



INAMI-RIZIV

Consensusvergadering - 28 mei 2015

Het rationeel gebruik van calcium en vitamine D



Réunion de consensus - 28 mai 2015

L'usage rationnel du calcium et de la vitamine D

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury	7
Methodologie	11
Wetenschappelijk programma	31
Teksten van de deskundigen	39

Sommaire

Préface	4
Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury	7
Méthodologie	11
Programme scientifique	31
Textes des experts	39

Voorwoord

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 deskundigen. Deze consensusvergadering is de 33^e in de reeks en heeft het rationeel gebruik van calcium en vitamine D in de klinische praktijk als onderwerp.

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 programmering. 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.

Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden georganiseerd volgens een welbepaalde methodologie. Een consensusvergadering is een methode die tot doel heeft medische en professionele richtlijnen op te stellen voor het vastleggen van een consensueel standpunt in een debat over een medische procedure met als uiteindelijke doelstelling de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusconclusies op als antwoord op een aantal vragen. Daarbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuronderzoek dat opgemaakt wordt door een onafhankelijke bibliografiegroep, en anderzijds op uiteenzettingen van deskundigen, die de gegevens van de literatuur toelichten en aanvullen. De deskundigen moeten de waaier en de diversiteit aan meningen die over het thema bekend zijn, weergeven.

Ten slotte vindt er een debat plaats, waarin elke deelnemer (juryleden en publiek) de kans krijgt zijn standpunt naar voor te brengen. De jury trekt zich daarna terug om in volle onafhankelijkheid een antwoord te formuleren op de voorliggende vragen. De jury legt deze antwoorden binnen een redelijke termijn neer in een rapport waarvan de conclusies “praktisch” moeten zijn en “rechtstreeks in de klinische praktijk moeten worden geïntegreerd”.

Deze specifieke methodologie werd gekozen om het maximum aan beschikbare evidentie te kunnen opnemen in de consensusbesluiten van de jury rekening houdende met het advies van de klinisch deskundigen in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury garanderen relevante conclusies voor de klinische praktijk in het kader van de gekozen aanpak. Het gevolg van deze werkwijze kan zijn dat de conclusies die uit deze consensusconferenties voortkomen, kunnen afwijken van richtlijnen of aanbevelingen die volgens een andere methodologie tot stand zijn gekomen.

Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft, met de medewerking van al zijn leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid zodat een antwoord mogelijk is op de vragen in de dagelijkse praktijk. De precieze vragen die aan de jury gesteld worden, gaan eveneens in deze richting.

Met dank aan iedereen voor de inspanningen om deze consensusvergadering te doen slagen.

Prof. Dr. Guy Hans

Voorzitter van het organisatiecomité van deze consensusvergadering

Préface

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis. La présente réunion de consensus est la 33^e de la série et concerne l'usage rationnel du calcium et de la vitamine D dans la pratique clinique.

Cette réunion de consensus abordera plus spécifiquement (liste non limitative)

- recommandations concernant la détermination sérique de la vitamine D
- le rôle du calcium dans la prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose et des fractures
- le rôle de la vitamine D dans la prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose et des fractures
- le rôle de la vitamine D dans la prévention des chutes chez les personnes âgées
- la sécurité des suppléments calciques
- recommandations concernant l'administration correcte de ce type de préparation dans la pratique clinique
- le rôle du pharmacien dans la dispensation de la vitamine D et des suppléments calciques.

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et la CEM, celle-ci cible la première ligne de soins. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués dans un cadre hospitalier ne sont donc pas abordés.

Certains sujets ne seront volontairement pas abordés, faute de temps. Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature.

Méthodologie

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise. Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. A cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ses réponses dans un rapport dont les conclusions doivent être « pratiques, directes à l'égard des implications cliniques ».

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et des directives ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

Remerciements

Le comité d'organisation du présent consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne. Les questions précises posées au jury vont également dans ce sens.

Que chacun soit remercié pour l'investissement placé dans la réussite de ce consensus.

Prof. Dr Guy Hans

Président du Comité d'organisation de cette réunion de Consensus.

Samenstelling
organisatiecomité,
bibliografiegroep en jury



Composition du comité
d'organisation,
groupe bibliographique et jury

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Organisatiecomité

Voorzitter: Guy Hans

Secretaris: Herman Beyers (RIZIV)

Deskundigen: Roger Bouillon, Anne Durnez

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: Liesbeth Christiaens, Bérengère COUNESON, Gert Laekeman, Didier Martens

Leden CEG: Pierre Chevalier, Frie Niesten

Bibliografiegroep

vzw Farmaka asbl / KULeuven + Leescomité (Hilde Baeyens (AZ Alma), André Crismer (ULg), Jean-Pierre Devogelaer (UCL), Jean-Michel Dogné (Université de Namur))

Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

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

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Bart Demyttenaere
- Kris Van haecht

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Nathalie Duquet
- Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van de paramedici

- Anne-Marie Lauwers
- Anne-Bérangère Van Damme

Vertegenwoordiger van het publiek

- Maurice Vanbellinghen

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Comité d'organisation

Président : Guy Hans

Secrétaire : Herman Beyers (INAMI)

Experts : Roger Bouillon, Anne Durnez

Représentants du groupe bibliographique : Liesbeth Christiaens, Bérangère Couneson, Gert Laekeman, Didier Martens

Membres CEM : Pierre Chevalier, Frie Niesten

Groupe bibliographique

vzw Farmaka asbl / KULeuven + Comité de lecture (Hilde Baeyens (AZ Alma), André Crismer (ULg), Jean-Pierre Devogelaer (UCL), Jean-Michel Dogné (Université de Namur))

Jury

Représentants des médecins

- Hugo D'aes (médecin généraliste)
- Thomas de Cartier (médecin généraliste)
- Pierre Drielsma (médecin généraliste) Vicevoorzitter
- Kéziah Korpak (spécialiste)
- Frank Raeman (spécialiste) Voorzitter
- Thibault Richard (spécialiste)
- Raf Van Hoeyweghen (spécialiste)

Représentants des organismes assureurs

- Bart Demyttenaere
- Kris Van haecht

Représentants des pharmaciens

- Nathalie Duquet
- Charlotte Verrue

Représentants des paramédicaux

- Anne-Marie Lauwers
- Anne-Bérangère Van Damme

Représentant du public

- Maurice Vanbellinghen

Methodologie



Méthodologie

Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een **Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité)** bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controverse betreffende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

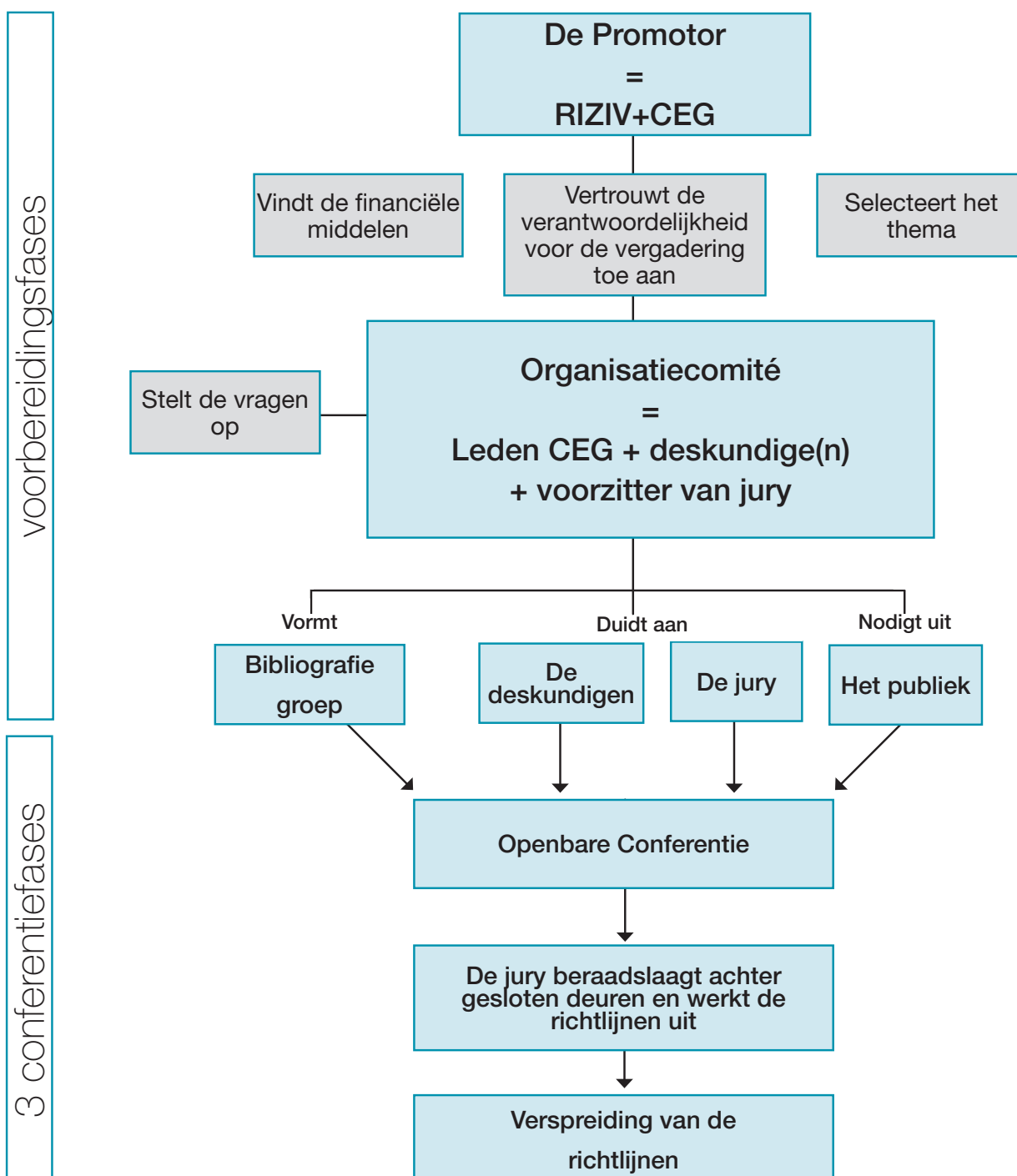
- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo'n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;
- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;
- De controverse spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

