

Vitamine D en calcium

HET WZC-FORMULARIUM ONLINE!

Sommige bezoekers van onze website hebben het misschien al gezien. Sinds eind december 2012 is het WZC-Formularium online raadpleegbaar. Deze online-versie is een eerste testversie op basis van de teksten van de editie 2012. Een betere zoekfunctie op indicatie (met ICPC-thesaurus) is nog in ontwikkeling. Om dit product verder te laten evolueren en te verbeteren, zijn we mede afhankelijk van opmerkingen van gebruikers. We willen hierbij dan ook de lezers van de Geneesmiddelenbrief uitnodigen een kijkje te gaan nemen op www.formularium.be. Opmerkingen en feedback zijn welkom op redact@formularium.be.

Samen met het verschijnen van de editie 2013 van het WZC-Formularium, hopen we dan, mede op basis van de opmerkingen van de eerste gebruikers, een nieuwe, verbeterde versie te kunnen lanceren met een geoptimaliseerde zoekfunctie op indicatie (via een ICPC-thesaurus).

INLEIDING

De voorbije jaren zijn door experten of consensusgroepen en in praktijkrichtlijnen verschillende aanbevelingen geformuleerd in verband met vitamine D en calcium. Zo kwamen er adviezen over het systematisch bepalen van vitamine D-concentratie bij ouderen, over het systematisch toedienen van vitamine D bij 65-plussers, over het systematisch toedienen van calcium-supplementen met of zonder vitamine D bij postmenopausale vrouwen ter preventie van osteoporotische fracturen. Gelijktijdig wezen publicaties op onzekerheden over de aanbevolen serumconcentratie van vitamine D en over de toe te dienen dosis. Ook over de zwakke beschikbare evidentie voor het systematisch toedienen van vitamine D en over een potentieel gevaar van calciumsupplementen op cardiovasculair vlak verschenen publicaties. In deze geneesmiddelenbrief brengen we de beschikbare kennis in de literatuur over deze materie samen.

1 VITAMINE D

1.1 Bronnen van vitamine D

Vitamine D wordt in de huid gesynthetiseerd onder invloed van zonlicht. Blootstelling aan de zon gedurende een kwartier per dag wordt aanbevolen. Alleen al blootstellen van handen en gelaat zou volstaan, maar een korte blootstelling van grotere lichaamsdelen (zoals armen of benen) zorgt voor een grotere vitamine D-productie. Overproductie van vitamine D door lange inwerking van het zonlicht is onmogelijk, omdat het provitamine D₃ dan wordt omgezet in een inactief sterol¹.

Buiten het zomerseizoen hangt de hoeveelheid vitamine D in het lichaam af van wat als reserve is opgeslagen gedurende de zomermaanden en van de inname van vitamine D-rijke voeding (zoals vette vis en eigeel)^{1,2}. Margarine bevatten eveneens vitamine D als supplement (ongeveer 300 IU/100 g).

1.2 Het meten van vitamine D-concentratie en de streefwaarden

In feite omvat de term vitamine D verschillende vitamines. Calcidiol (25-hydroxyvitamine D₃ of 25OHD) ontstaat door transformatie in de lever van cholecalciferol (vitamine D₃) dat voor 90% in de huid wordt aangemaakt onder invloed van zonlicht. Calcidiol wordt omgezet in de nieren tot calcitriol, de meest actieve metaboliet. Door sommige experts wordt de calcidiolconcentratie aanzien als de referentiewaarde voor de vitamine D-status². Dit wordt door anderen dan weer (gedeeltelijk) in twijfel getrokken: calcidiol zou niet de meest geschikte indicator zijn om te weten of er globaal voldoende of te weinig vitamine D aanwezig is³.

De betrouwbaarheid van de vitamine D-bepaling blijft onderwerp van discussie. Daarnaast is er ook onenigheid over de klinisch relevante drempelwaarden van vitamine D. Een onderzoek uit 2012 evalueert de betrouwbaarheid van de resultaten van verschillende bepalingen van vitamine D (25OHD) in eenzelfde Libanees ziekenhuis, met parallelle controle in een referentielaboratorium in de Verenigde Staten⁴. De bepalingen werden uitgevoerd bij 494 voornamelijk niet-gehospitaliseerde (97%), volwassen (97%), vrouwelijke (75%) patiënten. Meer gegevens over de betrokken populatie worden door de auteurs niet meegedeeld. Het gemiddeld verschil tussen de resultaten van de twee aangewende meettechnieken (DiaSorin Liaison versus Immunodiagnosics Systems RIA) bedroeg -5 ng/ml, met een spreiding van -38,1 tot +18,7 ng/ml ($p < 0,001$). Dit verschil was onafhankelijk van de waarde van 25OHD. Indien de behandelingsdrempel wordt gelegd op 20 ng/ml dienen, afhankelijk van de gebruikte test, 52% of 36% van de patiënten een behandeling te krijgen. Wordt de drempel gelegd op 30 ng/

ml lopen deze cijfers op tot 79% of 64%. Er wordt ook een belangrijke variabiliteit geobserveerd tussen de testresultaten en de waarden gevonden met dezelfde testmethoden in het referentielaboratorium.

Er is veel onenigheid over de optimale vitamine D-spiegel. Sommige bronnen houden het bij 50 nmol/l (20 ng/ml) als ondergrens voor vrouwen ouder dan 50 en mannen ouder dan 70 jaar. Dit cijfer is gebaseerd op resultaten uit verschillende RCT's die aantoonen dat er een lager risico was op fracturen met de combinatie van vitamine D en calcium (zie verder in de tekst). In deze studies zag men dat in de interventiegroep de concentratie van calcidiol opliep boven 50 nmol/l. Indien men deze stelling volgt (50 nmol/l als minimale concentratie), zouden 40 tot 100% van de niet-geïnstitutionaliseerde ouderen in Europa en de Verenigde Staten een vitamine D-gebrek vertonen. In Nederland zou dit om 50% gaan. Cohortonderzoeken geven overigens geen uniform beeld over de minimale calcidiolconcentratie noodzakelijk om het fractuurrisico te verminderen^{1,5}.

Afhankelijk van de gebruikte laboratoriumtechniek, kan een vitamine D-concentratiebepaling een verschillend resultaat opleveren. Er is geen algemeen aanvaarde drempelconcentratie van vitamine D ter preventie van fracturen.

1.3 Heeft het zin de vitamine D-concentratie te bepalen?

Het gebrek aan een gestandaardiseerde testmethode en aan internationale consensus over de optimale vitamine D-concentratie maakt het momenteel onmogelijk algemene aanbevelingen te formuleren over het opsporen van vitamine D-gebrek⁶.

Een recente praktijkrichtlijn⁷ raadt systematisch opsporen alleen aan bij

personen met een verhoogd risico op vitamine D-tekort: bekende osteomalacie of osteoporose, chronische nier- of leverinsufficiëntie, malabsorptiesyndroom, hyperparathyroïdie, chronisch gebruik van bepaalde geneesmiddelen (o.a. glucocorticoiden), oudere personen met een anamnese van valpartijen, niet-traumatische fracturen, obese personen (BMI > 30kg/m²), granulomateuze pathologieën (o.a. tuberculose). Deze praktijkrichtlijn levert, net als andere richtlijnen, geen bewijs voor het nut van een behandeling op basis van een vitamine D-dosage.

Het nut van het systematisch meten van de vitamine D-concentratie bij oudere personen is niet aangetoond.

1.4 Vitamine D-gebrek

Een belangrijk tekort aan vitamine D (25OHD < 25 nmol/l of 10 ng/ml) kan bij volwassenen aanleiding geven tot het ontstaan van osteomalacie⁶, maar bij dergelijke zeer lage concentraties komt niet altijd noodzakelijk osteomalacie voor⁸.

Bij secundaire hyperparathyroïdie ten gevolge van nierinsufficiëntie, kan een matig vitamine D-tekort gepaard gaan met een verlies van botmassa. Dergelijk tekort speelt waarschijnlijk ook een rol in het ontstaan van osteoporose. Nochtans is het verband tussen vitamine D-gebrek en verhoogd fractuurrisico onduidelijk¹.

