Lewis et al. (2015) publiceerden recent een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies met calcium (met of zonder vitamine D), vergeleken met placebo of geen-behandeling, over het risico voor globale (alle oorzaken) mortaliteit en voor coronaire aandoeningen (MI; angina pectoris en acuut coronair syndroom; en chronische coronaire hartziekten), zoals geïncorporeerd aan de hand van het medisch dossier of overlijdenscertificaat. Geïncorporeerd zijn gerandomiseerde, gecontroleerde studies, met calciumsupplementen van minstens 500 mg, met minstens 1 jaar duur van de studie, en met vrouwen met gemiddelde leeftijd > 50 jaar. De meta-analyse heeft enkel betrekking op vrouwen; voor studies die zowel vrouwen als mannen hebben geïncorporeerd zijn enkel de gegevens voor de vrouwen gebruikt in de meta-analyse. Geen van de beschouwde studies had primaire cardiovasculaire eindpunten (in de regel skeletgerelateerde eindpunten).

In totaal zijn 18 studies in overweging genomen, met een totaal van 63.563 deelnemers, 3.390 gevallen van coronaire hartziekte en 4.157 overlijdens. Vijf studies met 48.460 deelnemers hebben bijgedragen tot de gegevens over coronaire hartziekten. Er waren geen aanwijzingen voor een verhoogd risico met 1.720 gevallen (7,1%) in de calcium/vitamine D-groepen vergeleken met 1.670 gevallen (6,9%) in de placebogroepen [pooled RR 1,02 (0,96-1,0); p=0,51] (zie onderstaande figuur 5). Er waren 307 overlijdens (1,3%) als gevolg van coronaire aandoeningen in de calcium/vitamine D-groepen vergeleken met 297 (1,2%) in de controlegroepen [RR 1,04 (0,88-1,21); p=0,67]. Voor geen enkel secundair eindpunt was er een significant verschil tussen calcium/vitamine D en controle: MI RR 1,08 [(0,93-1,25); p=0,32]; angina pectoris RR 1,09 [(0,95-1,25); p=0,22]; chronische coronaire ziekte RR 0,92 [(0,73-1,15); p=0,46].

Figuur 5

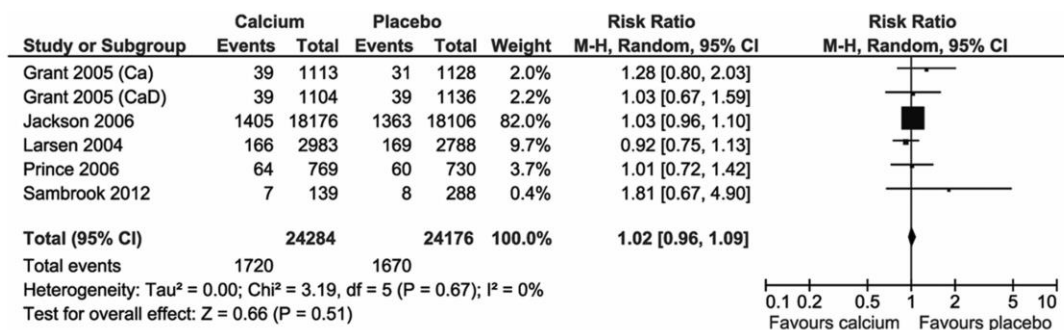


Fig. 2. Random-effects estimates of effect of calcium supplementation with or without vitamin D for the risk of coronary heart disease compared with no calcium. For Grant 2005, events were reported in those who received calcium versus placebo (Ca) and calcium plus vitamin D versus vitamin D only (CaD). M-H = Mantel-Haenszel. This method estimates the amount of between-study variation by comparing each study's result with a Mantel-Haenszel fixed-effect meta-analysis result.



Zeventien studies met 62.383 deelnemers hebben bijgedragen tot de analyse over globale mortaliteit. Er waren 2.053 overlijdens in de calcium/vitamine D-groepen (6,6%) vergeleken met 2.104 (6,7%) in de controlegroepen [RR 0,96 (0,91-1,02); p=0,18]] (zie onderstaande figuur 6).

Figuur 6

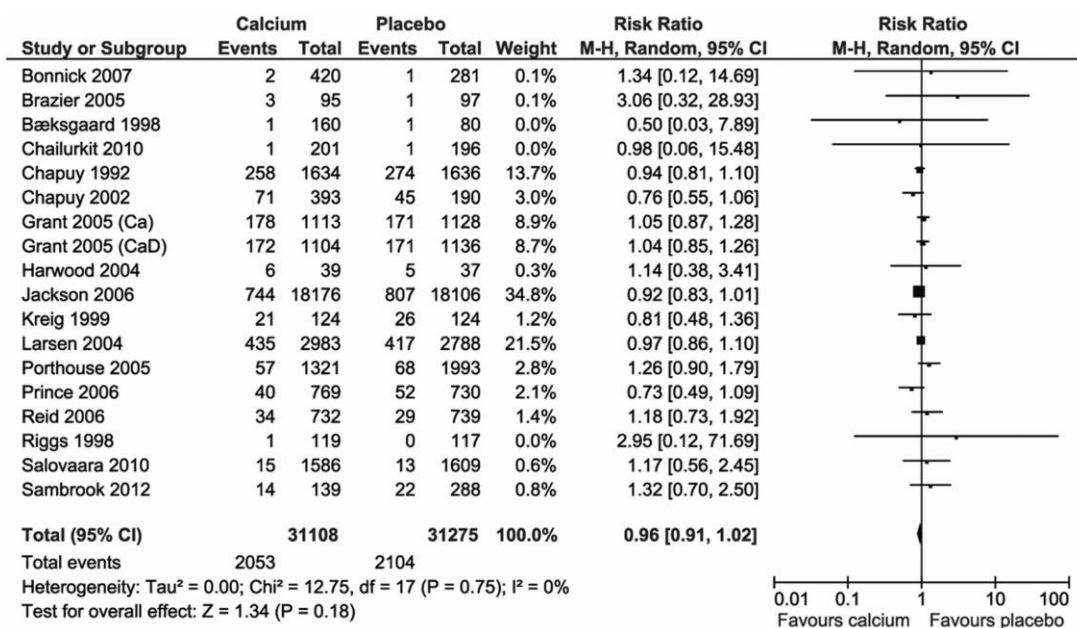


Fig. 3. Random-effects estimates of effect of calcium supplementation with or without vitamin D for the risk of all-cause mortality compared with no calcium. For Grant 2005, events were reported in those who received calcium versus placebo (Ca) and calcium plus vitamin D versus vitamin D only (CaD). M-H = Mantel-Haenszel. This method estimates the amount of between-study variation by comparing each study's result with a Mantel-Haenszel fixed-effect meta-analysis result.

Bij de meta-analyse van Lewis et al. (2015) kunnen een aantal kanttekeningen worden gemaakt. Eerst en vooral, waren ook hier voor geen van de geïncludeerde studies cardiovasculaire aandoeningen een primair eindpunt en was er in een meerderheid van studies geen prospectieve gestructureerde registratie/validatie van gevallen. In de meta-analyse zijn enkel vrouwen opgenomen en de bevindingen zijn dus niet zonder meer extrapoleerbaar op mannen. Mannen hebben een hoger risico voor cardiovasculaire aandoeningen en het is mogelijk dat het risico van calciumsupplementen verschillend is bij mannen dan bij vrouwen: zo suggereren een observationele studie (Xiao 2013) en een meta-analyse (Mao 2013) een hoger cardiovasculair risico geassocieerd met het gebruik van calciumsupplementen bij mannen. Voor studies met inclusie van vrouwen en mannen hebben de auteurs enkel de gegevens voor de vrouwen in de analyse opgenomen en niet de (in de regel beperktere) data voor de mannen. Dit kan de homogeniteit van de data ten goede komen, maar anderzijds kan in principe het verwijderen van de mannen na randomisatie de balans tussen studiegroepen in het gedrang brengen. Verder heeft de WHI-studie een sterk overwegende bijdrage in de analyse: 2.768 op 3.430 gevallen van cardiovasculaire aandoeningen; 1.551 op 4.157 overlijdens. De auteurs rapporteren in dit verband dat de resultaten in dezelfde lijn lagen (geen verhoogd cardiovasculair risico geassocieerd met calcium/vitamine D) voor post-hoc analyses met exclusie van de data van de WHI-studie of met enkel inclusie van de WHI-deelnemers die geen 'persoonlijke' supplementen gebruikten (zie ook onderstaande figuur). In subgroepanalyse is er een niet significante trend voor verhoogd risico voor MI bij supplementen van calcium zonder vitamine D (zie ook onderstaande figuur 7).