Organisatie van een consensusvergadering



II. Wie is hierbij betrokken?

1. De promotor

a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

2. Het Organisatiecomité

a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.

Het is volledig onafhankelijk van de promotor.

De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.

De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)

- definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)
- helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- organiseert het publieke debat.

3. De Jury

a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of niet-ziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- methodologen
- vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- 6 artsen
- 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- 2 apothekers
- 2 verplegers
- 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- ervaring hebben met het werken in groep
- geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd.
De voorzitter coördineert de jury.

PROFIEL

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en gengageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering “achter gesloten deuren”** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de “korte tekst” genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de “lange tekst”, die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De “korte tekst” en de “lange tekst” worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury geven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.
- **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdocumenten worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

5. De deskundigen

a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.

Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten, geruggensteund door werk en recente publicaties.

Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

→ De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

→ De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

1. Het schrijven van de richtlijnen

a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- algemeenheden vermijden
- in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensusvergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, “relaisbestemmingen” (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch korps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verschillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroepspraktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270** : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271** : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273** : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un **Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments** stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

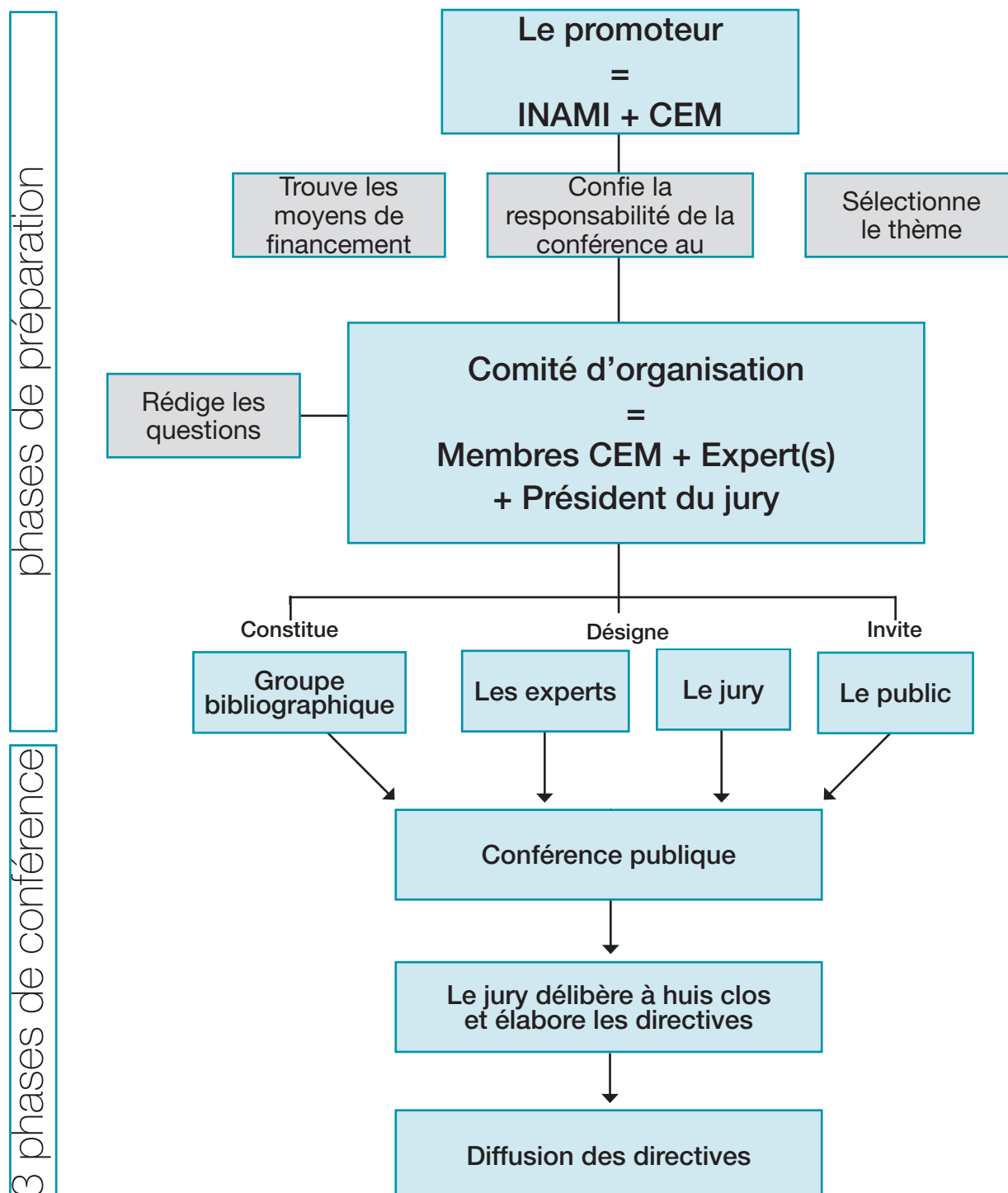
- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public
- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle
- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

Organisation d'une conférence de consensus



II. Qui est concerné?

1. Le promoteur

a. Qui est le promoteur?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

b. Quel est le rôle du promoteur?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

2. Le Comité d'organisation

a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.

Le Comité est totalement indépendant du promoteur.

Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.

En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation délèguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

b. Quel est le rôle du Comité d'organisation?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

3. Le jury

a. De qui est-il composé?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Evaluation.

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

b. Le Président du jury

Le président du jury est nommé par la Comité d'organisation.
Le président coordonne le jury.

PROFIL

Le président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

c. Quel est le rôle du jury?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel - les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- **Avant la conférence publique**, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions **pendant la conférence publique**. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

- **Lors de la session de "travail à huis clos"**, le jury procède à la rédaction d'un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées "texte court". Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé "texte long", qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le "texte court" et le "texte long" sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l'issue de la conférence publique); le travail est intensif.
- **A l'issue de la conférence**, le texte des directives est rendu public.

4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres: ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l'analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d'organisation

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l'une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d'organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d'information. Le travail analytique se base sur des principes d'analyse de littérature (4-16) et permet d'identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

5. Les experts

a. Qui sont les experts?

Ils sont choisis par le Comité d'organisation.

Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.

Le Comité d'organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

→ Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

b. Quel rôle jouent les experts?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d'organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d'organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d'organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

→ Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l'expérience.