Tot de groepen die het grootste risico lopen op vitamine D-tekort behoren oudere personen die in een instelling verblijven, zeer oude personen in het algemeen, personen met een donkere huid en gesluierte vrouwen. Andere oorzaken van vitamine D-gebrek zijn, onder meer, chronische nierfunctiestoornissen, een in het algemeen zeer deficiënte voedingswijze of malabsorptie van vetten^{1,9}.

1.5 Bewezen nut van het toedienen van vitamine D-supplementen

1.5.1 Fractuurpreventie bij broze beenderen

Het is niet eenvoudig om op basis van, vaak inconsistente, literatuurgegevens¹⁰ te bepalen welke populatie het meeste nut kan halen uit het toedienen van een supplement van vitamine D ter preventie van fracturen. Hieraan is ook de vraag over het nut van calciumsupplementen toegevoegd aan vitamine D verbonden. We gaan hier verderop uitgebreider op in in het deeltje over calcium.

1.5.2 Valpreventie

Het kan nuttig zijn om vitamine D (samen met calcium) toe te dienen aan oudere vrouwen in het kader van valpreventie.

Uit een meta-analyse (gepubliceerd in 2009, 8 dubbelblinde RCT's, 2426 patiënten met een gemiddelde leeftijd van minstens 65 jaar) blijkt dat het dagelijks toedienen van 700 tot 1000 IU vitamine D (met of zonder calcium) het relatieve risico op een val bij vrouwen in de menopauze met 19% vermindert (in absolute cijfers: 44% versus 54%, een absolute risicoreductie van 9,4% voor een behandeling van 2 tot 36 maanden, voor het geheel van de geïncludeerde studies)¹¹.

Een ander systematisch literatuuroverzicht uit 2010 (9 RCT's, 5809 deelnemers) toont een relatieve risicoreductie op vallen aan van 17% (95%BI: 11 tot 23%; absolute cijfers niet meegedeeld) voor een behandelingsduur van 6 tot 36 maanden. Leeftijd, noch geslacht (vrouwen maakten de meerderheid uit), noch antecedenten van of risicofactoren voor vallen hadden een invloed op het resultaat¹².

Een RCT, gepubliceerd in 2010 in een populatie van 302 oudere (leeftijd van 70 tot 90 jaar), niet-geïstitutionaliseerde vrouwen met een voorgeschiedenis van vallen, met spierzwakte en

bepaalde mobiliteit en een 25OHD-spiegel < 24 ng/ml, toont aan dat dagelijks toedienen van 1000 IU vitamine D₂ en 1 g calcium de spierkracht en mobiliteit verbetert¹³.

Een recenter literatuuroverzicht (gepubliceerd in 2011) over vitamine D en valpreventie (26 RCT's, 45782 patiënten, met een gemiddelde leeftijd van 76 jaar, 78% vrouwen) toonde de werkzaamheid van vitamine D: OR (odds ratio) voor minstens 1 valpartij van 0,86 (95%BI: 0,77 tot 0,96). De werkzaamheid bleek groter bij personen die bij de start van het onderzoek een vitamine D-tekort vertoonden en in de studies waarbij ook calcium werd gegeven. De auteurs van dit literatuuroverzicht beschouwen de gevonden evidentie als zwak tot matig wegens de heterogeniteit van de geïncludeerde studies en publicatiebias¹⁴.

Het effect van het om de 3 maanden toedienen van 150000 IU cholecalciferol (D₃) gedurende 9 maanden, naast het aanzetten tot meer gebruik van calciumrijke voeding, werd onderzocht bij 686 niet-geïstitutionaliseerde vrouwen, ouder dan 70 jaar. Er was, versus placebo, geen effect op vallen en op spierkracht, ondanks een stijging van de serumconcentratie van 25OHD¹⁵. In een ander onderzoek kregen 2256 niet-geïstitutionaliseerde vrouwen van minstens 70 jaar 1 maal per jaar een zeer hoge dosis vitamine D (500000 IU) gedurende 3 tot 5 jaar. Dit bleek schadelijk: het risico op vallen (en fracturen) nam toe¹⁶. Deze twee laatste studies tonen aan dat het intermitterend toedienen van hoge dosissen vitamine D niet kan worden aanbevolen.

Een in 2011 gepubliceerd literatuuroverzicht onderzocht ook het nut van een vitamine D-supplement in functie van de toegediende dosis en het effect op spierkracht, gangpatroon en evenwicht. De resultaten van 13 RCT's (2268 deelnemers, meestal vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 78 jaar) werden in het overzicht opgenomen; 7 studies gingen over

niet-geïstitutionaliseerde personen en 6 over geïstitutionaliseerde personen. Een dagelijkse dosis van 800 tot 1000 IU vitamine D blijkt keer op keer een gunstig effect te geven op spierkracht en evenwicht. Een effect op het gangpatroon kon niet worden aangetoond¹⁷.

Vooraf op basis van hoger vermeld systematisch literatuuroverzicht uit 2010¹² adviseert een Amerikaanse consensusrichtlijn uit 2012 om vitamine D toe te dienen aan niet-geïstitutionaliseerde personen ouder dan 65 jaar die een verhoogd valrisico vertonen¹⁸. Een recente update van een systematisch literatuuroverzicht door de Cochrane Collaboration over valpreventie bij niet-geïstitutionaliseerde ouderen verzamelt gegevens uit 159 RCT's (79193 deelnemers). Dit onderzoek komt tot een meer genuanceerd besluit: vitamine D-supplementen blijken de valfrequentie niet te verminderen, maar zouden zinvol kunnen zijn bij personen met een lage vitamine D-concentratie bij het begin van de behandeling¹⁹.

We beschikken over onvoldoende bewijsmateriaal om een systematische vitamine D-toediening te verantwoorden in het kader van valpreventie bij niet-geïstitutionaliseerde ouderen.

Voor geïstitutionaliseerde personen toont een systematisch literatuuroverzicht van de Cochrane Collaboration uit 2010 het nut van vitamine D-toediening voor het verminderen van de valfrequentie (relatief risico: 0,72; 95%BI: 0,55 tot 0,95; 4 RCT's, n = 4512), maar niet voor het valrisico (relatief risico: 0,98; 95%BI: 0,89 tot 1,09; 5 RCT's, n = 5095)²⁰.

Het toedienen van vitamine D aan geïstitutionaliseerde personen met een verhoogd valrisico vermindert de valfrequentie.

1.5.3 *Het verbeteren van het geestelijk welzijn of de preventie van depressie*

Een systematisch literatuuroverzicht suggereert een verband tussen zwak cognitief functioneren en verhoogde kans op ziekte van Alzheimer enerzijds en lage vitamine D-concentratie anderzijds²¹. Het causaal verband kan echter net zo goed omgekeerd zijn, namelijk dat verminderde cognitie aanleiding kan geven tot een voedingsdeficiëntie en minder blootstelling aan zonlicht.

Een eerder vermeld onderzoek waarin 2256 niet-geïnstitutionaliseerde vrouwen van minstens 70 jaar 1 maal per jaar een zeer grote dosis vitamine D (500000 IU) kregen toegediend had vitamine D geen effect op het geestelijk welzijn¹⁶. Geen enkel preventief effect op het optreden van depressie kon worden vastgesteld in de grote Women's Health Initiative studie, waarbij 36282 vrouwen tussen de 50 en 80 jaar oud calcium (1000 mg/dag) en vitamine D (400 IU/dag) kregen toegediend²².

Een RCT includeerde 243 personen (30 tot 75 jaar oud) met een beginconcentratie 25OHD > 55nmol/l, en vergeleek met een controlegroep. Aangetoond werd dat een lage concentratie van calcidiol in verband kan gebracht worden met een hogere frequentie van symptomen van depressie, maar dat het toedienen van vitamine D (40000 IU per week gedurende 6 maanden) dit probleem niet kan voorkomen²³.