Figuur 7

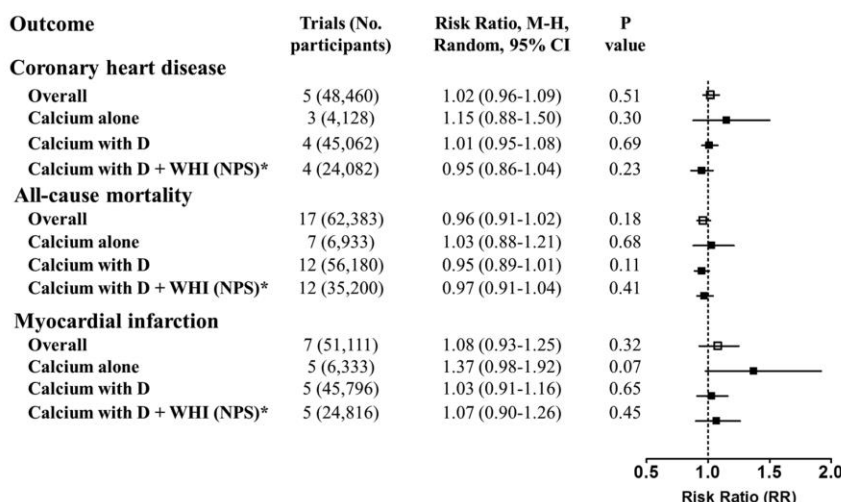


Fig. 5. Sensitivity analyses based on type of supplementation. *Post hoc subgroup analysis of the Women’s Health Initiative (WHI) in participants with no personal supplements at baseline (NPS) using the trial investigators’ internal data set.⁽²⁸⁾ M-H = Mantel-Haenszel. This method estimates the amount of between-study variation by comparing each study’s result with a Mantel-Haenszel fixed-effect meta-analysis result.

Te vermelden valt dat de publicatie van de meta-analyse van Lewis et al. (2015) scherp werd bekritiseerd door Bolland et al. (2015) waarop een vlijmscherp antwoord is gekomen van Lewis et al. (2015b).

Commentaar op de globale evidentie pleitend voor cardiovasculaire veiligheid van calcium (+vitamine D)

- Evidentie pleitend voor cardiovasculaire veiligheid heeft betrekking op vrouwen. Er zijn vrijwel geen nuttige gegevens voorhanden over mannen.
- Het grootste deel van de data heeft betrekking op de gecombineerde inname van calcium en vitamine D, met beperktere data voor calcium afzonderlijk.
- Eén element van de besproken evidentie heeft betrekking tot observationeel onderzoek. De inherente belangrijke beperkingen van observationeel onderzoek zijn goed gekend, maar het gaat o.m. om een prospectieve observationele studie van de uitzonderlijke Nurse’s Health Study met zeer groot aantal deelnemers, zeer lange observatie en degelijk prospectief geregistreerde cardiovasculaire aandoeningen.
- Verder zijn er twee degelijke gecontroleerde studies, waaronder de zeer grootschalige WHI-studie, met behoorlijk goede identificatie/registratie van cardiovasculaire aandoeningen.
- De meta-analyse van Lewis et al. (2015) heeft zoals deze van Bolland et al. (2010) enkele belangrijke beperkingen, maar ook enkele sterktes. Het includeren van studies met combinatie van calcium en vitamine D sluit veel beter aan bij de huidige klinische praktijk en aanbevelingen voor klinische toepassingen. De analyse includeert een groter aantal studies en een substantieel groter aantal patiënten dan deze van Bolland et al. (weliswaar geldt zowel voor de analyse van Lewis als deze van Bolland dat 1 studie een sterk overwegende bijdrage levert in de data). Globaal is de identificatie/validatie van de gevallen van cardiovasculaire aandoeningen meer betrouwbaar in de analyse van Lewis.



4.1.2.1.4. Evidentie met betrekking tot intermediaire evaluatiecriteria/potentiële mechanismen voor verhoogd cardiovasculair risico geassocieerd met calcium (+vitamine D)

Een mechanisme dat verantwoordelijk kan zijn voor een toegenomen cardiovasculair risico als gevolg van calciumsupplementering is heden niet overtuigend geïdentificeerd. Meerdere studies (observationeel en gerandomiseerd) hebben een gunstig effect of geen effect getoond van calciumsupplementen op het lipidenpatroon en de arteriële bloeddruk.

In 'accessorische' protocols van de WHI-studie (Manson 2010), van de CAIFOS-studie (Lewis 2014) en van de studie van Reid et al. 2006 (Wang 2010) was er geen aanwijzing dat supplementen calcium met of zonder vitamine D gepaard gaan met een toename van respectievelijk coronaire calcificaties (Manson 2010), van dikte van de intima media of atherosclerose van de carotis (Lewis 2014), of van coronaire of aorta abdominalis calcificaties (Wang 2010).

Een biologisch plausibele verklaring waarom een verhoogd risico voor MI geassocieerd zou zijn met gebruik van calciumsupplementen alleen, maar niet met gebruik van calcium met (relatief bescheiden dosissen) vitamine D, ligt niet meteen voor de hand. Een risicoverlagend effect van vitamine D specifiek voor MI is niet aangetoond.

4.1.2.1.5. Bespreking en algemene conclusies

Preliminair bedenkingen

Uit een globale analyse van de literatuur dringen zich een aantal preliminaire conclusies en bedenkingen op:

- Er zijn geen grootschalige gerandomiseerde studies met calciumsupplementen als interventie en met cardiovasculaire aandoeningen als primair evaluatiecriterium. Er moet ook worden opgemerkt dat eerder vage gemengde signalen uit observationeel onderzoek met rapporten van (meestal bescheiden) zowel gunstige als ongunstige effecten op cardiovasculaire risicofactoren geen sterke rationale vormen om dergelijke grootschalige specifieke cardiovasculaire studies op te zetten.
- De beschikbare evidentie in de literatuur laat enkel een ernstige bespreking toe van de cardiovasculaire veiligheid van calciumsupplementen bij postmenopauzale vrouwen. In het bijzonder zijn de gegevens uit gerandomiseerd onderzoek bij mannen totaal onvoldoende om een ernstige evaluatie van de cardiovasculaire veiligheid van calciumsupplementen te bespreken. Dit geldt uitdrukkelijk ook voor de meta-analyse van Bolland et al. (2010), die in belangrijke mate aan de basis ligt van de gerezen vragen over de veiligheid van calciumsupplementen en met slechts 17% mannen op een totaal reeds eerder bescheiden aantal geïncludeerde personen voor een analyse met cardiovasculaire eindpunten.
- Het grootste deel van de beschikbare evidentie heeft betrekking op behandeling met calciumsupplementen samen met vitamine D; de gegevens van gerandomiseerde studies met calcium zonder vitamine D zijn duidelijk beperkter.
- De werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen voor osteoporose is steeds bestudeerd in combinatie met calciumsupplementen (dikwijls gecombineerd met vitamine D) in vergelijking met placebo gecombineerd met dezelfde supplementen. De rol van de calcium/vitamine D-supplementen in het veiligheidsprofiel van deze farmacologische therapieën voor osteoporose is dus niet gekend. Om het duidelijk te stellen: of deze geneesmiddelen voor osteoporose even effectief zijn zonder calciumsupplementen is niet gekend en het is niet geweten of gebruik van



deze geneesmiddelen zonder calciumsupplementen veiliger of minder veilig is dan het gebruik gecombineerd met calcium/vitamine D-supplementen.

- Er is geen evidentie die toelaat om een onderscheid te maken tussen verschillende calciumzouten (carbonaat versus citraat) voor wat de veiligheid betreft. Er is ook maar beperkte informatie over dosiseffecten. Wel kan gesteld worden dat een substantieel deel van de evidentie betrekking heeft op doseringen die dezen benaderen die dikwijls worden aanbevolen bij vrouwen met osteoporose (minstens 1.000 mg elementair calcium en 400-800 eenheden vitamine D).

Zijn calcium supplementen veilig voor hart en bloedvaten?

Een analyse van de beschikbare evidentie suggereert het volgende:

- Noch de globale mortaliteit, noch de mortaliteit gerelateerd aan cardiovasculaire aandoeningen is verhoogd bij postmenopauzale vrouwen die calciumsupplementen gebruiken met of zonder vitamine D.
- Gebruik van calciumsupplementen met of zonder vitamine D gaat niet gepaard met een verhoogd risico voor cerebrovasculaire aandoeningen (CVA).
- Evidentie van gecontroleerd onderzoek suggereert niet dat calciumsupplementen (+vitamine D) het risico verhogen van vasculaire calcificaties en in het bijzonder van coronaire calcificaties of coronaire atherosclerose, of een ongunstig effect zouden hebben op bloeddruk of lipidenpatroon.
- De studies met calciumsupplementen gecombineerd met vitamine D, die talrijker zijn en substantieel meer patiënten hebben geïncludeerd dan de studies met calciumsupplementen zonder vitamine D, tonen geen verhoogd risico van myocardinfarct (MI) geassocieerd met supplementering.
- Het is onduidelijk of calciumsupplementen alleen (zonder vitamine D) het risico van myocardinfarct verhogen (zonder het risico op cardiovasculaire mortaliteit te verhogen). De evidentie hiervoor is eerder zwak maar de mogelijkheid van een verhoogd risico op MI bij gebruik van calciumsupplementen zonder vitamine D is niet met zekerheid uitgesloten. Een eventueel risico voor MI geassocieerd aan calciumsupplementen zonder vitamine D zou voornamelijk aanwezig zijn bij personen met een eerder hoge calciuminname (> 800 mg) in de voeding.
- Voor mannen is er geen betrouwbare evidentie in de één of andere zin over de cardiovasculaire veiligheid van calcium (+vitamine D).
- Het geheel van de evidentie schetst een eerder geruststellend beeld over de cardiovasculaire veiligheid van supplementen calcium met vitamine D.