III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

1. Rédiger les directives

a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autres termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

IV. Références

La présente liste est tirée de "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270** : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271** : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273** : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Wetenschappelijk programma



Programme scientifique

Wetenschappelijk programma

08u30	Onthaal
09u15	Inleiding Dr. Michel Vermeylen, Voorzitter van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
09u20	Toespraak Apr. Ellen Vanhaeren, vertegenwoordigt mevrouw Maggie De Block, minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid
09u25	Methodologie van de consensusvergaderingen Prof. Guy Hans, UA – Voorzitter van het Organisatiecomité
09u35	Methodologie van het bibliografisch onderzoek en kritische bedenkingen Bibliografiegroep (*)
09u45	Cijfers over het gebruik van calcium en vitamine D Prof. Marc Van de Casteele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV
09u55	Calcium en vitamine D: algemene inleiding Dr. Anne Durnez, UCL
1. Calcium : primaire en secundaire preventie van osteoporose en breuken	
10u15	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
10u25	Commentaar van de deskundige Prof. René Rizzoli, Université de Genève
10u50	Discussie
11u05	Pauze

2. Vitamine D : primaire en secundaire preventie van osteoporose en breuken

11u25 [Samenvatting van het bibliografisch onderzoek](#)
Bibliografiegroep (*)

11u40 [Commentaar van de deskundige](#)
Prof. Paul Lips, Universiteit Amsterdam

12u05 [Discussie](#)

3. Rol van vitamine D in de preventie van vallen en valletsels bij ouderen

12u20 [Samenvatting van het bibliografisch onderzoek](#)
Bibliografiegroep (*)

12u30 [Commentaar van de deskundige](#)
Prof. Olivier Bruyère, ULg

12u55 [Discussie](#)

13u10 [Lunch](#)

4. Serumbepaling van vitamine D

14u00 [Standpunt van de deskundige](#)
Prof. Etienne Cavalier, ULg

14u20 [Discussie](#)

5. Veiligheid van calciumsupplementen

14u30	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
14u40	Commentaar van de deskundige Prof. Jean-Marc Kaufman, Ugent
15u00	Discussie
15u10	Pauze

6. Richtlijnen omtrent de juiste toepassing in de klinische praktijk

15u30	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
15u45	Commentaar van de deskundige Prof. Roger Bouillon, KUL
16u10	Discussie

7. Rol van de apotheker

16u20	Standpunt van de deskundige Apr. Marc Naegels, KUL
16u40	Discussie
17u00	Einde
18u30	Vergadering van de jury

(*) Bibliografiegroep: vzw Farmaka asbl / KULeuven + Leescomité (Hilde Baeyens (AZ Alma), André Crismer (ULg), Jean-Pierre Devogelaer (UCL), Jean-Michel Dogné (Université de Namur))

Programme scientifique

08h30	Accueil
09h15	Introduction Dr Michel Vermeylen, Président du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
09h20	Allocution Pharm. Ellen Vanhaeren, représentant Mme Maggie De Block, ministre des Affaires sociales et de la Santé publique
09h25	Méthodologie des réunions de consensus Prof. Guy Hans, UA - Président du Comité d'organisation
09h35	Méthodologie de la recherche bibliographique et réflexions critiques Groupe bibliographique (*)
09h45	Chiffres de délivrance du calcium et de la vitamine D Prof. Marc Van de Casteele, Service des soins de santé INAMI
09h55	Calcium et vitamine D : introduction générale Dr Anne Durnez, UCL

1. Calcium : prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose et des fractures

10h15	Résumé de la recherche bibliographique Groupe bibliographique (*)
10h25	Commentaires de l'expert Prof. René Rizzoli, Université de Genève
10h50	Discussion
11h05	Pause

2. Vitamine D : prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose et des fractures

11h25 **Résumé de la recherche bibliographique**
Groupe bibliographique (*)

11h40 **Commentaires de l'expert**
Prof. Paul Lips, Universiteit Amsterdam

12h05 **Discussion**

3. Rôle de la vitamine D dans la prévention des chutes et des lésions liées aux chutes chez les personnes âgées

12h20 **Résumé de la recherche bibliographique**
Groupe bibliographique (*)

12h30 **Commentaires de l'expert**
Prof. Olivier Bruyère, ULg

12h55 **Discussion**

13u10 **Lunch**

4. Détermination sérique de la vitamine D

14h00 **Point de vue de l'expert**
Prof. Etienne Cavalier, ULg

14h20 **Discussion**

5. Sécurité des suppléments calciques

14h30	Résumé de la recherche bibliographique Groupe bibliographique (*)
14h40	Commentaires de l'expert Prof. Jean-Marc Kaufman, Ugent
15h00	Discussion
15h10	Pause

6. Recommandations concernant l'application correcte dans la pratique clinique

15h30	Résumé de la recherche bibliographique Groupe bibliographique (*)
15h45	Commentaires de l'expert Prof. Roger Bouillon, KUL
16h10	Discussion

7. Rôle du pharmacien

16h20	Point de vue de l'expert Pharm. Marc Naegels, KUL
16h40	Discussion
17h00	Fin
18h30	Réunion du jury

(*) Groupe bibliographique: vzw Farmaka asbl / KULeuven + Comité de lecture (Hilde Baeyens (AZ Alma), André Crismer (ULg), Jean-Pierre Devogelaer (UCL), Jean-Michel Dogné (Université de Namur))

Cijfers over het gebruik van calcium en vitamine D



Chiffres de délivrance du calcium et de la vitamine D

Prof. Marc Van de Casteele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

Cijfers over het gebruik van calcium en vitamine D

Marc VAN DE CASTEELE, arts-internist PhD

Dept. Farmaceutisch Beleid RIZIV-INAMI

& Dept. Hepatologie UZ-KU Leuven

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. 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 Farmanet-gegevens niet verder uitgewerkt in de Tabel.

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 ¹	906.000 ²	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

¹ De 3 meest verkochte verpakkingen in 2014 zijn Sandoz Calcium 500 mg effervescens; Sandoz Calcium 500 mg Citron; Cacit 500 mg effervescens. © IMS Health Inc

² 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

95% van de totale omzet. Zij kenden recent een beperkte daling in gebruiksvolume doch niet in jaaromzet.

De volgende Tabel 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 UI.

per jaar	hoeveelheid elementair calcium (ton)			hoeveelheid vitamine D (miljard UI)		
	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.

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

Het RIZIV vergoedt magistrale bereidingen op basis van calcium (-acetaat, -carbonaat, -citraat) en cholecalciferol, wat ook de indicatie is. 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.

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 nierinsufficiëntie³. 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 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:

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 bovenstaande Tabel 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.

³ RIZIV Consensusconferentie 27.11.2014 Farmaca bij chronisch nierlijden.

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.

per jaar	Combi-bisfosfonaten ⁴		
	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 bovenstaande Tabel zijn in de volgende Tabel afzonderlijk gegeven.

per jaar	Combi-bisfosfonaten ⁵		
	farmaceutische specialiteit	aantal unieke patiënten	RIZIV-uitgaven (€)
2011	FOSAVANCE 2.800 IU geen calcium	33.742	6.328.130
"	FOSAVANCE 5.600 IU geen calcium	23.002	3.846.107
"	ACTONEL COMBI D 1 g/800 IU	7.911	1.477.879
2012	FOSAVANCE 2.800 IU geen calcium	24.765	4.533.552
"	FOSAVANCE 5.600 IU geen calcium	21.343	3.591.258
"	ACTONEL COMBI D 1 g/800 IU	6.093	1.103.906
2013	FOSAVANCE 2.800 IU geen calcium	18.305	3.133.041
"	FOSAVANCE 5.600 IU geen calcium	18.065	2.829.026
"	ACTONEL COMBI D 1 g/800 IU	4.757	603.182
"	RISEDRONAAT CaVit D SANDOZ	1	9
jan-aug 2014	FOSAVANCE 2.800 IU geen calcium	13.227	1.611.483
"	FOSAVANCE 5.600 IU geen calcium	14.055	1.599.021
"	ACTONEL COMBI D 1 g/800 IU	3.671	484.119
"	ALENCA D3 1 g/800 IU	33	760
"	ALENCA D3 1 g/800 IU 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.

⁴ Het gaat om de specialiteiten ACTONEL COMBI D, ALENCA D3, FOSAVANCE en RISEDRONAAT CaVit D SANDOZ.

⁵ ATC code M05BB

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

Bron van de databank: Farmanet, openbare apotheken.

per jaar	Mono-bisfosfonaten ⁶ 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.

per jaar	PROTELOS strontiumranelaat ⁷	
	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.

per jaar	CONBRIZA basedoxifeen 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.

per jaar	FORSTEO teriparatide ⁸	
	aantal unieke patiënten	RIZIV-uitgaven (€)
2011	387	993.051
2012	377	854.699
2013	366	855.610

Het is het enige recombinante parathyroidhormoon.