We beschikken over geen bewijs dat vitamine D van nut kan zijn in de preventie van depressieve verschijnselen, noch voor de verbetering van het geestelijk welzijn.

1.5.4 *Cardiovasculaire preventie*

Het idee dat het toedienen van vitamine D nuttig zou kunnen zijn in cardiovasculaire preventie is gebaseerd op epidemiologische gegevens die een verhoogd risico op vasculaire aandoe-

ningen en sterfte aantoonde in geval van vitamine D-gebrek en op basis van in vitro gegevens die suggereren dat vitamine D het cardiovasculair stelsel kan beïnvloeden op verschillende niveaus²⁴. Een narratief literatuuronderzoek uit 2011 komt tot het besluit dat slechts in weinig RCT's het effect van vitamine D-supplementen op cardiovasculaire voorvallen wordt onderzocht en dat uit de resultaten geen besluiten te trekken zijn of dat de resultaten contradictorisch zijn²⁵.

Een systematisch literatuuroverzicht, eveneens in 2011 gepubliceerd, verzamelt resultaten uit 51 studies die het nut van vitamine D-supplement versus geen supplement onderzochten. Deze meta-analyse toont geen enkel gunstig significant effect van vitamine D op overlijden, myocardinfarct of CVA²⁶. De kwaliteit van de geïncludeerde studies, met geringe heterogeniteit, is echter zwak of op zijn best matig.

Een kleine RCT bij 114 vrouwen (gemiddelde leeftijd: 64 jaar) toonde geen effect van het dagelijks toedienen van 2500 IU vitamine D₃ versus placebo op intermediaire criteria voor cardiovasculair risico (endotheliale functie, soepelheid van arteriën, CRP)²⁷. Een andere kleine RCT (305 postmenopauzale vrouwen) kan geen nuttig effect aantonen voor het toedienen van 400 of 1000 IU vitamine D gedurende 1 jaar op diverse cardiovasculaire risicofactoren (lipiden en lipoproteïnes, ultrasensitief CRP, IL-6, bloeddruk)²⁸.

Een eerdere meta-analyse suggereert een vermindering van het cardiovasculair risico door vitamine D, maar in een bijzondere setting (5 van de 6 geïncludeerde studies uitgevoerd bij nierdialysepatiënten)²⁹.

Literatuurgegevens kunnen het toedienen van vitamine D geen plaats geven in de cardiovasculaire preventie.

1.5.5 *Kankerpreventie*

Literatuurgegevens over de rol van vitamine D in kankerpreventie zijn te-

genstrijdig. Volgens zeldzame RCT's zou 1000 IU vitamine D per dag het totaal aantal kankers verminderen. Observationeel onderzoek toont een toename van kankers met hogere doses 25OHD. Het effect kan ook nog afhankelijk zijn van het soort kanker. De auteurs van een meta-analyse melden dat gebrek aan betrouwbare evidentie niet toelaat om tot een besluit te komen³⁰.

De huidige gegevens uit de literatuur laten niet toe om te besluiten dat aan vitamine D een gunstig effect in de kankerpreventie kan worden toegeschreven.

1.5.6 *Daling van mortaliteit*

Het effect op de mortaliteit van alerhande vormen van vitamine D werd onderzocht: vitamine D₃ of cholecalciferol, vitamine D₂ of ergocalciferol, zogenaamd actieve vormen van vitamine D, alfacalcidol en calcitriol. Uit een meta-analyse van 50 RCT's (n = 94148, 79% vrouwen, gemiddeld 74 jaar, vaak geïnstitutionaliseerd) bleek alleen cholecalciferol (vitamine D₃) werkzaam in het verminderen van de globale sterfte (NNT = 161; 95%BI: 107 tot 481; behandeling meestal gedurende 2 jaar)³¹. Anderzijds verhoogt de combinatie van vitamine D₃ + calcium het risico op het ontstaan van nefrolithiase (RR = 1,17; 95%BI: 1,02 tot 1,34). Alfacalcidol en calcitriol verhogen het risico op het optreden van hypercalciëmie (RR = 3,18; 95%BI: 1,17 tot 8,68; I² 17%). Er is geen significant verschil vastgesteld wat betreft mortaliteit specifiek te wijten aan cardiovasculaire aandoeningen of aan kanker.

Uit een meta-analyse van individuele gegevens (N = 13; 70528 patiënten, 87% vrouwen, gemiddelde leeftijd 70 jaar (IQR 62-77)) bleek het toedienen van vitamine D en calcium de mortaliteit met 9% te verminderen (95%BI voor hazard ratio van 0,84 tot 0,98; NNT = 151 op 3 jaar)³². Dit was niet het geval voor vitamine D alleen.

De resultaten van dergelijk onderzoek moet men zeer voorzichtig interpreteren: het eindpunt sterfte was nooit een primair eindpunt in deze onderzoeken waarbij fractuurpreventie wordt onderzocht. De auteurs zelf besluiten dat “het toedienen van vitamine D geen schadelijke invloed heeft op het overleven”.

Er is geen overeenstemming in de resultaten van de verschillende systematische literatuurstudies over mortaliteitsreductie door het toedienen van vitamine D zonder calcium.

1.6 Voor wie vitamine D-supplementen?

Op consensus gebaseerde (lokale) richtlijnen zijn niet eensluidend in het omschrijven van een populatie die een vitamine D-supplement dient te krijgen. Er bestaat, op basis van actuele evidentie, een consensus van experts uit de Verenigde Staten om niet systematisch en zonder specifiek doel vitamine D-supplementen toe te dienen^{33,34}. De Nederlandse Gezondheidsraad echter geeft de meest maximalistische aanbeveling, namelijk het dagelijks toedienen van 400 IU vitamine D aan elke vrouw boven de 50 jaar¹.

Op basis van de huidige gegevens beschikken we niet over afdoende bewijzen om het toedienen van supplementen van vitamine D aan alle personen ouder dan 50 of 65 jaar aan te bevelen.

1.7 De dosis van vitamine D-supplementen

Een dosis van meer dan 2000 IU vitamine D per dag wordt niet aangeraden. De toxische dosis is vermoedelijk een stuk hoger maar deze waarde is niet precies gekend¹.

Uit een RCT die 2256 niet-geïnstitutionaliseerde vrouwen van minstens 70 jaar oud includeerde, bleek dat het één maal per jaar toedienen van een zeer hoge dosis vitamine D (500000 IU) gedurende 3 tot 5 jaar een negatief effect veroorzaakte, met name een verhoogd valrisico en een hogere frequentie van fracturen¹⁶.

Een recente meta-analyse van individuele gegevens kon aantonen dat een dosis van minstens 800 IU maar minder dan 2000 IU vitamine D noodzakelijk is voor fractuurpreventie³⁵. Hierbij dient vermeld dat de therapietrouw groter was in de groep die dagelijks minstens 800 IU vitamine D innam, dan bij patiënten die een lagere dosis kregen, wat de interpretatie van de resultaten enigszins bemoeilijkt.

Een andere recente meta-analyse toont aan dat met het gebruik van vitamine D₃ een hogere concentratie van 25OHD kan bereikt worden dan met vitamine D₂³⁶.

Een intoxicatie met vitamine D is gekenmerkt door neerslag van calciumfosfaat in de nieren (nierstenen en nefrocalcinose). Dit kan nierinsufficiëntie voor gevolg hebben. Calciumfosfaat kan ook neerslaan in de lens (cataract), in de bloedvatwand, longen, pancreas en huid. Een hoge calciëmie kan nausea, braken, obstipatie, polydypsie, polyurie en verminderd bewustzijn veroorzaken³⁷.

Een dagelijkse dosis van vitamine D₃ (cholecalciferol) van minstens 800 IU, maar minder dan 2000 IU is waarschijnlijk de meest geschikte dosis voor fractuurpreventie (op voorwaarde dat er ook voldoende calcium wordt ingenomen).

2 CALCIUM

2.1 Bronnen en hoeveelheden calcium

Melkproducten zijn de belangrijkste bronnen van calcium in de voeding.