Wat zijn de praktische implicaties?

- Bij indicaties waarvoor overtuigende evidentie bestaat van een klinisch significant nuttig effect van supplementering met calcium en vitamine D, is er op grond van de huidige beschikbare evidentie geen reden op het vlak van cardiovasculaire veiligheid om de toediening van deze supplementen af te raden.
- Er is enerzijds evidentie voor een grotere klinische werkzaamheid van de combinatie van calcium en vitamine D in vergelijking met de afzonderlijke componenten calcium en vitamine D. Anderzijds is er eveneens meer evidentie voor een veilig cardiovasculair profiel van de combinatie calcium met vitamine D dan voor calciumsupplementen zonder vitamine D. Het lijkt dus logisch om bij indicatie voor supplementering gebruik van de combinatie calcium met vitamine D aan te bevelen.



- Het lijkt nuttig om de calciuminname in de voeding na te gaan. Intuïtief lijkt het logisch om de dosering van supplementen te moduleren in functie van de hoeveelheid calcium in het dieet, maar er is weinig harde evidentie om dit te ondersteunen.
- Voor minder duidelijke indicaties, in het bijzonder in een preventieve context, moet de focus primair liggen bij het optimaliseren van de calciuminname in de voeding en van de vitamine D-status. Dit geldt in het bijzonder voor mannen gezien de beperktere gegevens zowel over werkzaamheid als veiligheid van supplementen.
- Associatie met geneesmiddelen bij osteoporose blijft een duidelijke indicatie voor calcium/vitamine D-supplementen. Het veiligheidsprofiel van de behandeling is dat van het geheel van het geneesmiddel samen met de supplementen. Het feit dat in alle belangrijke studies de placebogroep dezelfde supplementen kreeg als de actieve behandelingsgroep houdt een beperking in bij de evaluatie van de veiligheid van de globale behandeling.

4.1.2.1.6. Slotbemerkingen

De publicaties (en de wat militante houding) van Bolland en collega's hebben een soms hevige controverse op gang gebracht en gevoed, die soms in wanverhouding lijkt met de al bij al bescheiden evidentie. Mogelijk wordt hierdoor de aandacht ten onrechte afgeleid van andere potentiële problemen bij calciumsupplementering met meer praktische implicaties. Zonder hierop meer in detail in te gaan, is het nuttig volgende punten in herinnering te brengen:

- Calciumpreparaten (en in zekere mate ook een zeer calciumrijke voeding) kan aanleiding geven tot gastro-intestinale klachten, in het bijzonder niet zelden klachten van constipatie (nogal eens reden voor therapiestop).
- Calciumsupplementen verhogen de calciurie en hoewel de gegevens niet consistent zijn, is er vermoedelijk een lichte verhoging van het risico op urinaire lithiase: in de WHI-studie was de incidentie van urinaire lithiase tijdens de 7 jaar studieduur 0,35% in de calcium/vitamine D-groep vergeleken met 0,30% in de placebogroep [HR 1,17 (1,02-1,34)] (Jackson 2006; Wallace 2011).
- Calciumsupplementen verhogen het risico op vaatcalcificaties bij ernstige nierinsufficiëntie
- Voorzichtigheid is geboden bij situaties met verhoogd risico voor hypercalcemie (bijv. immobilisatie; nierinsufficiëntie; sarcoïdose)
- Calciumsupplementen zijn uiteraard gecontraïndiceerd bij hypercalcemie. Bepaling van nierfunctie en calcemie is aangewezen voor het opstarten van supplementering (bijv. ter uitsluiting van een primaire hyperparathyreoïdie als oorzaak van de osteoporose waarvoor de supplementen bedoeld zijn).
- Bij voorgeschiedenis van urinaire lithiase is bepaling van calcemie en 24 uur calciurie aangewezen voor opstarten van calciumsupplementen.
- Er zijn geneesmiddeleninteracties waarmee rekening moet worden gehouden. Deze interacties kunnen het risico op hypercalcemie verhogen. Dit geldt in het bijzonder voor calciumsparende diuretica, namelijk thiaziden en indapamide (gevaar voor hypercalcemie voornamelijk in combinatie met andere risicofactoren zoals verminderde nierfunctie of relatieve immobilisatie), en voor alfacalcidol en calcitriol. Andere interacties kunnen het risico op toxiciteit verhogen (bijv. met digitoxine). Nog andere interacties berusten op interferentie met de opname van andere geneesmiddelen (bijv. levothyroxine; chinolonen; tetracyclines; ijzer, bisfosfonaten).
- Hypervitaminose D als gevolg van overdreven inname van vitamine D is eerder uitzonderlijk met per os toegediend vitamine D. Aangenomen wordt dat gevaar voor toxiciteit optreedt bij dosissen boven de 4.000 E per dag (Ross 2011)



Door gebruik van multiële supplementen (al dan niet als geneesmiddel geregistreerde supplementen met wisselende hoeveelheden calcium, calcium met vitamine D en vitamine D) treedt soms onduidelijkheid op over de totaal effectief gebruikte hoeveelheden calcium en vitamine D. Hierbij is er ook nogal eens verwarring tussen hoeveelheid uitgedrukt als elementair calcium of als calciumzout. Dit is een domein waarbij de apotheker een begeleidende rol kan spelen, naast een rol ter bevordering van de therapietrouw en, belangrijk, bij het vermijden van ongewenste geneesmiddeleninteracties.

4.1.2.2. Bouillon

De meta analyses over het effect van calcium- en vitamine D-supplementen op mortaliteitsrisico tonen een licht verminderd risico aan (- 8%) maar de "confidence limits (CL)" van die meta analyses liggen meestal heel dicht bij 1 (bijv.: CL bovengrens is 0,98 of 0,99) zodat de significantie al dan niet niet wordt bereikt. De grootteorde van dit effect is voor een individu beperkt maar is wel betekenisvol wanneer dit bij een grote groep bejaarden wordt geïmplementeerd. Of hoog gedoseerde calciumsupplementen cardiovasculaire neveneffecten hebben wordt betwist en hangt af van de "auteur" van de meta analyse en van de gebruikte methodologie (combinatie of niet van eindpunten, keuze van inclusie van studies...). In de praktijk moet dus geen rekening worden gehouden met dit mogelijke, onzekere cardiovasculair risico maar uitsluitend met de neutrale of zelfs eerder positieve effecten van calcium- en vitamine D-supplementen op het globale gezondheids- en mortaliteitsrisico. Uit principe van voorzichtigheid is het evenwel wenselijk giften van meer dan 500 mg elementair calcium per keer te vermijden en dient de totale dagelijkse inname voor de meeste personen niet hoger te zijn dan ongeveer 1.500 - 2.000 mg/dag. Er zijn geen duidelijke argumenten dat een combinatie van vitamine D de mogelijke cardiovasculaire risico's van calcium zou verhogen.

4.1.3. Wat besluit de jury?

Bij indicaties voor supplementering met calcium en vitamine D, is er op grond van de huidige beschikbare evidentie geen reden op het vlak van cardiovasculaire veiligheid om de toediening van deze supplementen af te raden. *(Sterke aanbeveling)*

Uit principe van voorzichtigheid dient de totale dagelijkse inname voor de meeste vrouwen niet hoger te zijn dan ongeveer 1.400 mg elementair calcium per dag, hierbij rekening houdend met de voedingsinname van calcium (Michaelsson 2013). *(Sterke aanbeveling)*

(GRADE C (very low to low))

4.2. Vraag 13: Hoe kan de apotheker (van een open officina) de toediening van vitamine-D- en calciumsupplementen optimaal begeleiden?

4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Geen gegevens in de richtlijnen noch in de literatuurstudie.



4.2.2. Wat zegt de deskundige? (Naegels 2015)

4.2.2.1. Inleiding

Bij de behandeling van patiënten met geneesmiddelen kunnen zich een aantal problemen voordoen waardoor de therapie haar doel kan missen:

- De patiënt begrijpt de therapie niet.
- De patiënt neemt niet de correcte dosis of neemt ze op een verkeerde manier.
- De patiënt onderbreekt of stopt zijn/haar therapie
- De patiënt neemt andere medicatie waardoor er interacties tussen de geneesmiddelen ontstaan.
- De patiënt ondervindt bijwerkingen van zijn/haar geneesmiddelen.

De officina-apotheker beschikt over een aantal strategieën en werkmiddelen om deze problemen op te vangen.

4.2.2.2. Wettelijk kader

Het KB van 21 januari 2009 reguleert het functioneren van de officina-apotheker. Onderstaand citaat uit de “Gids voor de goede officinale farmaceutische praktijken” (FAGG 2009) toont aan dat de wetgever de apotheker, binnen zijn competenties, de taak oplegt om zijn patiënten, in het kader van de medicatietherapie, optimaal te begeleiden.