⁶ ATC code M05BA

⁷ ATC code M05BX03

⁸ ATC code H05AA02

per jaar	PROLIA denosumab ⁹ , 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.

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.

Referenties

- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Folia Pharmacotherapeutica 2013;40:10-11.
- Farmaka Geneesmiddelenbrief. Deprescribing deel 2. 2015;22:31-35.
- Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis. The New England Journal of Medicine 2009;361:818-819.
- Yasothan U et al. Osteoporosis: overview and pipeline. Nature Reviews Drug Discovery 2008;7:725-726.

⁹ ATC code M05BX04

Chiffres sur l'utilisation du calcium et de la vitamine D

Marc VAN DE CASTEELE, médecin interniste PhD

Dépt. Politique Pharmaceutique INAMI-RIZIV

& Dépt. Hépatologie UZ-KU Leuven

1. Spécialités pharmaceutiques contenant du calcium avec ou sans vitamine D

Les spécialités pharmaceutiques contenant du calcium ou du calcium + vitamine D ne sont pas remboursées par l'INAMI. D'où la raison de consulter la base de données IMS Retail, qui nous fournit les achats des médicaments par des pharmacies ouvertes au public en Belgique. Les chiffres IMS sont arrondis dans le Tableau suivant. Une hypothèse est le fait que ces médicaments servent aux patients ostéoporotiques.

La banque de données Pharmanet de l'INAMI enregistre les délivrances du calcium et de la vitamine D non-remboursables en cas de prescription sur ordonnance. Comme leur volume ne représente qu'un tiers des volumes retrouvés par la banque de données IMS, les données Pharmanet ne sont pas données dans le Tableau ci-dessous.

par année	Nombre de conditionnements		Chiffres d'affaires (millions €)		
	Calcium sans vit D	Calcium avec vit D	Calcium sans vit D	Calcium avec vit D	Total
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 ¹	906.000 ²	1,2	24,3	25,5

¹ Les 3 conditionnements les plus vendus en 2014 sont Sandoz Calcium 500 mg effervescens; Sandoz Calcium 500 mg Citron; Cacit 500 mg effervescens. © IMS Health Inc

² Les 3 conditionnements les plus vendus en 2014 sont Steovit D3 1.000/800 (1 co/jour); D-Vital Will Pharma 1.000/880 (1 sachet/jour); Cacit Vit D3 1.000/880 (1 sachet/jour) sont des formes à administration quotidienne. © IMS Health Inc

Le chiffre d'affaire a considérablement augmenté ces 10 dernières années. L'utilisation du calcium sans vitamine D a diminué, tandis que le chiffre de vente des associations fixes de calcium et de vitamine D a augmenté. La part de marché des associations fixes en 2014 était de 91 % en termes de nombre de conditionnements et de 95 % en termes de chiffres d'affaires. L'utilisation des associations fixes, néanmoins, a connu récemment une diminution légère.

Les données du Tableau suivant sont déduites de celles du Tableau précédent. La quantité de calcium élémentaire dans les officines publiques belges a été calculé. Elle est exprimée en tonnes de calcium élémentaire. Même calcul pour la vitamine D, exprimé en milliard d'Unités Internationales (UI).

par année	Quantité de calcium élémentaire (tonnes)			Quantité de vitamine D (milliard UI)		
	Calcium sans vit D	Calcium avec vit D	Total	Calcium sans vit D	Calcium avec vit D	Total
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

Les données confirment la récente tendance d'une consommation moindre de calcium observée dans le premier Tableau. Cette diminution récente est difficilement conciliable avec une prévalence présumée croissante d'ostéoporose en Belgique.

2. Préparations magistrales à base de calcium et de vitamine D remboursables

L'INAMI rembourse des préparations magistrales à base de calcium (-acétate, -carbonate, -citrate) et du colécalciférol, quelle que soit l'indication. La banque de données Pharmanet de l'INAMI, qui se base sur des données anonymisées de patients, nous donnent pour les années 2011-2013 les données du Tableau ci-dessous. Nous attirons votre attention sur le fait qu'il s'agit des données en officines publiques et non dans les centres hospitaliers.

par année	Préparations magistrales à base de calcium ou de colécalciférol			
	nombre de préparations	nombre de patients uniques	nombre de modules délivrés	dépenses INAMI (€)
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	données incomplètes			

Ensuite nous voudrions écarter les données venant de patients en insuffisance rénale. Pour cette raison, nous éliminons, toujours dans la banque de données Pharmanet, les données de patients qui ont pris au cours de l'année au moins un des médicaments typiquement liés à l'insuffisance rénale³. Il s'agit de la prise d'au moins un des médicaments de la liste suivante : les dérivés de la vitamine D alfacalcidol 1-ALPHA LEO, calcitriol ROCALTROL, calcifédiol DEDROGYL; les chélateurs de phosphate sévélamer RENAGEL, RENVELA, lanthane FOSRENOL, la spécialité calcium acétate PHOSLO, la spécialité calcium acétate + magnésium carbonate RENEPHO; les chélateurs de potassium polystyrène sulfonate CALCIUM KAYEXALATE, SODIUM KAYEXALATE, SORBISTERIT, le calcimimétique cinacalcet MIMPARA uniquement s'il est remboursé en catégorie B (osteodystrophie rénale).

Ainsi, approximativement 6.000 patients par an ont pu être identifiés prenant aussi bien des préparations magistrales de calcium et des médicaments dans le cadre d'une insuffisance rénale. Les chiffres d'utilisation de préparations magistrales de calcium ou colécalciférol sans eux deviennent alors :

par année	Préparations magistrales à base de calcium (ou de colécalciférol ^(°) , après avoir exclus des patients « identifiables » avec un profil d'insuffisance rénale			
	nombre de préparations	nombre de patients uniques	nombre de modules délivrés	dépenses INAMI (€)
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	données incomplètes			

(°) les données sur le colécalciférol se trouvent entre parenthèses

Il reste possible que le Tableau ci-dessus reprenne toujours des patients qui utilisent une préparation magistrale de calcium pour leur insuffisance rénale. Néanmoins, nous faisons l'hypothèse qu'au moins 170.000 à 180.000 patients prennent une préparation magistrale à base calcium dans le cadre d'une ostéoporose ou ostéopénie. Leur nombre semble être stable.

³ INAMI Conférence de consensus du 27.11.2014 sur les médicaments en cas d'insuffisance rénale

3. Spécialités pharmaceutiques remboursables qui contiennent du calcium ou la vitamine D

La banque de données consultées était Pharmanet pour l'utilisation dans les officines publiques. Remarque préalable sur l'abréviation DDD. Il s'agit de Defined Daily Dose et elle est établie par l'Organisation Mondiale de la Santé pour chaque principe actif.

par année	Combi-bisphosphonates ⁴		
	nombre de DDD	nombre de patients uniques	dépenses INAMI (€)
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-août 2014	6.113.520	31.180	3.726.018

Les spécialités pharmaceutiques concernées sont détaillées dans le Tableau suivant.

par année	Combi-bisphosphonates ⁵		
	spécialité pharmaceutique	nombre de patients uniques	dépenses INAMI (€)
2011	FOSAVANCE 2.800 IU sans calcium	33.742	6.328.130
"	FOSAVANCE 5.600 IU sans calcium	23.002	3.846.107
"	ACTONEL COMBI D 1 g/800 IU	7.911	1.477.879
2012	FOSAVANCE 2.800 IU sans calcium	24.765	4.533.552
"	FOSAVANCE 5.600 IU sans calcium	21.343	3.591.258
"	ACTONEL COMBI D 1 g/800 IU	6.093	1.103.906
2013	FOSAVANCE 2.800 IU sans calcium	18.305	3.133.041
"	FOSAVANCE 5.600 IU sans calcium	18.065	2.829.026
"	ACTONEL COMBI D 1 g/800 IU	4.757	603.182
"	RISEDRONAAT CaVit D SANDOZ	1	9
jan-août 2014	FOSAVANCE 2.800 IU sans calcium	13.227	1.611.483
"	FOSAVANCE 5.600 IU sans calcium	14.055	1.599.021
"	ACTONEL COMBI D 1 g/800 IU	3.671	484.119
"	ALENCA D3 1 g/800 IU	33	760
"	ALENCA D3 1 g/800 IU grand conditionnement	194	9.443

L'utilisation de tous les combi-bisphosphonates est en diminution dans notre pays, et particulièrement celle du leader du marché FOSAVANCE, qui été réduite de moitié en 3 ans.