Vier of vijf eenheden melkproducten (glazen melk of plakken kaas) per dag voor volwassenen volstaan om de calciumbehoefte te dekken, zonder dat hierbij nog calciumsupplementen nodig zijn^{37,38}.

Verschillende calciumzouten worden als oraal calciumsupplement gebruikt: carbonaat, citraat, glubionaat, gluconaat en lactaat. In magistrale vorm worden in België vooral het carbonaat en acetaat gebruikt. Calcium wordt actief geresorbeerd in de dundarm. Verschillende factoren, waaronder vitamine D, beïnvloeden deze resorptie. Ongeveer één derde van het ingenomen calcium wordt uiteindelijk opgenomen. Calciumcarbonaat (2,5 g = 1 g elementair calcium) wordt bij voorkeur tijdens of na een maaltijd ingenomen, wegens een verbeterde biodisponibiliteit in zuur gastrisch milieu³⁹. Het is vermoedelijk beter om bij patiënten die lijden aan achloorhydrie, en misschien ook bij personen die behandeld worden met een protonpompinhibitor, om geen calciumcarbonaat te gebruiken, maar calciumcitraat (4,74 g = 1 g elementair calcium) want de resorptie hiervan is niet afhankelijk van de pH in de maag⁴⁰. Wetenschappelijk bewijs voor deze aanbeveling is er echter niet⁴¹. Indien men alle factoren die een rol spelen in acht neemt zijn de verschillen in biodisponibiliteit waarschijnlijk onbelangrijk.

Alle orale calciumpreparaten kunnen obstipatie uitlokken. Calciumcarbonaat zou meer oprispingen veroorzaken³⁸. Algemeen wordt geadviseerd om calciumsupplementen 's avonds in te nemen^{42,43}.

De dagelijkse calciuminname (via de voeding inbegrepen) mag niet meer zijn dan 2500 mg, zoniet is er risico op hypercalciëmie, vorming van nierstenen en nierfunctiedaling².

2.2 Interacties met calciumzouten

Orale calciumzouten verminderen de absorptie van tetracyclines (behalve van doxycycline en minocycline), chinolonen, fluorides, bisfosfonaten en estramustine³⁸.

2.3 Calcium en het cardiovasculair risico

Uit een meta-analyse (15 RCT's, n = 12000, hoofdzakelijk blanke vrouwen, gemiddeld 75 jaar), gepubliceerd in 2010, blijkt na een behandeling met calciumsupplementen gedurende 2 tot 5 jaar een significante stijging van de incidentie van myocardinfarct (RR = 1,31)⁴⁴. Deze meta-analyse kent echter verschillende beperkingen, in het bijzonder dat de gebruikte bronnen niet toelaten om een causaal verband tussen de inname van calcium en de cardiovasculaire voorvallen te leggen⁴⁵. Onderzoek op basis van gegevens uit de Women's Health Initiative Calcium/Vitamin D Supplementation Study maakt onderscheid tussen vrouwen die calciumsupplementen innamen van bij het begin van de studie (8429 ontvingen in de loop van de studie calcium plus vitamine D en 8289 een placebo) en tussen de vrouwen die dit initieel niet kregen (9747 kregen in de loop van het onderzoek calcium plus vitamine D en 9817 een placebo). De resultaten van dit onderzoek tonen dat er in de eerste groep een verhoogd risico op myocardinfarct of van coronaire revascularisatie optrad (Hazard Ratio 1,16 met 95%BI: 1,01 tot 1,34), maar voor alle andere cardiovasculaire criteria zijn de 95%BI nauwelijks significant⁴⁶. De auteurs van deze publicatie combineren vervolgens de resultaten van deze studie met die van 2 RCT's over een associatie van calcium en vitamine D en tonen op die manier een verhoogd risico op myocardinfarct, CVA en die twee samen. De onderwaarde van de 95%BI bena-

dert echter steeds zeer dicht 1, voor wat het relatieve risico betreft. Dit betekent dat er nauwelijks verschil is aan te tonen, wat twijfels doet ontstaan over het klinisch belang van de bekoemen resultaten. Tenslotte toont een meta-analyse van alle studies met calciumsupplementen, al dan niet samen met vitamine D, eveneens een stijging van het risico op myocardinfarct (RR = 1,24; 95%BI: 1,07 tot 1,45), op CVA (RR = 1,15; 95%BI: 1,00 tot 1,32), op infarct en CVA samen (RR = 1,15; 95%BI: 1,03 tot 1,27)⁴⁶. Andermaal zijn de cijfers weinig overtuigend. Ook maakt het combineren van studies met inname van calcium zonder vitamine D en calcium met vitamine D het er voor de clinicus niet eenvoudiger op om deze cijfers te interpreteren. Recenter onderzoek (een RCT over 5 jaar, waarna observatie gedurende nog eens 4,5 jaar) kon geen stijging van overlijden of hospitalisatie ten gevolge van cardiovasculaire oorzaken aantonen bij 1460 vrouwen (bij het begin van de studie gemiddeld 75 jaar). De resultaten suggereren zelfs een daling van het risico bij vrouwen met een cardiovasculair voorval in de voorgeschiedenis⁴⁷. Een prospectief cohortonderzoek over een duur van 11 jaar levert geen eenduidige resultaten over het verband tussen het optreden van myocardinfarct en de totale calciuminname (voeding + supplementen), opgedeeld in kwartielen⁴⁸.

Algemeen wordt voorzichtigheid geadviseerd bij het toedienen van calciumsupplementen bij personen met een verhoogd cardiovasculair risico. Een toename van de incidentie van myocardinfarcten is waarschijnlijk alleen mogelijk door het toedienen van calciumsupplementen en niet door calcium uit de voeding⁴⁴. In de eerder geciteerde prospectieve cohortstudie is het risico op myocardinfarct verhoogd bij gebruikers van calciumsupplementen versus niet-gebruikers, vooral in het geval van gebruik van supplementen zonder inname van cal-

cium via de voeding⁴⁸. Verder onderzoek op lange termijn met voldoende power is nodig om dit potentieel gevaar van verhoogd risico op myocardinfarct af te wegen tegenover de voordelen op gebied van fractuurpreventie.

Er is onvoldoende evidentie om een verhoogd cardiovasculair risico door gebruik van calciumsupplementen uit te sluiten. Dit risico is niet aangetoond bij inname van calcium via de voeding.

3 OSTEOPOROSE

3.1 Calcium en vitamine D in de preventie van osteoporotische fracturen

Een meta-analyse gepubliceerd in 2007 toonde het belang aan van het toedienen van calcium (in een dosis van minstens 1200 mg per dag) met of zonder vitamine D aan personen ouder dan 50 jaar (het overgrote deel vrouwen) in de preventie van osteoporotische fracturen⁴⁹.

Een systematisch literatuuroverzicht van de Cochrane Collaboration uit 2009 toont aan dat de combinatie van calcium en vitamine D het risico op heupfracturen doet dalen, terwijl vitamine D alleen hiervoor niet werkzaam is. De werkzaamheid was echter slechts duidelijk bij geïnstitutionaliseerde vrouwen die dagelijks 700 tot 800 IU vitamine D en 1200 mg elementair calcium innamen, met name in twee studies die in totaal 3853 personen includeerden, waarvan de vitamine D-spiegel laag was bij inclusie in de studie (respectievelijk 40 en 21 nmol/l in de twee groepen voor het begin van de interventie)⁵⁰. Deze meta-analyse van de Cochrane Collaboration werd recent teruggetrokken.

Een meta-analyse uit 2010 gebaseerd op individuele gegevens (7 studies, 68516 personen) toont dat er bij personen van gemiddeld 70 jaar (gaande

van 62 tot 85 jaar) met een forse meerderheid vrouwen (85%), bij preventieve inname van 10 µg (400 IU) vitamine D samen met calcium, een vermindering van alle fracturen (NNT = 213 voor een behandeling van 3 jaar, NNT = 111 na de leeftijd van 70 jaar) en van heupfracturen (NNT = 225 voor 70-plussers en 548 voor personen zonder eerdere fractuur) optreedt⁵¹. Het toedienen van vitamine D alleen (dus zonder toevoeging van calcium) blijkt niet werkzaam in subgroepanalyses.