Figuur 8: *Basis Farmaceutische Zorg, uit: Gids voor de goede officinale farmaceutische praktijken (FAGG 2009)*

BASIS FARMACEUTISCHE ZORG

De basis farmaceutische zorg impliceert een stappenplan met volgende elementen:

- 1- Onthaal en administratieve controle
- 2- Validatie van de vraag
- 3- Verstrekking – Informatie en Advies
- 4- Registratie
- 5- Medicatiebegeleiding

.....

II VALIDATIE VAN DE VRAAG

De apotheker helpt de patiënt om de juiste beslissing te nemen aangaande het goede gebruik van de producten die hij verstrekt.

NIET-VOORGESCHREVEN GENEESMIDDELEN

Wanneer een product zonder voorschrift wordt gevraagd, vergewist de apotheker zich ervan dat hij voldoende informatie krijgt om het specifieke gezondheidsprobleem van de patiënt te kunnen inschatten.

Elke vraag moet het onderwerp uitmaken van een analyse die leidt tot het verstrekken van een advies, de verstrekking van een product, of de weigering om een product te verstrekken.



De keuze van het geneesmiddel of van een ander gezondheids- en verzorgingsproduct, en het verstrekte advies moeten steunen op wetenschappelijk relevante documentatie of op de professionele ervaring van het volledige apotheekeam waarbij ieder dezelfde criteria hanteert.

De apotheker blijft binnen de grenzen van zijn deskundigheid: telkens wanneer nodig verwijst hij de patiënt door naar een andere zorgverstrekker.

VOORGESCHREVEN GENEESMIDDELEN

Bij ontvangst van het voorschrift vergewist de apotheker zich ervan dat zijn gesprekspartner de patiënt of zijn gevolmachtigde is.

De apotheker analyseert het voorschrift op farmacologische aspecten, indicaties, interacties, mogelijke bijwerkingen en andere geneesmiddelgebonden problemen. Hij gaat ook na of de voorgeschreven producten voor de patiënt de meest aangewezen producten zijn zonder daarbij afbreuk te doen aan de therapeutische vrijheid van de voorschrijver. Daartoe baseert hij zich op zijn professionele deskundigheid, maar ook op precieze en relevante documentatie die ondersteund wordt door krachtige technische hulpmiddelen.

Indien het voorschrift gewijzigd moet worden, wordt deze beslissing naargelang het geval, naar behoren gemotiveerd en besproken met de arts, de patiënt of diens gevolmachtigde. Telkens wanneer de wijziging betrekking heeft op de behandeling, wordt de voorschrijvende arts daarvan op de hoogte gebracht. Bij een voorschrift op stofnaam wordt het geneesmiddel geselecteerd op basis van de beschikbare wetenschappelijke informatie en standaarden, in overeenstemming met de reglementering.

ANDERE GEZONDHEIDS- EN VERZORGINGSPRODUCTEN

Bij het verstrekken van andere gezondheids- en verzorgingsproducten die niet geregistreerd zijn als geneesmiddelen, wordt de apotheker geacht de reglementering terzake na te leven en gepaste informatie te verstrekken met het oog op hun goed gebruik.

III VERSTREKKING – INFORMATIE EN ADVIES

De aflevering van geneesmiddelen en andere gezondheids- en verzorgingsproducten gaat gepaard met informatie en gericht advies opdat ze op rationele wijze gebruikt zouden worden.

De apotheker zorgt voor een duidelijke en eenduidige etikettering van het geneesmiddel.

De apotheker geeft advies en informeert de patiënt over hoe hij de geneesmiddelen op een veilige en doeltreffende manier dient te gebruiken om tot het beste therapeutische resultaat te komen.

De apotheker informeert de patiënten over eventuele voorzorgsmaatregelen die ze bij het gebruik van de verstrekte geneesmiddelen in acht moeten nemen en waarschuwt hen voor eventuele bijwerkingen.

De medicatiebegeleiding verschilt al naargelang het om een eerste of hernieuwde verstrekking gaat. Telkens wanneer nodig wordt een posologieschema ter beschikking gesteld.

Afhankelijk van de informatie en documenten waarover hij beschikt, geeft de apotheker de patiënt alle inlichtingen mee die zijn levenskwaliteit kunnen verbeteren.

Dankzij deze mondelinge en/of schriftelijke informatie kunnen de patiënten weloverwogen beslissingen nemen over hun medicamenteuze behandeling.

De informatie is eenvoudig, duidelijk, gemakkelijk te begrijpen en aangepast aan de patiënt.

Zelfs indien geen geneesmiddelen of andere gezondheids- en verzorgingsproducten worden verstrekt, verschaft de apotheker alle nodige informatie in verband met gezondheidsbevordering en ziektepreventie.

Door zijn raadgeving draagt hij bij tot een betere levenskwaliteit voor de bevolking.

IV REGISTRATIE

Een farmaceutisch dossier wordt met toestemming van de patiënt samengesteld, met respect voor de beroepsethiek en de rechten van de patiënt. In geval van overdracht van de apotheek aan een andere apotheker-titularis, moet de toestemming van de patiënt opnieuw gevraagd worden. Er wordt gebruik gemaakt



van een gestandaardiseerde en gevalideerde terminologie. De informatie in het dossier wordt continu bijgewerkt.

Het farmaceutische dossier steunt op een geheel aan binnen de apotheek beschikbare gegevens en bevat ten minste de administratieve gegevens en de geneesmiddelenhistoriek van de patiënt.

De administratieve gegevens:

De administratieve gegevens bevatten de contactgegevens van de patiënt, van zijn huisarts en, in voorkomend geval, van één of meerdere contactpersonen.

De geneesmiddelenhistoriek:

De apotheeksoftware houdt gedurende minstens 12 maanden de geneesmiddelenhistoriek bij van de voorgeschreven geneesmiddelen die in de apotheek worden verstrekt. Die historiek wordt bij elke verstrekking bijgewerkt en is een onmisbaar hulpmiddel om geneesmiddelgebonden problemen op te sporen zoals de eerste verstrekking, interacties, onvoldoende therapietrouw, het dubbel voorschrijven van geneesmiddelen, ...

Niet-voorgeschreven geneesmiddelen en bijkomende persoonlijke gegevens met betrekking tot de patiënt kunnen, mits toestemming van de patiënt, in het dossier worden opgenomen naargelang hun nut.

Hierbij worden de regels aangaande de bescherming van de persoonlijke levenssfeer nageleefd. De volgende principes moeten onder meer geëerbiedigd worden:

- het finaliteitsbeginsel: het opsporen van geneesmiddelgebonden problemen;
- het proportionaliteitsbeginsel: enkel pertinente gegevens;
- het transparantiebeginsel: de patiënt moet redelijkerwijze kunnen weten welke gegevens over hem verwerkt worden;
- en de informatieplicht.

V MEDICATIEBEGELEIDING

De apotheker staat in voor een degelijke medicatiebegeleiding.

In een aantal specifieke gevallen zorgt de apotheker, mits schriftelijke toestemming van de patiënt en indien nodig door de arts, voor een geïndividualiseerde begeleiding, de zogenaamde Voortgezette Farmaceutische Zorg.

4.2.2.3. Strategieën en werkmiddelen

4.2.2.3.1. Eerste en tweede uitgiftebegeleiding

4.2.2.3.1.1. Eerste uitgiftebegeleiding (EUB)

Een EUB wordt door de apotheker opgestart wanneer de patiënt de medicatie de voorafgaande 6 maanden niet heeft genomen.

De apotheker kadert het geneesmiddel in de therapie van de patiënt, legt uit wat het precies zal doen, hoe, wanneer en hoelang de patiënt het geneesmiddel moet nemen en welke (belangrijke) bijwerkingen bij de opstart eventueel te verwachten zijn. De patiënt kan eventueel al uitgenodigd worden om bij de volgende aflevering feedback te geven over zijn/haar nieuw geneesmiddel. (de Gier 2013, Health Base 2013/2014)

Voor de calcium/vitamine D therapie houdt dit o.a. in (KNMP 2014, Duquet 2014, van der Velde 2014, Heaney 1989, Bronner 1999):



- Uitleg over osteoporose en het kaderen van de calcium/vitamine D-supplementen in de therapie.
- Dosischeck: 1.000 mg calcium en 800 E vitamin D per dag.
- Inametijdstip: calcium wordt best 's avonds ingenomen.
- Calcium preparaten kunnen bij de maaltijd of met een lichte snack ingenomen worden.
- Calciumcitraat wordt beter opgenomen dan calciumcarbonaat.
- Meest te verwachten bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard vnl. constipatie.

4.2.2.3.1.2. Tweede uitgiftebegeleiding (TUB)

Bij de TUB vergewist de apotheker zich ervan dat de patiënt de therapie correct toepast en herhaalt hij/zij eventueel eerdere raadgevingen. De apotheker peilt naar de ervaringen van de patiënt (effect, eventueel geconstateerde bijwerkingen van het geneesmiddel). (de Gier 2013, Health Base 2013/2014)

4.2.2.3.2. Interactie controle

Wanneer de patiënt meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd moet nemen controleert de apotheker of deze combinatie geen nadelige effecten veroorzaakt. Hij/zij maakt hiervoor gebruik van databases (Delphi, Health base) die geïntegreerd zijn in het afleverprogramma. Wanneer een interactie wordt vastgesteld onderneemt hij/zij, al dan niet in samenspraak met de voorschrijver, actie om deze op te heffen.