⁴ Il s'agit des spécialités pharmaceutiques ACTONEL COMBI D, ALENCA D3, FOSAVANCE en RISEDRONAAT CaVit D SANDOZ.

⁵ code ATC M05BB

4. A titre d'information pour le jury, d'autres médicaments dans le cadre de l'ostéoporose

Source de la banque de données consultée : Pharmanet, officines publiques.

par année	Mono-bisphosphonaten ⁶ après exclusion de ZOMETA	
	nombre de patients uniques	dépenses INAMI (€)
2011	129.020	22.361.425
2012	115.279	16.489.021
2013	102.973	12.824.823

Comme il s'agit de l'utilisation hors hôpital, les indications sont l'ostéoporose et la maladie de Paget.

par année	PROTELOS ranélate de strontium ⁷	
	nombre de patients uniques	dépenses INAMI (€)
2011	9.013	2.343.696
2012	7.937	2.150.121
2013	6.218	1.655.997

Remboursables par l'INAMI pour les femmes âgées d'au moins 80 ans.

par année	CONBRIZA bazédoxifène EVISTA et génériques de raloxifène	
	nombre de patients uniques	dépenses INAMI (€)
2011	11.663	3.411.099
2012	10.335	2.797.059
2013	9.288	1.922.727

Il s'agit de la classe médicamenteuse des modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes.

par année	FORSTEO téraparatide ⁸	
	nombre de patients uniques	dépenses INAMI (€)
2011	387	993.051
2012	377	854.699
2013	366	855.610

Le téraparatide est la seule hormone parathyroïdienne recombinante.

⁶ code ATC M05BA

⁷ code ATC M05BX03

⁸ code ATC H05AA02

par année	PROLIA dénosumab ⁹ , après exclusion de XGEVA	
	nombre de patients uniques	dépenses INAMI (€)
2011	5.567	1.173.930
2012	21.873	6.963.459
2013	30.085	10.268.525

Cette classe médicamenteuse est la plus récente dans le traitement de l'ostéoporose. Dénosumab est un anticorps monoclonal humain contre le récepteur Receptor Activator of Nuclear Kappa Ligand. De tous les médicaments abordés ici, le dénosumab est le seul dont l'utilisation augmente nettement.

CONCLUSION pour les chiffres

L'utilisation du calcium et de vitamine D non-remboursables est stable, voire diminue depuis peu. Le remboursement du calcium en préparation magistrale est, pour autant que notre interprétation des chiffres soit correcte, stable.

L'utilisation des bisphosphonates contenant du calcium et la vitamine D est en baisse.

Pour information, l'utilisation de tous les autres classes de médicaments utilisés contre l'ostéoporose connaît également une diminution, à l'exception de la classe la plus récente celle du dénosumab dont l'utilisation augmente dans notre pays.

Références

- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Folia Pharmacotherapeutica 2013;40:10-11.
- Farmaka Geneesmiddelenbrief. Deprescribing deel 2. 2015;22:31-35.
- Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis. The New England Journal of Medicine 2009;361:818-819.
- Yasothan U et al. Osteoporosis: overview and pipeline. Nature Reviews Drug Discovery 2008;7:725-726.

⁹ code ATC M05BX04

Calcium en vitamine D: algemene inleiding



Calcium et vitamine D : introduction générale

Dr. Anne Durnez, UCL

Calcium and Vitamin D

Introduction

Roger Bouillon, MD, PhD, FRCP

Emeritus professor faculteit geneeskunde, KU Leuven, Belgium

Anne MT Durnez, MD, PhD

Rheumatologist, Cliniques Universitaires Saint-Luc, AZ Jan Portaels, Parc Leopold Hospital

Cliniques Universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, 1200 Brussels

AZ Jan Portaels, Gendarmeriestraat 65, 1800 Vilvoorde

Parc Leopold Hospital, Rue Froissartstraat 38, 1040 Brussels

1. Calcium

1. Calcium as an important constituent of bone.
2. Serum calcium homeostasis - Why important?
3. Calcium content of the organism
4. Serum calcium
5. Regulation of calcemia in normal situations
6. PTH
7. Vitamine D
8. Adaptation to changes in calcemia

References

Nordin B. Calcium, phosphate and magnesium metabolism: Clinical Physiology and Diagnostic Procedures. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1976.

Brown E. Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev.* 1991 Apr;71(2):371-411.

Houillier P et al. Calcium, phosphate and magnesium disorders. In: Schena P, editor. *Nephrology*. Mac Graw Hill: Milan, 2001 pp 117-128.

Houillier P et al. What keeps serum calcium levels stable? *Joint Bone Spine.* 2003 Dec;70(6):407-13.

Kurokawa K. The kidney and calcium homeostasis. *Kidney Int Suppl.* 1994 Jan;44:S97-105.

Kurokawa K. How is plasma calcium held constant? *Milieu interieur of calcium.* *Kidney Int.* 1996 Jun;49(6):1760-4.

Nordin B. Diagnostic procedures in disorders of calcium metabolism. *Clinical Endocrinology* 1978 Jan;8(1):55-67.

Parfitt A. Bone and plasma calcium homeostasis. *Bone.* 1987;8 Suppl 1:S1-8.

Strewler G et al. Mineral metabolism. In: Felig P et al., eds. *Endocrinology and metabolism*. MacGraw Hill: New York, 1995. Pp 1407-1516.

2. Vitamin D

1. Achtergrond informatie
2. Werking en werkingsmechanisme van vitamine D.
3. Oorspong - herkomst van vitamine D

References

Bouillon et al *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug;98(8):E1283-304.

Bouillon: p 1018- 1037, in *Endocrinology* Eds Jameson and De Groot, Elsevier, uitgave 2015.

El-Fuleihan et al, *J Bone and mineral metabolism*, 2015 in press.

Bouillon et al, Editors, special issue of *BoneKeyReports*, 2014 Jan- March issue.

Calcium

1. Calcium as an important constituent of bone.

Mature bone in adults contains as much as 65-70% of mineral substance, and 30-35% of an organic matrix. The organic matrix is formed first by osteoblasts and thereafter this matrix is calcified. The mineral substance is mainly a calcium phosphate crystallized to apatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). As such calcium is an essential constituent of bone, contributing to bone strength.

Furthermore bone constitutes a major reservoir of calcium contributing to a quickly mobilisable source of calcium to maintain the important steady state concentration of calcium in the serum.

2. Serum “calcium homeostasis” – Why important?

Calcium is implicated in several important physiological processes, such as: neuromuscular transmission, muscle contraction, blood coagulation, gastric acid secretion, enzymatic reactions, endo- and exocytosis, and bone mineralization.

3. Calcium content of the organism

The adult organism contains approximately 25 000 mmol (25 moles, 1 kg) calcium, from which more than 99% is contained in bone.

Only a small fraction of body calcium content is located in the extracellular fluid (vascular and interstitial compartment).

4. Serum calcium

The normal serum calcium concentration is comprised between 2.10 and 2.50 mmol/l.

Calcium is present in several forms : ionized calcium (50-55%), calcium bound to ions of low molecular weight (10%), and finally, calcium bound to albumin (40-45%) and to globulins.

It is the ionized calcium concentration that is regulated to a steady state, needed for an optimal function of several physiological processes, mentioned above.

The ionized calcium concentration in the adult is comprised between 1.15-1.32 mmol/l. In a healthy person this concentration is remarkably stable over time, never differing more than 2% from the equilibrium value.

5. Regulation of calcemia in normal situations

The steady state of calcium concentration is realized by a constant exchange of calcium between extracellular liquid and bone, and between extracellular liquid and the kidneys.

Furthermore the intestines are important for calcium absorption; this absorption is needed for the maintenance of the body calcium balance and of the bone calcium content.

However this intestinal calcium absorption has only a transient effect on the serum calcium and is not implicated in the fine tuning of the calcium homeostasis.

During fasting, extracellular calcium concentration is maintained by liberation of calcium out of the bone, compensating the urinary calcium loss and slightly diminishing the calcium content of bone.