Een andere meta-analyse van 15 RCT's (n = 52915; gemiddelde leeftijden van 53 tot 85 jaar; geïnccludeerde vrouwen van 24 tot 100%) laat een daling zien van fracturen met de combinatie van vitamine D + calcium (NNT = 76; 95%BI: 44 tot 909), maar niet met vitamine D alleen³⁰. De auteurs van deze meta-analyse wijzen er op dat het effect van vitamine D-toediening samen met calciumsupplementen waarschijnlijk minder uitgesproken is bij niet-geïncstitutionaliseerde personen dan bij geïncstitutionaliseerde.

Een recente meta-analyse verzamelt de individuele gegevens van 31.022 personen ouder dan 65 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar, 91% vrouwen) en probeert de dosis vitamine D (met of zonder calcium) te bepalen die noodzakelijk is om breuken te voorkomen³⁵. Deze meta-analyse toont aan dat voor alle doseringen vitamine D samen de daling van het aantal heupfracturen statistisch niet significant is (HR = 0,90; 95%BI: 0,80 tot 1,01). Dit in tegenstelling tot voor alle niet-vertebrale fracturen (HR = 0,93; 95%BI: 0,87 tot 0,99). In een heranalyse van de gegevens in functie van de toegediende dosis vitamine D wordt, voor een gemiddelde dosis van 800 IU vitamine D (grenzen: 792 tot 2000 IU), de daling van de fractuurincidentie wel significant: HR = 0,70 (95%BI: 0,58 tot 0,86) voor reductie van heupfracturen en HR = 0,86 (95%BI: 0,76 tot 0,96) voor alle niet-vertebrale fracturen. Deze gegevens zijn gelijk

voor alle subgroepen, in functie van leeftijd, levenswijze, initiële 25OHD-concentratie of inname van calcium-supplementen.

Ter herinnering: het eenmalig toedienen van een zeer hoge dosis vitamine D (500000 IU) aan vrouwen die minstens 70 jaar oud zijn bleek schadelijk (een hoger valrisico en meer breuken)⁶.

De recente NHG-Standaard raadt eveneens het gebruik aan van vitamine D (met voldoende calciuminname) in geval van een verhoogd fractuurrisico³⁷. De kans op een fractuur neemt toe na de leeftijd van 50 jaar, in geval van een eerdere vertebrale fractuur of een voorafgaande niet-vertebrale fractuur als gevolg van een val of een mineur trauma. Dit risico kan ook verhoogd zijn volgens een algoritme dat rekening houdt met een leeftijd \geq 60 jaar, ondergewicht (BMI < 20 kg/m² of een gewicht < 60 kg), een niet-recente niet-vertebrale fractuur na de leeftijd van 50 jaar en een ouder met een voorgeschiedenis van heupfractuur. De toe te dienen dosis van het calciumsupplement is afhankelijk van de calciuminname via voeding. De aanbevolen dosis van vitamine D is 800 IU.

Op basis van de literatuurgegevens kan men, in het kader van de preventie van osteoporotische fracturen, het toedienen van een vitamine D-supplement (800 IU tot 2000 IU per dag) samen met voldoende calciuminname (1200 mg/dag) aanbevelen voor alle oudere geïncstitutionaliseerde personen en wanneer er een verhoogd fractuurrisico bestaat. In geen enkele richtlijn wordt de behandelingsduur gespecificeerd (of beperkt in tijd)

Voor de groep van (oudere) niet-geïncstitutionaliseerde personen zijn er te weinig gegevens voorhanden om te oordelen over het nut en de nadelen van het toedienen van meer dan 400 IU vitamine D₃ samen met 1000 mg

calcium als primaire fractuurpreventie bij postmenopausale vrouwen³⁴. Er wordt aanbevolen om aan deze vrouwen geen vitamine D \leq 400 IU samen met calcium voor te schrijven.

Men veronderstelt dat, indien de calciuminname via de voeding aan de normen voldoet, vitamine D alleen (dus zonder calciumsupplement) het botverlies bij vrouwen kan tegenhouden, maar hiervoor bestaat geen formeel bewijs¹. We willen eraan herinneren dat vier (of vijf, afhankelijk van de bron) eenheden melkproducten (glazen melk of kaas) per dag worden aanbevolen^{37,38}.

In de huidige literatuurgegevens kan geen bewijs gevonden worden waaruit blijkt dat systematisch toedienen van vitamine D of calciumsupplementen aan niet-geïncstitutionaliseerde personen nuttig zou zijn.

3.2 Calcium voor personen die behandeld worden voor osteoporose

De referentiebehandeling van osteoporose bij verhoogd fractuurrisico is een therapie met bisfosfonaten³⁷. Deze behandeling is ook het best bestudeerd. Een evaluatie van het nut van de verschillende bisfosfonaten kan men terugvinden in het hoofdstuk 'Osteo-articulaire aandoeningen' van het WZC-Formularium.

Indien de aanvoer via de voeding van calcium en vitamine D niet volstaat moeten beide steeds aan een behandeling met bisfosfonaten worden toegevoegd. In de klinische studies met alendronaat bijvoorbeeld kregen de patiënten een calciumsupplement van 500 mg per dag (dit supplement werd enkele uren na de inname van alendronaat toegediend).

De lijst met referenties kan geraadpleegd worden op de website: www.formularium.be

KORT NIEUWS

TIOTROPIUM VERSUS LANGWERKENDE β_2 -MIMETICA BIJ COPD

Bespreking van:

- Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD009157. DOI: 10.1002/14651858.CD009157.pub2.
- Dong YH, Lin HH, Shau WY et al. Comparative study of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013;68:48-56.

De onderhoudsbehandeling bij COPD heeft als doel de symptomen onder controle te houden, de frequentie en ernst van exacerbaties te verminderen, de algemene gezondheidstoestand en levenskwaliteit te verbeteren en de mortaliteit te verkleinen¹. Richtlijnen geven tiotropium een plaats in de onderhoudsbehandeling van stabiel COPD naast de andere bronchodilatoren zoals langwerkende β_2 -mimetica^{1,2}. In het WZC Formularium selecteren wij voor deze indicatie een langwerkend β_2 -mimeticum³.

Dit jaar verschenen verschillende systematische literatuuroverzichten waarin o.a. vergelijkingen van tiotropium met langwerkende β_2 -mimetica aan bod kwamen^{4,5,6}. De geïncludeerde studies waren RCT's met een studieduur van 3 tot 12 maanden en vergeleken tiotropium met de verschillende langwerkende β_2 -mimetica salmeterol, formoterol en indacaterol. Ondanks de heterogeniteit in geïncludeerde populaties en eindpunten, proberen we de resultaten hieronder samen

te vatten. Er dient echter opgemerkt te worden dat vrijwel alle studies gesponsord werden door de farmaceutische industrie, waardoor het risico op bias verhoogd is.

Er is geen significant verschil tussen tiotropium en langwerkende β_2 -mimetica op symptoomcontrole, met uitzondering van indacaterol 300 μ g, dat bij directe vergelijking beter scoort dan tiotropium op dit eindpunt (OR = 0,60; 95%BI: 0,43-0,83)⁵. Volgens twee meta-analyses geeft tiotropium aanleiding tot minder exacerbaties (respectievelijke OR = 0,86 [95%BI: 0,79-0,93]⁴ en 0,87 [95%BI: 0,80-0,94]⁵) en hospitalisaties ten gevolge hiervan (respectievelijke OR = 0,87 [95%BI: 0,77-0,99]⁴ en 0,76 [95%BI: 0,65-0,89]⁵) in vergelijking met de langwerkende β_2 -mimetica⁵. Op het vlak van levenskwaliteit besluit de ene review dat er geen significant verschil is tussen tiotropium en langwerkende β_2 -mimetica [op indacaterol na]⁵, terwijl een andere review vermeldt dat de resultaten afhankelijk zijn van het type langwerkend β_2 -mimeticum⁴. Het aantal ernstige ongewenste effecten blijkt uit het ene literatuuroverzicht lager te zijn bij de patiënten behandeld met tiotropium in vergelijking met de langwerkende β_2 -mimetica (OR = 0,88 [95%BI: 0,78-0,99]⁴, terwijl het andere literatuuroverzicht geen significant verschil vindt⁵.