Voor calcium/vitamine D therapie zijn belangrijke interacties (Duquet 2014):

- Verminderde darmabsorptie van bisfosfonaten, strontiumranelaat, ijzer, chinolonen, tetracyclines, schildklierhormonen bij gelijktijdig gebruik van calcium.
- Verhoogd risico op hypercalciëmie bij gelijktijdig gebruik van calcium en/of vitamine D en thiazidediuretica.
- Laxeermiddelen op basis van olie, zoals paraffineolie, kunnen de absorptie van vitamine D verminderen.

Het is belangrijk op te merken dat niet alle calciumpreparaten als geneesmiddel geregistreerd zijn. Sommige zijn geregistreerd als voedingssupplement. Hierdoor is het mogelijk dat de interactiesoftware eventuele interacties mist. Afhankelijk van het softwarepakket zal de apotheker deze interactie op een andere manier moeten bewaken.

**Figuur 9:** Specialiteiten (geregistreerd als geneesmiddel) met calcium en/of vitamine D op de Belgische markt (april 2014). Classificatie op basis van het gehalte elementair calcium (Duquet 2014)

Specialiteit	Galenische vorm	Calciumzout	Cholecalciferolgehalte
Calcium 250 mg			
Steocar®	capsules	CaCO ₃	
Calcium 500 mg			
Cacit®	bruistablet	CaCO ₃	
Calci-Chew®	kauwtablet	CaCO ₃	
Sandoz Calcium®	poeder (zakje) bruistablet	CaCO ₃ + calciumgluconolactaat CaCO ₃ + calciumgluconolactaat	
Steocar®	kauwtablet	CaCO ₃	
Calcium 1 g			
Cacit®	bruistablet	CaCO ₃	
500 mg calcium en vitamine D			
Cacit Vitamine D3®	bruiskorrels (zakje)	CaCO ₃	440 IE
D-Vital®	bruiskorrels (zakje)	CaCO ₃	440 IE
Steovit D3®	kauwtablet tablet/kauwtablet	CaCO ₃ CaCO ₃	200 IE 400 IE
600 mg calcium en vitamine D			
Natecal D3®	kauwtablet	CaCO ₃	400 IE
Sandoz Ca-D®	bruistablet	CaCO ₃	400 IE
1 g calcium en vitamine D			
Cacit Vitamine D3®	bruiskorrels (zakje)	CaCO ₃	880 IE
Calci-Bone D3®	kauwtablet (deelbaar)	CaCO ₃	880 IE
D-Vital®	bruiskorrels (zakje)	CaCO ₃	880 IE
Sandoz Calcium D3®	kauwtablet (deelbaar)	CaCO ₃	880 IE
Steovit D3®	kauwtablet bruistablet	CaCO ₃ CaCO ₃	800 IE 880 IE
1,2 g calcium en vitamine D			
Calisvit®	poeder (zakje)	calciumfosfaat	800 IE
Vitamine D			
D-Cure®	druppels ampullen (oraal)		1 ml = 36 druppels = 2 400 IE 1 ml = 25 000 IE

4.2.2.3.3. Medicatiehistoriek en medicatieschema

De apothekersoftware neemt alle gegevens van het voorschrift van de arts op in de medicatiehistoriek van de patiënt. Tevens wordt alle andere medicaties (zonder voorschrift) en producten die de apotheker aflevert en onder naam van de patiënt registreert opgenomen in de historiek van deze patiënt.

Voor de calcium- en vitamine D-preparaten dient te worden opgemerkt dat deze vaak niet voorgeschreven worden door de arts omdat ze niet voorschriftplichtig zijn en omdat ze ook niet terugbetaald worden door de ziekteverzekering.

Een klein nazicht van de producthistoriek van het belangrijkste calcium/vitamine D 1.000 mg/800 E product in combinatie met de patiënthistorieken in één apotheek levert volgende resultaat op:

Tabel 22: Aantal Steovit Forte® 84 co's, afgeleverd tussen 1/1/15 en 30/4/15 in één apotheek

Afgeleverd op voorschrift	19 stuks	41%	87%
Afgeleverd zonder voorschrift met registratie patiëntnaam	21 stuks		
Afgeleverd zonder voorschrift zonder registratie patiëntnaam	6 stuks	59%	13%
	46 stuks	100%	100%



Alhoewel deze gegevens slechts uit één apotheek komen menen we toch te mogen vaststellen dat een belangrijk percentage van de calcium/vitamine D preparaten niet meer worden voorgeschreven bij een voortgezette therapie. Het is dus van belang dat apothekers zelf de andere afleveringen onder naam van de patiënt registreren.

In bovenstaand voorbeeld werden een aantal verpakkingen “gemist” omdat de patiënt niet identificeerbaar was en de kwaliteit van de informatie primeerde op de kwantiteit. Wellicht kan het percentage “gemiste” verpakkingen nog verkleind worden.

Het medicatieschema baseert zich op de medicatiehistoriek en geeft de medicatie weer die de patiënt op dat ogenblik neemt. Het wordt na elke aanpassing opnieuw meegegeven met de patiënt en is een belangrijk communicatie instrument tussen patiënt en apotheker. In een recente enquête van het Vlaams Apotheek Netwerk (VAN) bevestigt 50 tot 75% (al naargelang de provincie) van de deelnemende apothekers met een medicatieschema te werken. (VAN 2015)

Grootste uitdaging is het up to date houden van het medicatieschema. Medicatie wordt vaak gewijzigd en communicatie tussen de verschillende zorgverleners is cruciaal voor een correct medicatieschema. Een elektronisch, gedeeld (tussen artsen, apothekers, verpleegkundigen en patiënten (cfr. Vitalink)) medicatieschema moet de apothekers in staat stellen de medicatietherapie van patiënten optimaal te begeleiden.

Figuur 10: Voorbeeld medicatieschema

MEDICATIESCHEMA		Apotheker NAEGELS 016/531216										Dokter XX				
Naam	Voornaam	Geboortedatum			Telefoon			Schema aangemaakt op:								
X	Y	/ /						/ /								
Geneesmiddelen	Frequentie	Begin	Einde	Opstaan	Ontbijt			Middagmaal			Avondmaal			Bedtijd	Opmerkingen	
					Voor	Tijdens	Na	Voor	Tijdens	Na	Voor	Tijdens	Na			
Allopurinol Sandoz 100mg 100 tabletten	1 per dag, onderhouds-behandeling jicht						X									Niet kauwen, in geheel inslikken met veel vloeistof(vb water)
Burinex Leo 1 mg 30 tabletten	1 per dag						X									Oraal innemen
Coversyl 5 mg 30 tabletten	1 per dag						X									Oraal innemen
Tamsulosine Sandoz 0,4 mg 90 capsules	1 per dag						X									1 capsule in het geheel inslikken in staande of recht-opzittende houding
Colchicine Opocalcium 1 mg 20 tabletten	1 per dag, zolang als aangegeven door arts												X			Oraal innemen, niet met pompelmoes, stopzetten bij diarree
Simvastatin Sandoz 40 mg 100 tabletten	1 per dag												X			Oraal innemen, niet met pompelmoes

Aan de hand van het medicatieschema en een goede bevraging van de patiënt, de eventuele mantelzorgers en de andere zorgverstrekkers, kan de apotheker volgens de individuele behoeften van de patiënt aangepaste maatregelen voorstellen. Dit kan gaan van het bijsturen van het medicatieschema tot het voorstellen van hulpmiddelen zoals: al dan niet elektronische medicatiedozen, memotechnische hulpmiddelen, individuele medicatievoorbereiding (IMV) e.a.

Nederlandse collega's konden ook aantonen dat gestructureerde, periodische interventies aan de hand van de medicatiehistoriek en counseling (MEMO programma) in staat is de therapietrouw van o.a. osteoporose patiënten te verbeteren (van Boven 2014).



4.2.2.3.4. Registratie bijwerkingen

Aan de hand van de herhaalde uitgifte begeleiding (zie hoger) en een aandachtige bevraging van de patiënt kan de apotheker bijwerkingen van de medicatie detecteren. Afhankelijk van het software programma kunnen deze onder naam van de patiënt geregistreerd worden. Zodoende kunnen o.a. allergieën, intoleranties en andere bijwerkingen bewaakt en vermeden worden.

4.2.2.3.5. Clinical Decision Support Systems

Een recente ontwikkeling in de Belgische apotheeksoftware (Heungens 2014) zijn algoritmes die op basis van gegevens uit de apotheekdatabase de apotheker verwittigen van geconstateerde anomalieën. Voor osteoporose patiënten kan dit bijvoorbeeld betekenen dat de apotheker verwittigd wordt wanneer de software patiënten op bisfosfonaten detecteert zonder bijhorende calcium/vitamine D therapie.

4.2.2.4. Besluit

Apothekers beschikken over de nodige strategieën en software tools om de osteoporose patiënten, samen met de andere zorgverleners, goed te begeleiden.

Het belang van performante en geüniformeerde software om al deze taken in de apotheekpraktijk te integreren kan niet onderschat worden.