In case of insufficient calcium intake (800-1000 mg a day for a young adult) or impaired intestinal calcium absorption, the extracellular calcium concentration is maintained by a permanent liberation of calcium out of bone, leading to a progressive decrease of bone calcium content. For example, when daily calcium intake is lower than 400 mg a day, the calcium balance becomes negative instead of neutral.

Hence, we see that intestinal calcium absorption is the only way to maintain bone calcium content : calcium loss during fasting is compensated by an equal postprandial gain.

In a normal person with a normal calcium intake, daily calcium excretion is equal to the intestinal absorption. During growth, pregnancy or lactation, the intestinal absorption is higher than the excretion.

A too low daily intake of calcium, leads to a negative calcium balance, and to a loss of bone calcium content.

A too high daily intake of calcium, might lead, in some persons, to a transient hypercalcemia and hypercalciuria, with a potential risk of nephrocalcinosis. Furthermore a too high daily intake of calcium might have a cardiovascular risk, as will be discussed.

The bone and the kidneys are the effectors of the regulation of the calcemia. Indeed, during fasting, calcemia is maintained by liberation of calcium from the bone, in a equal quantity as calcium lost in the urine.

6.PTH

The adequacy between the amount of calcium liberated by the bone and the amount of calcium excreted by the kidney is partially controlled by the parathyroid hormone (PTH).

This hormone is a peptide hormone released by the principal cells of the parathyroid glands and implicated in this very reactive fine tuning of calcium homeostasis.

Some characteristics of this hormone participate in enabling this reactive and quick fine tuning.

1. The hormone is stored in intra-cytosolic vesicles and can be secreted by exocytosis : this intra-cytosolic storage enables a quick mobilization of PTH.
2. After secretion PTH has a short half-life, some minutes, contributing to quick variation of PTH levels as a function of serum calcium.

Hence, we understand that PTH levels can vary quickly when calcemia changes from the steady state. Furthermore, PTH acts quickly on the main target organs : the bone and the kidney.

The effect of PTH is mediated by a receptor PTH1R.

For calcium homeostasis, the actions of PTH are :

- On the bone : where PTH is contributing to liberation of bone calcium
- On the kidneys : where PTH increases the reabsorption of calcium.

7. Vitamine D

The action of vitamin D in calcium homeostasis is described in the section on vitamin D.

Important to mention here is the effect of vitamin D on the intestine where vitamin D stimulates active absorption of calcium.

8. Adaptation to changes in calcemia

A fall of calcium concentration under the equilibrium value, provokes an immediate secretion of PTH, leading to liberation of calcium out of bone and renal tubular reabsorption of calcium, leading to a return of calcium concentration to the equilibrium value. On the opposite, an elevation of calcemia, leads to a lower secretion of PTH, and hence, a lower liberation of calcium out of bone and a lower renal tubular reabsorption of calcium, finally leading to a normalization of calcium concentration.

References

Brown E. Extracellular Ca^{2+} sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca^{2+} and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev.* 1991 Apr;71(2):371-411.

Houillier P et al. Calcium, phosphate and magnesium disorders. In: Schena P, editor. *Nephrology*. Mac Graw Hill: Milan, 2001 pp 117-128.

Houillier P et al. What keeps serum calcium levels stable? *Joint Bone Spine.* 2003 Dec;70(6):407-13.

Kurokawa K. The kidney and calcium homeostasis. *Kidney Int Suppl.* 1994 Jan;44:S97-105.

Kurokawa K. How is plasma calcium held constant? Milieu interieur of calcium. *Kidney Int.* 1996 Jun;49(6):1760-4.

Nordin B. Diagnostic procedures in disorders of calcium metabolism. *Clinical Endocrinology* 1978 Jan;8(1):55-67.

Parfitt A. Bone and plasma calcium homeostasis. *Bone.* 1987;8 Suppl 1:S1-8.

Strewler G et al. Mineral metabolism. In: Felig P et al., eds. *Endocrinology and metabolism*. MacGraw Hill: New York, 1995. Pp 1407-1516.

Vitamin D

1. Achtergrond informatie

Vitamine D is een onderdeel van een vitamine D endocrien systeem, waarbij dit cholesterol-achtig molecule eerst een paar hydroxylaties ondergaat, onder invloed van CYP p450 enzymen, zodat de actieve vorm, 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D], uiteindelijk een nucleaire transcriptiefactor (VDR) activeert en de gen transcriptie regelt (Figuur 1). Vitamine D is een heel oud molecule aangezien het reeds een paar miljard jaar geleden terug te vinden is in ééncellige organismen. De biologische functie, zoals we die nu kennen bij de mens, is pas ontstaan bij de start van de gewervelde dieren (vissen), eerst als detoxificatie mechanisme en nadien als systeem om de calcium homeostase van serum en bot te regelen. Er zijn twee vormen van vitamine D: vitamin D3, het product dat bij alle vertebraten door endogene synthese gemaakt wordt, en vitamine D2, met een andere zijketen (een extra methyl groep en een extra dubbele binding) dat alleen teruggevonden wordt in enkele planten of gisten. Vitamine D (= dus zowel vitamin D3 en D2) is dus *in se* een inactief product dat eerst een metabole activatie nodig heeft en kan dus op die manier vergeleken worden met jodium dat nadien ingebouwd wordt in het schildklierhormoon. Vitamine D kan door bijna door alle vertebraten (met uitzondering van katachtigen) aangemaakt worden in de epitheelcellen van de huid mits de aanwezigheid van 7-dehydrocholesterol en de blootstelling aan zonlicht (met name aan de korte UV stralen met golflengte van 280-310 nm). Dit is de voornaamste natuurlijke bron van vitamine D maar het product komt ook voor in enkele voedselbronnen (vooral vette vis).

Voedingssupplementen met industrieel aangemaakt vitamine D kan ofwel vitamine D2 zijn (bv door bestraling van gisten) of vitamine D3 (meestal gemaakt op basis van schapenwol). Zonder vitamine D2 supplementen vindt men bij de mens quasi geen vitamine D2 (of zijn metabolieten, zie verder) terug in serum. Vitamine D2 wordt echter op grote schaal gebruikt als voedingssupplement in de US. De biologische activiteit van vitamine D2 is vrij gelijkwaardig aan die van vitamine D3 indien toegediend op dagelijkse basis maar bij intermitterende toediening is vitamin D2 biologische minder actief dan vitamine D3. In ons land wordt vitamine D2 quasi niet gebruikt en dit zou best zo blijven omdat gebruik van D2 en D3 samen bepaling van vitamin D metabolieten in serum erg kan bemoeilijken. Tijdens de vroege evolutie van de mensheid was door de intense blootstelling van zonlicht er eerder een probleem van mogelijke overproductie van vitamine D waardoor diverse verdedigingsmechanismen opgebouwd werden om dergelijk excess te vermijden. Na de evolutie van de mens "out of Africa" moest de homo sapiens zich aanpassen aan een levenswijze met minder zonlicht. Als ook die blootstelling gedurende lange tijd achterwege blijft EN gecombineerd wordt met een geringe inname van vitamine D in de voeding ontstaat er een reële kans op ernstige deficiëntie. Dit kwam voor het eerst op grote schaal voor, enkele eeuwen geleden, in enkele geïndustrialiseerde steden in West Europa maar werd nadien ook op grote schaal vastgesteld bij de (kinderen van) de zwarte immigranten in Noord-America en de kinderen van rijke families in Indië. Ongeveer 100 jaar geleden kon aan die endemische vorm van vitamine D deficiëntie (rachitis) grotendeels een einde worden gemaakt door de ontdekking van de duale oorsprong van vitamine D en de grootschalige systematische implementatie van toediening van levertraan (of later gezuiverde vitamine D preparaten) aan alle pasgeborenen en kleine kinderen. Rachitis blijft echter endemisch in landen (of bevolkingsgroepen) met gebrekkige blootstelling aan zonlicht (om fysische of culturele of religieuze redenen) waar dergelijke systematische vitamine D therapie niet gebruikelijk is. Ondertussen is onze kennis over vitamine D drastisch verhoogd met inzicht in de (1) complexe metabolisatie van vitamine D, (2) extra- en intracellulair transport, (3) spectrum van biologische activiteiten en (4) diagnostiek van vitamine D status en activiteit en tenslotte (5) ook de kennis omtrent de beste strategieën om vitamine D en zijn metabolieten in de klinische praktijk te gebruiken.