De totale mortaliteit verschilt niet significant tussen tiotropium en de langwerkende β_2 -mimetica^{4,5}. Alle studies in de systematische literatuuroverzichten werden uitgevoerd met de Handihaler (inhalatiepoeder). Verschillende trials⁶⁻⁸ die het effect van de toedieningswijze van tiotropium bestudeerden, bemerkten een hoger mortaliteitsrisico bij het gebruik van de Respimat soft mist inhaler (do-

seeraërosol): OR = 1,51 (95%BI: 1,06-2,19) ten opzichte van placebo en OR = 1,65 (95%BI: 1,13-2,43) ten opzichte van de Handihaler⁶. Het risico is het grootst voor sterfte door een cardiovasculaire aandoening, bij patiënten met ernstige COPD en aan hogere dagelijkse dosissen. Er werd geen extra risico vastgesteld bij de Handihaler of de langwerkende β_2 -mimetica⁶. Ten gevolge van deze meta-analyse en eerder gepubliceerde studies gaan stemmen op om de Respimat soft mist inhaler van de markt te halen⁸.

Commentaar van de redactie

De evidentie is niet eenduidig over het al dan niet voordeliger zijn van tiotropium of langwerkende β_2 -mimetica bij de chronische behandeling van COPD. Tiotropium is doeltreffender dan langwerkende β_2 -mimetica in de preventie van exacerbaties en COPD-gerelateerde ziekenhuisopnames, maar er zijn geen significante verschillen in het totaal aantal ziekenhuisopnames of mortaliteit gedurende de studieduur. Symptoomverlichting is gelijkaardig in beide behandelingsgroepen. Tiotropium is bovendien ongeveer dubbel zo duur als salmeterol. We zien geen reden om een wijziging door te voeren in de selectie van het WZC Formularium.

Referenties

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2011. <http://www.goldcopd.org>.
- National Institute of Health and Clinical Excellence. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE Clini-

cal Guideline CG101, June 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>.

- 3 Redactie WZC-Formularium. Onderhoudsbehandeling van COPD. Hoofdstuk 'Ademhalingsstelsel'. WZC Formularium 2012;74-78.
- 4 Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD009157. DOI: 10.1002/14651858.CD009157.pub2.
- 5 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tiotropiumbromid bei COPD. IQWiG Projekt A05-18, 2012. <https://www.iqwig.de/a05-18-tiotropiumbromid-bei-copd.986.html?tid=1142>.
- 6 Dong YH, Lin HH, Shau WY et al. Comparative study of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013;68:48-56.
- 7 van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL et al. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir Med* 2009;103:22-9.
- 8 Beasley R, Singh S, Loke YK et al. Call for worldwide withdrawal of tiotropium Respimat mist inhaler. *BMJ* 2012;345:e7390.

ZIEKTE VAN ALZHEIMER: DONEPEZIL + MEMANTINE?

Bespreking van:

- Howard R, McShane R, Lindsay J et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366:893-903.

De beperkte werkzaamheid van de cholinesterase-inhibitoren en memantine in de behandeling van de ziekte van Alzheimer wordt reeds benadrukt in het WZC-Formularium.

Recent werden de resultaten van de DOMINO-studie gepubliceerd. Deze studie evalueert, over een verloop van 12 maanden, het nut van het verderzetten van een behandeling met donepezil, al dan niet met toevoeging van memantine aan de behandeling, bij 295 niet-geïstitutionaliseerde patiënten wiens ziekte van Alzheimer evolueerde naar het ernstige stadium (gestandaardiseerde MMSE-score van 5-13; gemiddelde score: 9, waarvoor donepezil overigens niet meer de indicatie heeft). De geïncludeerde patiënten namen allen reeds donepezil gedurende minstens 3 maanden, waarvan minstens 6 weken aan een dagelijkse dosis van 10 mg. 73% van de deelnemers nam donepezil al langer dan een jaar tot maximaal 5 jaar. We mogen hier dus eigenlijk spreken van "responders" op donepezil, van wie de aandoening nu verder achteruitgaat. Bij deze patiënten worden 4 behandelingsstrategieën geëvalueerd: stoppen van alle anti-Alzheimermedicatie, verderzetten van donepezil, vervangen van donepezil door memantine en toevoegen van memantine aan de donepezilbehandeling (in feite donepezil en memantine steeds versus corresponderende placebo in factorieel 2 x 2 protocol).

Volgende twee primaire eindpunten worden gekozen: de evolutie van de gestandaardiseerde MMSE-score (waarbij de drempel voor een klinisch relevant verschil wordt gelegd op 1,4 punten) en evolutie op de Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS) (waarbij de drempel op een verschil van 3,5 punten wordt gelegd). Deze klinisch relevante drempelwaarden zijn gebaseerd op de resultaten van de eerste 127 deelnemers (0,4 keer de standaarddeviatie van het verschil met de baselinewaarde), en zijn dus geen correct bepaalde reële drempelwaarden voor klinische relevantie. Alleen het verderzetten van donepezil leidde, in vergelijking met placebo tot een klinisch relevante vertraging van de achteruitgang van de MMSE- en BADLS-scores. Dit was niet het geval voor memantine in monotherapie of voor de associatie donepezil-memantine. Wel merkt men een tijdelijke vertraging van de achteruitgang van de MMSE-scores na 30 weken in de associatie-groep t.o.v. donepezil monotherapie. Ook moeten we erop wijzen dat de behandeling het vaakst gestopt werd in de memantine-groep (20%).

De score op de Neuropsychiatric Inventory (NPI) was een secundair eindpunt; op dit eindpunt was de associatie statistisch significant meer werkzaam dan de beide middelen in monotherapie.

Commentaar van de redactie
De resultaten van deze studie voegen nauwelijks iets toe aan wat we reeds wisten uit eerdere publicaties over de werkzaamheid van anti-Alzheimermiddelen.

VOORDELEN VAN HORMONALE SUBSTITUTIETHERAPIE IN DE MENOPAUIZE IN DE PREVENTIE VAN CHRONISCHE AANDOENINGEN

Bespreking van:

- Nelson HD, Walker M, Zakher B. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. preventive services task force recommendations. *Ann Intern Med* 2012;157:104-13.

In het hoofdstuk ‘Hormonaal Stelsel’ van het WZC-Formularium komen we tot de conclusie dat “de nadelen van hormonale substitutietherapie groter zijn dan de voordelen”. Om die reden selecteren we geen enkel geneesmiddel voor deze indicatie, met uitzondering van lokaal estriol voor de behandeling van vaginale atrofie en recidiverende urineweginfecties.

Een nieuw systematisch literatuuroverzicht werd recent gepubliceerd. Doel van deze publicatie was het updaten van onze kennis over de werkzaamheid van hormonale substitutietherapie voor wat betreft het verminderen van de incidentie van chronische aandoeningen en voor wat betreft ongewenste effecten. Waar mogelijk en relevant werden ook verschillen tussen subgroepen geëvalueerd.

De auteurs verzamelden de gegevens van 9 studies, waarvan de Women’s Health Initiative^{1,2} de belangrijkste blijft, met 11 jaar follow up. Oestroprogestatieve associaties verminderen het aantal fractures (46 fractures minder per 10000 patiëntenjaren) maar verhogen het risico op invasieve borstkanker (8 gevallen meer), CVA (9 gevallen meer), diepe veneuze trombose (12 gevallen meer), longembolie (9 gevallen meer), mortaliteit door longkanker (5 gevallen meer), blaasaandoeningen (20 gevallen meer), incontinentie (872 gevallen meer) en dementie (22 gevallen meer). Ook een monotherapie met oestrogenen ver-

mindert het aantal fractures (56 fractures minder per 10000 patiëntenjaren) en daarnaast ook het risico op borstkanker (8 gevallen minder) en op overlijden (2 gevallen minder), maar verhoogt het risico op CVA (11 gevallen meer), diepe veneuze trombose (7 gevallen meer), blaasaandoeningen (33 gevallen meer) en urinaire incontinentie (1271 gevallen meer). Deze bevindingen verschillen niet in functie van leeftijd of comorbiditeit.