4.2.3. Wat besluit de jury?

De apotheker speelt een rol op verschillende momenten in de therapie van een patiënt die een calcium/vitamine D-behandeling volgt.

Bij de **eerste uitgiftebegeleiding** zijn de mogelijke boodschappen:

- Uitleg over osteoporose en het kaderen van de calcium/vitamine D-supplementen in de therapie.
- Dosischeck
- Calcium wordt beter tijdens de maaltijd genomen
- Meest te verwachten bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard vnl. constipatie

Bij een **tweede of herhaalde uitgifte** peilt de apotheker naar de therapietrouw van de patiënt en naar eventuele bijwerkingen. Hier kan de apotheker eventueel bijsturen door een andere galenische vorm voor te stellen, of door het innameschema aan te passen. Een eenmalige inname per dag favoriseert de therapietrouw, terwijl een verdeling van de innames over de dag heen de bijwerkingen mogelijk kan verminderen en de absorptie kan verhogen.

Om de therapietrouw te kunnen opvolgen, wordt aanbevolen aan de apotheker om elke afgifte op naam van de patiënt te registreren. (*Sterke aanbeveling*) Een belangrijk in acht te nemen aspect voor de therapietrouw is de prijs van de behandeling. Vandaag is er geen tegemoetkoming van de ziekteverzekering in de kosten van de specialiteiten van calcium of vitamine D. Magistrale bereidingen van calcium en/of van cholecalciferol (vitamine D3) daarentegen komen wel in aanmerking voor een tegemoetkoming van de ziekteverzekering.

Calcium- en vitamine D-supplementen kunnen **interacties** veroorzaken met andere geneesmiddelen. De apotheker maakt voor de detectie hiervan gebruik van databases die geïntegreerd zijn in het



afleverprogramma. Wanneer een interactie wordt vastgesteld onderneemt hij/zij, al dan niet in samenspraak met de voorschrijver, actie om deze op te heffen. Het is belangrijk op te merken dat niet alle calciumpreparaten als geneesmiddel geregistreerd zijn. Sommige zijn geregistreerd als voedingssupplement. Hierdoor is het mogelijk dat de interactiesoftware eventuele interacties mist. Afhankelijk van het softwarepakket zal de apotheker deze interactie op een andere manier moeten bewaken.



Algemeen besluit

Er zijn belangrijke beperkingen en hiaten in de huidige kennis omtrent vitamine D en calcium. Het was de taak van de jury om ondanks het gebrek aan harde evidentie toch aanbevelingen te formuleren die overeenkomen met de huidige stand van het onderzoek en met de richtlijnen van de expertcommissies.

Hieronder volgt een synthese van de antwoorden op de vragen die aan de jury werden voorgelegd.

Bepaling van de vitamine D-status door meting van 25(OH)D

De bepaling van het gehalte 25(OH)D in serum is de beste parameter voor de evaluatie van de vitamine D-status (som van eigen synthese en inname). De bepaling moet gebeuren door een laboratorium dat deelneemt aan internationale kwaliteitscontrole. Bij volwassenen moet een *serumspiegel* van 25(OH)D van ten minste 20 ng/mL worden nagestreefd. Deze spiegel is vermoedelijk voldoende voor alle bekende fysiologische functies van vitamine D.

In het kader van *primaire preventie bij de algemene bevolking* zijn er geen bewezen voordelen voor routinematige bepaling van het 25(OH)D-gehalte. Deze screening wordt dus niet aanbevolen tenzij bij de secundaire vorm van osteoporose. Ook in het kader van *primaire preventie bij geïnstitutionaliseerde bejaarden* is een voorafgaande bepaling niet nodig.

Sommige *ziekten of risicofactoren* verhogen het risico op vitamine D-deficiëntie, zodat een bepaling van het 25(OH)D gerechtvaardigd kan zijn: langdurige behandeling met geneesmiddelen zoals sommige anti-epileptica, malabsorptiesyndromen, chronische nierinsufficiëntie en hyperparathyreoïdie. Een herhaling van de bepaling is echter niet noodzakelijk, indien de patiënt vitamine D-supplementen krijgt in de aanbevolen dosissen.

Preventie van osteoporose

a. Toediening van vitamine D-supplementen (bij volwassenen)

Er is geen enkele evidentie om, bij asymptomatische volwassenen, primaire preventie met vitamine D-supplementen door te voeren. Er is wel evidentie om vitamine D-supplementen te adviseren bij mensen met verhoogd risico zoals een reeds doorgemaakte osteoporotische fractuur, bij mensen met een vermoedelijk tekort aan vitamine D (gebrek aan zonlicht, gastric bypass, chronische nierinsufficiëntie, chronische inflammatoire darmziekten) en voor ouderen die in een instelling verblijven.

Wanneer men beslist om een behandeling op te starten met vitamine D in de aanbevolen dosering, is een voorafgaande bepaling van het 25(OH)D-gehalte niet zinvol.

De aanbevolen dosis vitamine D is volgens de meeste richtlijnen 800 IE per dag, in een dagelijkse of wekelijkse toediening.

b. Toediening van calciumsupplementen

Vitamine D toediening dient steeds te gebeuren samen met calcium, via voeding of supplementen. Er zijn geen literatuurstudies weerhouden waarbij suppletie met vitamine D *alleen* vergeleken werd met suppletie met vitamine D *met calcium*. Deze aanbeveling steunt dus op expertadvies en theoretische overwegingen.

Volgens de meeste richtlijnen bedraagt de aanbevolen dagelijkse calciuminname voor vrouwen tot 50 jaar en voor mannen tot 70 jaar 1.000 mg. Voor vrouwen vanaf 50 jaar en mannen vanaf 70 jaar geldt een aanbeveling van 1.200 mg calcium per dag. Via een evenwichtige voeding met voldoende calciumrijke producten - bijvoorbeeld een viertal porties zuivel per dag - krijgt men in de regel voldoende calcium binnen. Voor wie dit niet haalt en zijn calciuminname via de voeding niet kan of



wil verhogen, kan een calciumsupplement worden overwogen. Bij inname van bijvoorbeeld 2-3 porties melkproducten per dag volstaat een supplement van 500 mg calcium per dag. Bij een nog kleinere inname via de voeding is suppletie met 1.000 mg calcium aanbevolen. De inname van calcium gebeurt best tijdens de maaltijd.

Behandeling van osteoporose

Bijna alle studies met bisfosfonaten, oestrogeenreceptor-modulators (SERM's), denosumab en teriparatide zijn uitgevoerd met gelijktijdige toediening van calcium en vitamine D. Er is een sterk vermoeden dat de osteoporosemedicatie minder efficiënt zou zijn zonder deze supplementen, hoewel hier geen harde evidentie voor bestaat. Om deze reden wordt de combinatie met calcium en vitamine D aanbevolen.

De jury beveelt aan dat een voedingsanamnese zou gebeuren om de dieetaanvoer van calcium in te schatten. Indien de inname beneden de 1.000-1.200 mg daags blijft, kan dit via supplement aangevuld worden.

Slechts bij patiënten met een secundaire vorm van osteoporose moet een bepaling van de vitamine D-status (25(OH)D) gebeuren voor de start van de behandeling en tevens ook bij opvolging. Deze herhaalde bepaling gebeurt in het kader van de diagnostiek die de arts gesteld heeft. In de literatuur is geen duiding terug te vinden aangaande het ogenblik waarop de controle van de vitamine D-spiegel moet gebeuren.

Preventie van vallen bij ouderen

Bij ouderen is vallen een multifactorieel gegeven. Calcium en vitamine D zijn slechts één aspect in de preventie van vallen en fractures. Er zijn aanwijzingen dat een risico-evaluatie met multifactoriële valinterventie herhaaldelijke valincidenten kan voorkomen. Bij een oudere met verhoogd valrisico dringt een evaluatie van de verschillende risicofactoren zich op.

De jury beveelt bij personen ouder dan 70 jaar die geïnstitutionaliseerd zijn en/of die een verhoogd valrisico hebben, een combinatie van calcium en vitamine D aan voor zowel preventie van fractures als preventie van vallen.

Veiligheid van calciumsupplementen

Er is op grond van de huidige beschikbare evidentie op het vlak van cardiovasculaire veiligheid geen reden om de toediening van calcium- en vitamine D-supplementen af te raden. De totale dagelijkse inname dient voor de meeste personen niet hoger te zijn dan ongeveer 1.400 mg elementair calcium per dag.

Rol van de apotheker

De apotheker speelt een rol op verschillende momenten in de therapie van een patiënt die een calcium/vitamine D-behandeling volgt. Hij geeft de nodige informatie aangaande osteoporose en deze supplementen. Hij volgt van nabij de therapietrouw van de patiënt, aangezien de supplementen vaak niet gebonden zijn aan een voorschrift. Hij heeft aandacht voor mogelijke interacties tussen de supplementen en de andere geneesmiddelen die de patiënt gebruikt.

Tegemoetkoming van de ziekteverzekering

De jury is van oordeel dat op basis van de beschikbare evidentie het opportuun zou zijn om de tegemoetkoming van de ziekteverzekering in de kosten van zowel calcium als vitamine D te laten onderzoeken door de hiertoe bevoegde instanties.