2. Werking en werkingsmechanisme van vitamine D.

1,25(OH)₂D werkt door binding aan zijn receptor, VDR, en activeert een bijzonder groot aantal genen, ongeveer 3% van alle genen bij de muis en mens en zelfs nog meer bij zebravissen. Het werkingsmechanisme is dus vergelijkbaar met dat van andere steroid en schildklierhormonen.

De genen die door 1,25(OH)₂D worden geregeld zijn in de eerste plaats betrokken bij het transport van calcium in de darm en de nier en de regeling van de voornaamste hormonen die calcium homeostase (parathyroid hormoon en FGF23) en de werking van botcellen regelen. Het is dus niet verwonderlijk dat tekort aan vitamine D (of zijn actieve vorm) repercussie heeft op bot: rachitis of osteomalacie, respectievelijk bij kinderen en volwassenen bij zeer ernstige tekorten. Bij meer mildere tekorten zal het lichaam de voorkeur geven aan de homeostase van serum calcium en desnoods de calcium opslag in het bot als reserve gebruiken. Bij onvoldoende inname/beschikbaarheid van calcium of vitamine D zal de botresorptie toenemen en de botmineralisatie afnemen zodat het proces van osteoporose versnelt, uiteraard vooral bij oudere personen. De vitamine D receptor is ook aanwezig in vele andere cellen en weefsels die niet betrokken zijn calcium transport, zoals regeling van celproliferatie of differentiatie, regeling van alle immuuncellen, regeling van energie homeostase enzovoort, zodat het aannemelijk is dat het vitamine D endocrien systeem ook een belangrijke rol zou spelen voor quasi alle cellen en dus ook bij vele ziekten, zoals kanker, immuunziekten, cardiovasculaire en metabole aandoeningen, spiersterkte enz.

3. Oorspong - herkomst van vitamine D

Om de juiste rol te kunnen vervullen moet de productie van 1,25(OH)₂D precies geregeld worden, zowel in het serum als de locale productie in diverse weefsels. Hiervoor zijn een reeks hormonen en humorale factoren verantwoordelijk. Bovenal moet er een voldoende substraat voor de productie van 1,25(OH)₂D aanwezig zijn onder de vorm van 25OHD (de voornaamste circulerende vorm van vitamine D) en dit vereist dan terug de juiste aanvoer van vitamin D zelf. Ruime blootstelling aan de zon, ongeveer 20-30 minuten per dag, van ten minste gelaat en onderarmen (en zo mogelijk nog meer) in onze omgeving (52° noorderbreedte), zou moeten volstaan om een minimale en noodzakelijke hoeveelheid vitamine D te produceren. Tijdens de wintermaanden bereikt er echter onvoldoende UV B licht van korte golflengte onze aardoppervlakte of onze huid zodat de vitamine D productie dan quasi volledig wegvalt. De UV B stralen die verantwoordelijk zijn voor de vitamine D productie zijn echter ook verantwoordelijk voor beschadiging van het DNA (en proteïnen) van de huid en langdurige blootstelling zorgt daardoor op een cumulatieve manier voor verhoging van het risico op veroudering van de huid ("photo-ageing") en van diverse huidkankers (inclusief melanoma). Vooral intensieve blootstelling op (zeer) jonge leeftijd en bij een UV intensiteit en duur die erytheem of erger veroorzaakt blijkt op termijn de grootste risico's te genereren. Er is dus een onvermijdelijk verband tussen de blootstelling aan de zon nodig voor de productie van vitamine D en de effecten van deze blootstelling op huidbeschadiging en huidkanker. Deze afweging is eenvoudig voor pasgeborenen en kleine kinderen waarbij blootstelling aan direct zonlicht best zoveel mogelijk wordt vermeden en het dus noodzakelijk is om vitamine D supplementen te gebruiken. Bij volwassenen zal een matige blootstelling aan zonlicht (niet langer dan 15-30 minuten per dag in ons klimaat afhankelijk van seizoen; want meer veroorzaakt geen grotere vitamine D productie maar wel meer beschadiging van de huid) meestal de noodzakelijke hoeveelheid vitamine D produceren. Dit geldt echter voor personen met een blanke huidskleur want immigranten met een donkere huidskleur hebben een grotere dosis UV B nodig. De gemiddelde voedingsinname van vitamine D in onze bevolking is ruim onvoldoende voor onze behoeften aangezien de gemiddelde dagelijkse inname in ons land (zoals

trouwens in de meeste Europese landen) minder dan 5 ug per dag is terwijl de dagelijkse behoefte (zie verder) ongeveer 10- 20 ug/dag is. Verhoging van de gemiddelde inname van normale voedingsbronnen van vitamine D is niet moeilijk omdat slechts weinig producten buiten vette vis aanzienlijke hoeveelheden vitamine D bevatten. Bovendien is er vermoedelijk veel te weinig vette vis in de oceanen om de dagelijkse behoefte aan vitamine D van de wereldbevolking te verzekeren.

Aangezien de blootstelling aan de zon beperkt moet worden tot een veilig niveau en om geringe blootstelling aan de zon te compenseren, is een supplement aan vitamine D noodzakelijk voor bepaalde groepen in onze bevolking (en idem dito om analoge redenen in andere landen). Deze richtlijnen of adviezen zijn bedoeld voor de algemene bevolking en zijn dienen eventueel te worden aangepast aan bepaalde ziekte toestanden (bv nierinsufficiëntie, gastrointestinale aandoeningen....).

References

- Bouillon et al J Clin Endocrinol Metab. 2013 Aug;98(8):E1283-304.
Bouillon: p 1018- 1037, in Endocrinology Eds Jameson and De Groot, Elsevier, uitgave 2015.
El-Fuleihan et al, J Bone and mineral metabolism, 2015 in press.
Bouillon et al, Editors, special issue of BoneKeyReports, 2014 Jan- March issue.

Calcium : prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose et des fractures



Calcium : primaire en secundaire preventie van osteoporose en breuken

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. René Rizzoli, Université de Genève

Calcium : prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose et des fractures

Professeur René Rizzoli

Professeur de médecine honoraire
Service des maladies osseuses
Hôpitaux universitaires et Faculté de médecine de Genève
1211 Genève 14, Suisse

Calcium : prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose et des fractures

Introduction

En plus de sa fonction de soutien comme composant du cristal hydroxyapatite, le calcium joue un rôle prépondérant dans toute une série de réaction enzymatiques, dans la conduction nerveuse, dans la fonction neuromusculaire, dans la contraction musculaire et dans les sécrétions hormonales endo- et exocrines. L'homéostasie du calcium est contrôlée par des flux bidirectionnels intervenant au niveau de l'intestin, de l'os et du rein. Pour assurer ses fonctions de régulation, la concentration extracellulaire de calcium est maintenue constante, dans une fourchette très étroite. Toute baisse de cette concentration induit une sécrétion d'hormone parathyroïdienne, qui va mobiliser du calcium à partir de l'os et du rein, et indirectement à partir de l'intestin en stimulant la synthèse du métabolite actif de la vitamine D, le calcitriol. Par conséquent toute carence calcique, par les réactions homéostatiques de compensation qu'elle induit, peut être potentiellement délétère pour le squelette. D'où l'intérêt de compenser toute carence calcique.

Ceci s'applique au sein d'une population donnée, avec des habitudes données. En effet, il existe des populations avec des apports spontanés faibles en calcium, chez qui une adaptation à ces apports bas s'est installée au fil des générations, sans que pour autant on puisse mettre en évidence des dégâts osseux en relation avec le régime calcique faible.

Il faut par ailleurs souligner que le sujet âgé, justement celui chez lequel un traitement contre l'ostéoporose peut être envisagé consomme spontanément peu de calcium et manifeste une capacité d'adaptation amoindrie à des apports calciques diminués.

Dans ces conditions, les réponses aux questions ci-dessous vont tenter d'intégrer 4 facteurs, à savoir

- a. le rationnel pour une substitution calcique, eu égard aux arguments développés ci-dessus ; il sera donc recommandé d'atteindre un certain niveau d'apports calciques, niveau en général fruit d'avis d'experts, en l'absence de large études bien conduites, de doses-réponses, avec une variable d'intérêt clinique comme variable primaire ;
- b. les évidences scientifiques en faveur d'une prévention primaire ou secondaire des fractures et des chutes, compte tenu de l'hétérogénéités des études disponibles en termes de nombre et de l'âge des sujets évalués, de la sévérité du déficit calcique, de doses et de types d'apports calciques utilisés, de suivi et de variables testées. Dans ce sens, l'analyse de Tang et al (Lancet 2007) apparaît comme fondée et objective ;
- c. la limite des conclusions provenant de larges méta-analyses combinant populations différentes, traitements différents, doses différentes, durées de suivis différentes ;
- d. le concept que le doute doit bénéficier au patient, aussi bien en termes d'efficacité que d'effets indésirables. Ainsi, même si une méta-analyse ne parvient pas à démontrer une différence statistiquement significative, des doses spécifiques sont susceptibles d'être efficaces pour des sous-groupes définis. De manière similaire, même si la survenue d'effets indésirables n'est pas certaine, un principe de précaution doit être au bénéfice du patient.
- e.