De auteurs wijzen op een lage therapietrouw en hoge studie-uitval, op de onvoldoende power voor bepaalde eindpunten en op het beperkte aantal therapeutische schema’s dat geëvalueerd werd.

Commentaar van de redactie

Dit nieuwe literatuuroverzicht bevestigt, binnen de beperkingen van de geïncludeerde studies, de afwezigheid van een netto klinisch voordeel van hormonale substitutietherapie tijdens de menopauze.

Referenties

- 1 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al; Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- 2 Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al; Women’s Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-12.

PALLIATIEVE SEDATIE: GEEN INVLOED OP DE OVERLEVINGSDUUR IN DE LAATSTE LEVENSFASE?

Bespreking van:

- Maltoni M, Scarpi E, Rosati M et al. Palliative sedation in the end-of-life care and survival: a systematic review. *J Clin Oncol* 2012;30:1378-83.

Soms wordt gesteld dat palliatieve sedatie de levensduur verkort. Palliatieve sedatie wordt dan ook soms omschreven als een trage vorm van euthanasie¹. Maar is dit werkelijk zo?

Dit systematisch literatuuroverzicht probeert hierin duidelijkheid te brengen. De auteurs verzamelden gegevens van 11 onderzoeken waarbij een vergelijking gemaakt werd tussen de overlevingsduur met en zonder palliatieve sedatie bij terminale patiënten. Geen van de geselecteerde studies was gerandomiseerd, 7 waren retrospectief, 4 prospectief. De meeste studies waren opgezet om bij terminale patiënten de verschillende symptomen en hun prevalentie te evalueren, maar ook de overlevingsduur bij gesedeerde en niet-gesedeerde patiënten werd vergeleken. De geboden zorgvoorziening en de manier waarop de gegevens verzameld werden in de verschillende studies waren zeer heterogeen. Sedatie had voor het overgrote deel als indicaties delirium, dyspnoe en/of pijn. Psychische nood werd ook vaak als reden voor het toepassen van palliatieve sedatie aangegeven. De auteurs van dit onderzoek beschouwen deze laatste indicatie als controversieel (o.a. omdat deze problematiek zich in elke fase – ook in het begin – van een fataal aflopende aandoening kan voordoen en een zeer onvoorspelbaar en wisselend karakter heeft). Midazolam was het meest gebruikte geneesmiddel. Palliatieve sedatie werd niet steeds met dezelfde modaliteiten uitgevoerd: deze gingen van het intermitterend toedienen van sederende middelen tot het bewerkstelligen van aanhoudende

diepe sedatie. Deze laatste groep was slechts een kleine minderheid. In de geïncludeerde onderzoeken werd de palliatieve sedatie het meest voor korte periodes aangewend.

Voor zover vergelijkingen tussen beide groepen op basis van dit literatuuronderzoek mogelijk zijn, blijkt de overleving bij gesedeerde en niet-gesedeerde patiënten niet te verschillen. De auteurs stellen dat wanneer palliatieve sedatie zuiver en alleen voor symptoomverlichting (*lees: intermitterend*) wordt toegepast, deze praktijk geen invloed heeft op de overlevingsduur bij de laatste levensfase.

Commentaar van de redactie

De zeer uiteenlopende handelwijze in het toepassen van palliatieve sedatie in de studies in dit literatuuronderzoek doet twijfel ontstaan over wat onder palliatieve sedatie precies verstaan moet worden. In het WZC-Formularium gaan we ervan uit dat eens de palliatieve sedatie wordt ingesteld, deze tot aan het moment van overlijden wordt aangehouden. De auteurs van besproken literatuuroverzicht hebben hier klaarblijkelijk een andere mening over: palliatieve sedatie wordt hier als een symptomatische aanpak van anders onbehandelbare klachten aanzien en niet als een beslissende keuze voor het levenseinde. Het antwoord op de vraag of palliatieve sedatie al dan niet de levensduur beïnvloedt lijkt dus eerder af te hangen van wat onder palliatieve sedatie precies wordt begrepen.

Referenties

- 1 Billings JA, Block SD. Slow euthanasia. *J Palliat Care* 1996;12:21-30.

EXTRAPYRAMIDALE ONGEWENSTE EFFECTEN VAN EERSTE EN TWEDE GENERATIE NEUROLEPTICA

Bespreking van:

- Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR and Jones PB. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* 2012;200:387-92.

Lange tijd werd gedacht dat behandeling met atypische antipsychotica gepaard ging met minder extrapyramidale ongewenste effecten. Recente studiegegevens lijken dit echter tegen te spreken.

In de CUtLass 1-studie werden 227 schizofreniepatiënten, waarvan de therapie met neuroleptica gewijzigd diende te worden omwille van onvoldoende werkzaamheid of ongewenste effecten, gerandomiseerd overgeschakeld naar ofwel een neurolepticum van de eerste generatie (typisch neurolepticum) ofwel een neurolepticum van de tweede generatie (atypisch neurolepticum, clozapine uitgezonderd). Binnen deze klassen was de behandelende arts vrij om een specifiek product te kiezen. Enkel de beoordeelaar van het effect van de behandeling en de ongewenste effecten was blind over de keuze van medicatie. Primair eindpunt was levenskwaliteit. Een secundaire analyse werd uitgevoerd om na te gaan of er een verschil was in het voorkomen van extrapyramidale ongewenste effecten zoals acute dystonie, acathisie, parkinsonisme en tardieve dyskinesie. Als klinisch belangrijk effect werd een odds ratio van 2 ofwel 0,5 vooropgesteld, dit wil zeggen: een verdubbeling ofwel een halvering van het risico op extrapyramidale ongewenste effecten van tweede generatie neuroleptica ten opzichte van eerste generatie neuroleptica. Een beoordeling vond plaats op 12 weken en 52 weken.

Na 12 weken vond men volgens de vooropgestelde criteria klinisch rele-

vant minder ontstaan van parkinsonisme en acathisie, maar het verschil was niet statistisch significant na 52 weken. Omgekeerd kwam tardieve dyskinesie na 12 weken klinisch relevant meer frequent voor bij de behandeling met tweede generatie neuroleptica, al was dit verschil ook hier niet statistisch significant na 52 weken. Er was geen statistisch significant verschil in het verbeteren van bestaande extrapyramidale verschijnselen tussen beide klassen neuroleptica zowel op 12 als 52 weken.

Wijzigen van klasse was toegelaten tijdens het verloop van de studie. Door de intention-to-treat analyse blijven patiënten die wisselden van klasse wel gerekend bij de klasse van neuroleptica bij randomisatie, wat volgens de auteurs een mogelijke verklaring is voor het verdwijnen van het verschil op 52 weken.

Commentaar van de redactie

Deze kleine studie besluit dat er geen verschil bestaat in het voorkomen van extrapyramidale verschijnselen tussen eerste en tweede generatie neuroleptica. De verkeerde opvatting dat er een verhoogd risico zou zijn met de eerste generatie ten opzichte van de tweede is mogelijk ontstaan doordat in de eerdere studies de tweede generatie neuroleptica vaak werden vergeleken met haloperidol in hoge dosis.

NIEUWE BEERS-CRITERIA

Bespreking van:

- The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert panel. AGS updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.

In 1991 publiceerde Marc Beers, Amerikaans geriater, samen met een team van experts een eerste lijst met geneesmiddelen waarvan het gebruik bij ouderen die in een verzorgingsinstelling verbleven mogelijk gevaar inhield. Er volgde in 1997 en 2003 een updating en uitbreiding van deze lijst, die sindsdien ook bedoeld is voor alle personen ouder dan 65 jaar, al dan niet geïnstitutionaliseerd. De richtlijnen zijn in eerste instantie bedoeld voor de praktiserende clinicus.