Bibliografie

(Abrahamsen and Sahota 2011) Abrahamsen B and Sahota O. Do calcium plus vitamin D supplements increase cardiovascular risk? *BMJ* 2011; 342:d2080

(Adams 2010) Adams JS, Hewison M.– Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95, 471-478.

(Arden 2006) Arden NK, Crozier S, Smith H, et al. Knee pain, knee osteoarthritis, and the risk of fracture. *Arthritis Rheum* 2006;55:610-5, Aug 15. DOI: 10.1002/art.22088.

(Avenell 2014) Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:Cd000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub4.

(Baeyens 2011) Baeyens H DP. Vitamine D-substitutie bij ouderen in woon- en zorgcentra : mission impossible of haalbare uitdaging ? . *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2011;67:1-7.

(BCFI 2003) Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Geneesmiddelen en risico van vallen:[<http://www.bcfi.be/Folia/2003/F30N09E.cfm> p.]. Available from: <http://www.bcfi.be/Folia/2003/F30N09E.cfm>.

(BCFI 2013) Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2013;40:10-11.

(Bischoff 2003) H. A. Bischoff, H. B. Stahelin, W. Dick, R. Akos, M. Knecht, C. Salis, M. Nebiker, R. Theiler, M. Pfeifer, B. Begerow, R. A. Lew, and M. Conzelmann, "Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial," *J Bone Min. Res*, vol. 18, no. 2, pp. 343–351, 2003.

(Bischoff-Ferrari 2006) H. A. Bischoff-Ferrari, E. J. Orav, and B. Dawson-Hughes, "Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial," *Arch Intern Med*, vol. 166, no. 4, pp. 424–430, 2006.

(Bischoff-Ferrari 2009) Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:551-61, Mar 23. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.600.

(Bischoff-Ferrari 2009b) H. A. Bischoff-Ferrari, B. Dawson-Hughes, H. B. Staehelin, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, vol. 339, p. b3692, 2009.

(Bischoff-Ferrari 2010) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Platz A, et al. Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:813-20, May 10. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.67.

(Bischoff-Ferrari 2011) H. A. Bischoff-Ferrari, W. C. Willett, J. E. Orav, D. P. Kiel, and B. Dawson-Hughes, "Fall prevention with vitamin D: Clarifications needed," *BMJ*, 2011.

(Bjelakovic 2014) Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:Cd007470. DOI: 10.1002/14651858.CD007470.pub3.

(Boardman 2015) Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:Cd002229, Mar 10. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.

(Bolland 2008) Bolland MJ, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-6.



- (Bolland 2010) Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *Bmj* 2010;341:c3691. DOI: 10.1136/bmj.c3691.
- (Bolland 2011) Bolland MJ, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.
- (Bolland 2014) Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Differences in overlapping meta-analyses of vitamin D supplements and falls. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4265-72, Nov. DOI: 10.1210/jc.2014-2562.
- (Bolland 2014) M. J. Bolland, A. Grey, and I. R. Reid, "Differences in overlapping meta-analyses of vitamin D supplements and falls.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 11, pp. 4265–72, Nov. 2014.
- (Bolland 2015) Bolland MJ, et al. Calcium supplements increase risk of myocardial infarction. *J Bone Miner Res* 2015; 30:389-390.
- (Bouillon 2013) Bouillon R, van Schoor NM, Gielen E et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1283-E1304.
- (Bouillon 2015a) Bouillon R. Calcium en Vitamine D : richtlijnen omtrent de juiste toepassing in de klinische praktijk. Consensusvergadering RIZIV 28 mei 2015.
- (Bouillon 2015b) Bouillon R: Chapter 59, Vitamin D, in *Endocrinology, Adult and pediatric*, 7th edition, Eds Jameson, De Groot et al, Elsevier, 2015 p 1018- 1037,
- (Broe 2007) Broe KE, Chen TC, Weinberg J, et al. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:234-9, Feb. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01048.x.
- (Bronner 1999) F. Bronner, D. Pansu, Nutritional aspects of calcium absorption, *J. Nutr.* 1999, 129: 9-12
- (Brunel 2013) Brunel E, Schnitzler M, Foidart-Dessalle M, et al.– A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Trial to Assess the Impact of a Monthly Administration of 50,000 IU of Vitamin D3 for 6 Months on Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in Healthy Young Adults. *Int J Endocrinol*, 2013, 652648.
- (Bruyere 2007) O. Bruyere, O. Malaise, A. Neuprez, J. Collette, and J. Y. Reginster, "Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women," *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 23, no. 8, pp. 1939–1944, 2007.
- (Bruyère 2015) Bruyère O. Rôle de la vitamine D dans la prévention des chutes et des lésions liées aux chutes chez les personnes âgées. Consensusvergadering RIZIV 28 mei 2015.
- (Burleigh 2007) E. Burleigh, J. McColl, and J. Potter, "Does vitamin D stop inpatients falling? A randomised controlled trial.," *Age Ageing*, vol. 36, no. 5, pp. 507–13, Sep. 2007.
- (Cameron 2012) Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:Cd005465. DOI: 10.1002/14651858.CD005465.pub3.
- (Cauley 2013) Cauley J, et al. Calcium Plus Vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended: The Women's Health Initiative. *J Women's Health* 2013;22:915-29.
- (Cavalier 2014) Cavalier E, Lukas P, Crine Y, et al.– Evaluation of automated immunoassays for 25(OH)-vitamin D determination in different critical populations before and after standardization of the assays. *Clin Chim Acta* 2014, 431, 60-65.
- (Cavalier 2015) Cavalier E. Détermination sérique de la vitamine D. Consensusvergadering RIZIV 28 mei 2015.



(CBO 2011) CBO. Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie. derde herziening. 2011.

(Chapuy 1992) Chapuy MC, Arlot ME, DuBoeuf F et al Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.

(Chapuy 2002) M. C. Chapuy, R. Pamphile, E. Paris, C. Kempf, M. Schlichting, S. Arnaud, P. Garnero, and P. J. Meunier, "Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study.," *Osteoporos. Int.*, vol. 13, no. 3, pp. 257–64, Mar. 2002.

(CMPH 2007) Committee for Medicinal Products for Human use (CMPH). Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003405.pdf 2007.

(Compston 2013) Compston J, Bowring C, Cooper A et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 2013; 75: 392-6

(de Gier 2013) de Gier J. et al., *Handboek farmaceutische patiëntenzorg*, 2013, p 129-136

(Dickinson 2006) Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV, et al. Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: Cd004639. DOI: 10.1002/14651858.CD004639.pub2.

(Duquet 2014) Duquet N., Osteoporose: behandeling en farmaceutische zorg, *Farmaceutisch Tijdschrift*, juni 2014, p. 12-22

(Durnez 2015) Durnez A, Bouillon R. Calcium and Vitamin D. Introduction. Consensusvergadering RIZIV 28 mei 2015.

(Eastell 2014) Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al.– Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99, 3570-3579.

(El-Fuleihan 2015) El-Fuleihan et al, *J Bone Miner Res.* 2015 May 7. doi: 10.1002/jbmr.2536. [Epub ahead of print].

(FAGG 2009) Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG), *Gids voor de goede officinale farmaceutische praktijken*, 2009, p. 20-23

(Farmaka Geneesmiddelenbrief 2015) *Farmaka Geneesmiddelenbrief*. Deprescribing deel 2. 2015;22:31-35.

(Ferguson 2014) Ferguson JH, Chang AB.– Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 5, CD007298.

(Francis 2014) Francis RM, Aspray TJ, Bowring CE, Fraser WD et al. National Osteoporosis Society practical clinical guideline on vitamin D and bone health. *Maturitas.* 2015 Feb;80(2):119-21. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.11.018. Epub 2014 Nov 27. No abstract available. PMID:25510660

(Gallagher 2012) Gallagher JC, Sai A, Templin T et al. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 425-37.

(Gillespie 2012) Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9: Cd007146. DOI: 10.1002/14651858.CD007146.pub3.

(Graafmans 1996) Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, et al. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996;143:1129-36, Jun 1.