Regelmatig was er kritiek op de Beers-lijst: veel geneesmiddelen die in de lijst waren opgenomen waren ofwel niet meer verkrijgbaar of werden nauwelijks gebruikt.

De American Geriatrics Society nam het initiatief om de Beers-lijst up te daten. De nieuwe criteria zijn nu gepubliceerd. Deze herziening van de Beers-lijst was nodig en de auteurs beschouwen deze actualisering als een grote vooruitgang ten opzichte van de eerdere richtlijnen. Er werd een groter belang gehecht aan beschikbare evidentie, met duidelijke

aanduiding van de graad van evidentie en meer transparantie in de keuzevorming¹. Problematisch blijft de ondervertegenwoordiging van ouderen in klinische onderzoeken waardoor de auteurs zich verplicht zagen om ook resultaten van observationeel onderzoek als basis voor evidentie te hanteren.

De Beers-lijst is niet het enige hulpmiddel voor veilig gebruik van geneesmiddelen bij ouderen. De STOPP en START criteria², die grotendeels de Beers-criteria overlappen zijn zeker een nuttige aanvulling bij het maken van beslissingen in een klinische setting.

Ook al zijn deze criteria bijzonder waardevol in het beslissingsproces over het al dan niet gebruiken van specifieke geneesmiddelen bij ouderen, dient toch gewaarschuwd voor blind vertrouwen: richtlijnen kunnen een professioneel oordeel en het afwegen van een beslissing voor een individuele patiënt niet vervangen³.

Commentaar van de redactie
De START- en STOPP-criteria zijn, zoals de Beers-criteria op Angelsaksische leest geschoeid. Interessant om te vermelden is dat we sinds kort kunnen beschikken over aan Nederlandse richtlijnen aangepaste START- en STOPP-criteria. Deze sluiten beter aan bij wat bij ons gebruikelijk is op farmacotherapeutisch vlak⁴.

Referenties

- 1 Fick D, Todd P. 2012 American Geriatrics Society Beers criteria: new year, new criteria, new perspective. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:614-5
- 2 Gallagher P, Ryan C, Byrne S et al. STOPP and START. Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:72-83
- 3 Resnick B, Pacala J. 2012 Beers criteria. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:612-3.
- 4 Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen. 2012. http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/Multidisciplinaire-Richtlijnen.htm.

Hoofredactie: J.P. Sturtewagen

Eindredactie: J. Vandenhoven

Adjunct-hoofredacteur: P. Chevalier

Redactie: T. Christiaens, H. Decat, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, M.A. Van Bogaert, J. Van Elsen, C. Veys

Medewerkers: D. Boudry, S. Vanderdonck

Correspondentie-adres voor de inhoud van de Geneesmiddelenbrief: redact@formularium.be; fax 09 265 76 49

Correspondentie-adres voor abonnementen, adreswijzigingen: Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09 265 76 40; fax 09 265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

Verantwoordelijke uitgever: K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Website: www.formularium.be

De Geneesmiddelenbrief komt tot stand met financiële steun van het RIZIV, dat de onafhankelijkheid van de redactie respecteert.



1. Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatie nr 2008/15. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200815c.pdf>.
2. Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België. Herziening 2009. HGR nr 8309. <http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2form/19066661.pdf>.
3. Chausmer AB. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women. (Letter). *Ann Intern Med* 2012;157:384.
4. Barake M, Daher RT, Salti I et al. 25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:835-43.
5. Holick FH. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
6. Medical Advisory Secretariat. Clinical utility of vitamin D testing: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* February 2010;10:1-95. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_vitamin_d_201002.pdf.
7. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
8. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86:50-60.
9. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Preventie en behandeling van postmenopauzale osteoporose. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:55-9. <http://www.bcfi.be/PDF/Folia/2007/P34N07B.pdf>.
10. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL et al. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. The National Academies Press, Washington DC, 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/pdf/TOC.pdf>.
11. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stahelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
12. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS et al. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2010;153:815-25.
13. Zhu K, Austin N, Devine A, et al. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:2063-8.
14. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO et al. The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrin Metab* 2011;96:2997-3006.
15. Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C et al. Effects of three monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility and muscle strength in older postmenopausal women: a randomised controlled trial. *J Bone Miner Res* 2012;27:170-6.
16. 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.
17. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults : a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2291-300.
18. Moyer VA, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Prevention of falls in community-dwelling older adults: US preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:197-204.
19. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD007146. DOI:10.1002/14651858.CD007146.pub3.
20. Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art.No.: CD005465. DOI: 10.1002/14651858.CD005465.pub2.

21. Balion C, Griffith LE, Strifler L et al. Vitamin D, cognition, and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012;79:1397-405.
22. Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L et al. Vitamin D supplementation and depression in the Women's Health Initiative Calcium and vitamin D trial. *Am J Epidemiol* 2012;176:1-13.
23. Kjaergaard M, Waterloo K, Wang CE et al. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2012;201:360-8.
24. Reid IR, Bolland MJ. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart* 2012;98:609-14.
25. McGreevy C, Williams D. New insights about vitamin D cardiovascular disease. A narrative review. *Ann Intern Med* 2011;155:820-6.
26. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1931-42.
27. Gepner AD, Ramamurthy R, Krueger DC et al. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk. *PLoS One* 2012;7:e36617.
28. Wood AD, Secombes KR, Thies F et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors. A parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3557.
29. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic Review: Vitamin D and Calcium Supplementation in Prevention of Cardiovascular Events. *Ann Intern Med* 2010;152:315-23.
30. Chung M, Lee J, Terasawa T et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2011;155:827-38. Met bespreking in: Ott SM. Review : Vitamin D with calcium reduces fractures in adults. *ACP Journal Club* 2012;156:JC6-7.
31. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.:CD007470. DOI: 10.1002/14651858.CD007470.pub2.
32. Rejnmark L, Avenell A, Masud T et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2670-81.
33. Grey A, Bolland M. Vitamin D supplementation and fracture risk. *Arch Intern Med* 2011;171:265-6.
34. U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D and Calcium Supplementation to Prevent Cancer and Osteoporotic Fractures in Adults: Draft Recommendation Statement (june 2012). AHRQ Publication No. 12-05163-EF-2.
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf12/vitamind/draftrecvitd.htm>.
35. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
36. Tripkovic L, Lambert H, Hart K et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1357-64.
37. Elders PJM, Dinant GJ, Van Geel T et al. NHG-Standaard Fractuurpreventie (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2012;55:4562-8.
http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M69_svk.htm.
38. Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen. "Vitamines en mineralen". *Farmacotherapeutisch Kompas* 2011. <http://www.fk.cvz.nl>.
39. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2011. <http://www.bcfi.be>.

40. Martindale: The complete drug reference. 36th edition. 2009 The Pharmaceutical Press.
41. de Jonghe HJM, Gans ROB, Huls G. Calciumsuppletie bij patiënten met maagzuurremmers. Calciumcitraat of calciumcarbonaat ? *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A4343.
42. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Preventie en behandeling van postmenopauzale osteoporose. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:64-70.
<http://www.bcfi.be/PDF/Folia/2004/P31N08B.pdf>.
43. Topal C, Algun E, Sayarlioglu H, et al. Diurnal rhythm of urinary calcium excretion in adults. *Renal Failure* 2008;30:499-501.
44. 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.
45. Singh S, Furberg CD. Systematic review: Calcium supplements increase risk of myocardial infarction. *EBM* 2010;15:181.
46. Bolland MJ, Grey A, Avenell A 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.
47. Lewis JR, Calver J, Zhu K et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5 year follow-up. *J Bone Miner Res* 2011;26:35-41.
48. Li K, Kaaks R, Linseisen J 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 (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2012;98:920-5.
49. Tang BM, Eslick GD, Nowson C et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
50. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D-analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub3.
51. The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68.500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:b5463.