- (Haute Autorité de Santé 2012) Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins Maladie Rénale Chronique de l'adulte.
- (Health Base 2013/2014) Health Base, Commentaren Medicatiebewaking, 2013/2014, p. 1-3
- (Heaney 1989) Heaney RP, Smith KT, Recker RR, Hinders SM. Meal effects on calcium absorption. *Am J Clin Nutr* 1989;49:372–6.
- (Heungens 2014) Heungens G., Een computer geassisteerd zorgprogramma voor gebruikers van methotrexaat, Abstractbook, Third Belgian Pharmaceutical Care Symposium, 2014, p. 51
- (HGR NL 2012) Health Council of the Netherlands. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. 2012.
- (Holick 2011) Holick et al *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30
- (Holick 2012) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.– Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97, 1153-1158.
- (Hsia 2007) Hsia J, et al. Calcium/Vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-54.
- (ICSI 2013) Florence R AS, Benedict L, Compo R, Jensen A, Kalogeropoulou D, Kearns A, Larson S, Mallen E, O'Day, K PA, Webb B. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Updated July 2013. Institute for Clinical Systems Improvement 2013.
- (IOM 2011a) IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011.
- (IOM 2011b) Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1146-52, Apr. DOI: 10.1210/jc.2011-2218.
- (Jackson 2006) Jackson RD, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
- (Jadoul 2006) Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al.– Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006, 70, 1358-1366.
- (Kalyani 2010) R. R. Kalyani, B. Stein, R. Valiyil, R. Manno, J. W. Maynard, and D. C. Crews, “Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis.” *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 58, no. 7, pp. 1299–310, Jul. 2010.
- (Kaufman 2015) Kaufman JM. Veilige toediening van calciumsupplementen. Zijn calciumsupplementen veilig voor hart en bloedvaten? Consensusvergadering RIZIV 28 mei 2015.
- (KDIGO 2009) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD work group KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009, 6, S1-S130.
- (Khosla 2009) Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis. *The New England Journal of Medicine* 2009;361:818-819.
- (KNMP 2014) KNMP, Informatorium Medicamentorum, 2014, p. 969-971
- (LaCroix 2009) LaCroix AZ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Calcium – Vitamin D Randomized Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:559-67.
- (Latham 2003) Latham NK, Anderson CS, Lee A, et al. A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects



(FITNESS). *J Am Geriatr Soc* 2003;51:291-9, Mar.

(Law 2006) Law M, Withers H, Morris J, et al. Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. *Age Ageing* 2006;35:482-6, Sep. DOI: 10.1093/ageing/afj080.

(LeBlanc 2015) E. S. LeBlanc and R. Chou, "Vitamin D and Falls-Fitting New Data With Current Guidelines.," *JAMA Intern. Med.*, Mar. 2015.

(Lewis 2011) Lewis JR, et al. Calcium Supplementation and the risks of atherosclerotic disease in older women: Results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Mineral Research* 2011;26:35-41.

(Lewis 2014) Lewis JR, et al. The effects of 3 years of calcium supplementation on common carotid artery intimal medial thickness and carotid atherosclerosis in older women: an ancillary study of the CAIFOS randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2014;29:534-41.

(Lewis 2015) Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* 2015;30:165-75, Jan. DOI: 10.1002/jbmr.2311.

(Lewis 2015b) Lewis JR, et al. Response to "Calcium supplements increase risk of myocardial infarction". *J Bone Miner Res* 2015b; 30:391-392

(Li 2012) Li K et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Heart* 2012;98:920-925

(Lips 1988) Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC et al The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 644-9

(Lips 2015) Lips P. Calcium and vitamin D for the prevention of fractures. Consensusvergadering RIZIV 28 mei 2015.

(Lopez-Torres 2011) Lopez-Torres Hidalgo J. Prevention of falls and fractures in old people by administration of calcium and vitamin D, randomized clinical trial. *BMC Public Health* 2011;11:910. DOI: 10.1186/1471-2458-11-910.

(Manson 2010) Manson JE, et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the Women's Health Initiative. *Menopause* 2010;17:683–91.

(Mao 2013) Mao PJ, et al. Effect of calcium or vitamin D supplementation on vascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2013;169(2):106–11

(Michael 2010) Y. L. Michael, E. P. Whitlock, J. S. Lin, R. Fu, E. A. O'Connor, and R. Gold, "Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force.," *Ann. Intern. Med.*, vol. 153, no. 12, pp. 815–25, Dec. 2010.

(Michaelsson 2013) Michaelsson K, Melhus H, Warensjo Lemming E, et al. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ*. 2013;346:f228

(Murad 2011) Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2997-3006, Oct. DOI: 10.1210/jc.2011-1193.

(Naegels 2015) Naegels M. Hoe kan de apotheker (van een open officina) de toediening van vitamin D en calciumsupplementen optimaal begeleiden? Consensusvergadering RIZIV 28 mei 2015.

(NICE 2013) National Institute For Health and Care Excellence. Assessment and prevention of falls in



older people. Clinical guidance CG 161. 2013.

(Paik 2014) Paik JM, et al. Calcium supplement intake and risk of cardiovascular disease in women. *Osteoporosis Int* 2014;25:2047-56

(Pfeifer 2000) M. Pfeifer, B. Begerow, H. W. Minne, C. Abrams, D. Nachtigall, and C. Hansen, "Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women," *J Bone Min. Res*, vol. 15, no. 6, pp. 1113–1118, 2000.

(Pfeifer 2009) M. Pfeifer, B. Begerow, H. W. Minne, K. Suppan, A. Fahrleitner-Pammer, and H. Dobnig, "Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals," *Osteoporos Int*, vol. 20, no. 2, pp. 315–322, 2009.

(Reid 2006) Reid IR, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006;119:777-8

(Reid 2011) Reid IR, Bolland MJ, Avenell A, et al. Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporos Int* 2011;22:1649-58, Jun. DOI: 10.1007/s00198-011-1599-9.

(Reid 2015) Reid IR. Efficacy, effectiveness and side effects of medications used to prevent fractures *J Intern Med* 2015; doi 10.1111/joim.12339.

(Rizzoli 2013) Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al.– Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin* 2013, 29, 305-313.

(Rizzoli 2014) Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, et al.– The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas* 2014, 79, 122-132.

(Rizzoli 2015) Rizzoli R. Calcium : prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose et des fractures. Consensusvergadering RIZIV 28 mei 2015.

(Ross 2011) Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al.– The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96, 53-58.

(Sanders 2010) Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *Jama* 2010;303:1815-22, May 12. DOI: 10.1001/jama.2010.594.

(Sohl 2014) Sohl E, Heymans MW, de Jongh RT et al. Prediction of vitamin D deficiency by simple patient characteristics. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 1089-95.

(Theodoratou 2014) Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Bmj* 2014;348:g2035. DOI: 10.1136/bmj.g2035.

(Thienpont 2012) Thienpont LM, Stepman HC, Vesper HW.– Standardization of measurements of 25-hydroxyvitamin D3 and D2. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012, 243, 41-49.

(Trivedi 2003) Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Bmj* 2003;326:469, Mar 1. DOI: 10.1136/bmj.326.7387.469.

(USPSTF screening 2014) LeFevre ML. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2014, Nov 25. DOI: 10.7326/M14-2450.



- (USPSTF supplementation 2013) U.S. Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement: Vitamin D and Calcium to Prevent Fractures: Preventive Medication. *Ann Intern Med* 2013;158:691-6.
- (Uusi-Rasi 2012) K. Uusi-Rasi, P. Kannus, S. Karinkanta, M. Pasanen, R. Patil, C. Lamberg-Allardt, and H. Sievänen, "Study protocol for prevention of falls: a randomized controlled trial of effects of vitamin D and exercise on falls prevention.," *BMC Geriatr.*, vol. 12, p. 12, Jan. 2012.
- (Valdiviezo 2013) Valdiviezo C, Lawson S, Ouyang P. An update on menopausal hormone replacement therapy in women and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:148-55, Apr. DOI: 10.1097/MED.0b013e32835ed58b.
- (VAN 2015) Vlaams Apotheek Netwerk (VAN), nieuwsbrief april 2015
- (van Boven 2014) van Boven J. et al., Medication Monitoring and Optimization: a targeted pharmacist program for effective and cost-effective improvement of chronic therapy adherence, *JMC*, P 2014, p. 786-792
- (Van de Castele 2015) Van de Castele M. Cijfers over het gebruik van calcium en vitamine D. Consensusvergadering RIZIV 28 mei 2015.
- (van der Velde 2014) Robert Y. van der Velde et al., Calcium and vitamin D supplementation: state of the art for daily practice, *Food & Nutrition Research* 2014, 58: 21796
- (Van Hemelrijck 2013) Van Hemelrijck M, et al Calcium intake and serum concentration in relation to risk of cardiovascular death in NHANES III. *PLoS ONE* 2013; 8(4): e61037.
- (van Mierlo 2006) van Mierlo LA, Arends LR, Streppel MT, et al. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens* 2006;20:571-80, Aug. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002038.
- (Van Schoor 2014) Van Schoor Nm, Knol DL, Deeg DJ et al. Longitudinal changes and seasonal variations in serum 25-hydroxyvitamin D levels in different age groups: results of the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1483-91.
- (Vlaeyen 2015) Vlaeyen E, Coussement J, Leysens G, et al. Characteristics and effectiveness of fall prevention programs in nursing homes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:211-21, Feb. DOI: 10.1111/jgs.13254.
- (Wallace 2011) Wallace RB, et al. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative randomized controlled trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:270-277
- (Wang 2010) Wang TK, et al. Relationships between vascular calcification, calcium metabolism, bone density, and fractures. *J Bone Miner Res* 2010;25:2777-85.
- (Xiao 2013) Xiao Q, et al. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern Med* 2013;1-8
- (Yasothan 2008) Yasothan U et al. Osteoporosis: overview and pipeline. *Nature Reviews Drug Discovery* 2008;7:725-726.
- (Zarca 2014) Zarca K, Durand-Zaleski I, Roux C, et al.– Cost-effectiveness analysis of hip fracture prevention with vitamin D supplementation: a Markov micro-simulation model applied to the French population over 65 years old without previous hip fracture. *Osteoporos Int* 2014, 25, 1797-1806.