Question 7

Quelles sont les doses de suppléments calciques à administrer en complément de suppléments de vitamine D et cet apport de suppléments calciques doit-il être adapté à l'apport alimentaire de calcium évalué à l'anamnèse ?

Il n'existe pas à proprement parler d'étude dose-réponse sur des variables d'importance clinique en ce qui concerne les effets de suppléments calciques. De plus, des études dont l'intervention testée est spécifiquement le calcium, sans vitamine D, sont relativement rares, de petite amplitude et parfois chez des sujets avec de déficits modérés. Les doses proposées relèvent de réunions d'experts, de réunions de consensus et sont par conséquent sujettes à imprécision. Néanmoins, ces diverses recommandations à l'intention des patients adultes présentent une certaine homogénéité, avec des apports recommandés de 1'000 à 1'200 mg par jour. La dose de 1'500 mg est suggérée par des études de bilans calciques avec une extrapolation très discutable.

Si pour un patient avec antécédent de fracture à basse énergie, une prévention secondaire des fractures n'est pas contestée, avec une approche incluant des apports de calcium suffisants, la notion de prévention primaire est moins précise. S'agit-il d'une ostéoporose densitométrique en appliquant els critères dits de l'OMS, ou d'un maintien du capital osseux, quelles que soient ses valeurs. Pour une ostéoporose densitométrique, l'approche est identique à celle d'une prévention secondaire. Pour

une prévention primaire à l'échelle de la population générale, sans facteur de risque de fracture, une intervention pharmacologique autre que des recommandations diététiques se justifie difficilement. L'appréciation d'une probabilité de fracture à 10 ans, à l'aide de l'outil FRAX, permet d'orienter le jugement clinique, quant à une thérapie calcique, en fonction du nombre et de la gravité de facteurs de risque cliniques. Dans ces conditions, même sans fracture à basse énergie prévalente ni ostéoporose densitométrique, un risque à 10 ans de fracture, équivalent à celui d'un individu avec fracture vertébrale ou de hanche, une prévention est recommandée.

Les propos ci-dessus s'appliquent à l'association vitamine D et calcium, vu qu'il n'y a aucune indication ni intérêt à l'administration de calcium seul, ce d'autant plus que les essais thérapeutiques avec calcium seul, sont rares.

Jusqu'à récemment, la facilité d'administration, les données d'efficacité et l'apparente innocuité de la calcithérapie n'offraient pas de raison pour ne pas recommander 1'000 mg de supplément par jour, de manière indépendante des apports spontanés. Cependant, le doute, certes peu étayés, d'un risque accru d'infarctus du myocarde, mais pas d'autres événements cardio-vasculaires, tendraient à faire adopter une attitude plus prudente, conforme au principe de précaution. En effet, les messages alarmistes du groupe néo-zélandais prônant les méfaits du calcium, concernent principalement les sujets avec apports spontanés élevés. Cependant, l'évaluation des apports calciques à l'échelle de l'individu et en pratique quotidienne est extrêmement imprécise et inexacte. Une attitude pragmatique et réalisable serait de recommander 1'000 mg de calcium à tout individu avec moins de 2 à 3 équivalents de produits laitiers par jour, et 500 mg à ceux qui régulièrement consomment 2 à 3 équivalents. Au passage, le groupe néo-zélandais n'a jamais rapporté d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde lorsque les apports calciques étaient d'origine alimentaire. Donc, une association de 800 IU de vitamine D et de 500 mg de calcium par jour constitue une attitude préventive probablement efficace, mais avec 1'000 mg de calcium chez les sujets sans consommation de 2 à 3 équivalents de produits laitiers.

Question 8

Des suppléments de vitamine D et de calcium doivent-ils toujours être administrés en complément d'un traitement (bisphosphonates ou autres) d'une ostéoporose ?

Tous les essais thérapeutiques évaluant l'effet anti-fracturaire d'agent agissant sur le remodelage, la masse minérale, la microstructure ou la qualité du tissu osseux ont été conduits chez des sujets recevant du calcium et de la vitamine D. Certes, les doses de cette dernière variaient de 400 à 800 IU et celles du calcium de 400 à 1'000 mg, parfois en fonction des apports spontanés. Dans ces conditions, calcium et vitamine D constituent la base nécessaire, mais aucunement suffisante, à un traitement bien ordonné des patients avec risque fracturaire augmenté.

Question 9

L'apport de suppléments calciques doit-il être adapté à l'apport alimentaire de calcium évalué à l'anamnèse ?

L'évaluation des apports calciques à l'échelle de l'individu et en pratique quotidienne est extrêmement imprécise et inexacte. Une attitude pragmatique et réalisable serait de recommander 1'000 mg de calcium à tout individu consommant moins de 2 à 3 équivalents de produits laitiers par jour, et 500 mg à ceux qui régulièrement en consomment 2 à 3 équivalents. Toute autre tentative d'adaptation des suppléments aux apports semble par trop inexacte.

Genève, 13 mai 2015

Vitamine D: primaire en secundaire preventie van osteoporose en breuken



Vitamine D : prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose et des fractures

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Paul Lips, Universiteit Amsterdam

Calcium and vitamin D for the prevention of fractures

Expert opinion for the Consensus Meeting “Rational Use of Calcium and Vitamin D”

Prof dr Paul Lips
Department of Internal Medicine, Endocrine Section
VU University Medical Center
P.O. Box 7057
1007 MB Amsterdam
The Netherlands
p.lips@vumc.nl

8 May 2015

Calcium and vitamin D for the prevention of fractures

Literature review of the bibliography group

The literature review of the bibliography group is mainly based on meta-analyses by Tang et al (2007), Bischoff-Ferrari et al (2007) and the Cochrane group (Avenell et al 2014). The tables and conclusions summarize all possibilities (Ca vs control, Ca vs D, Ca+D vs control, Ca+D vs Ca, D vs control). The summary is extensive and complete. It is not entirely clear why the authors chose these meta-analyses. In the tables the randomized clinical trials are summarized. These trials include trials with fractures as primary outcome and trials with fractures as secondary outcome. The populations in the trials are different, either community-dwelling or institutionalized. The trials concern primary or secondary prevention. Outcomes are different, including hip fractures, vertebral fractures, non-vertebral fractures, all fractures, osteoporotic fractures.

Due to the heterogeneity of the trials, some meta-analyses only include 2 trials. The grade of evidence (according to GRADE) ranges from very low to moderate. The authors do not discuss the evidence and do not draw conclusions, which probably is not their task. They do not give recommendations, which should be made by the jury.

Treatment groups and evidence according to literature review

Treatment with calcium alone vs placebo does not show an effect on fracture incidence.

Similarly, vitamin D alone vs placebo or no treatment does not show an effect. Vitamin D vs calcium does not show differences between these treatments.

Vitamin D plus calcium vs placebo or no treatment reduces the incidence of hip fractures in persons with a previous hip fracture and in institutionalized older persons. It reduces the incidence of non-vertebral fractures or any fracture in persons with and without a previous fracture. This also applies to institutionalized persons.

Vitamin D plus calcium vs calcium alone only concerns a few trials and does not show differences between these groups.

The major conclusion of the literature review is that vitamin D may be effective in fracture prevention, but only when calcium intake is adequate.

Clinical trials with fracture as primary outcome

Nineteen clinical trials with fracture as primary outcome were done with vitamin D with or without calcium (Lips 2014, see table 1). Five of these showed a significant reduction of fracture incidence, one showed a borderline reduction, one other showed a reduction in the per protocol analysis. Ten of these trials did not show any effect. Two trials with a high dose of vitamin D once per year showed an increase of fracture incidence. At least fifteen meta-analyses have been performed on these trials with different conclusions. Most meta-analyses were done at the trial level. Two meta-analyses were done with individual patient data (DIPART group, 2010, Bischoff-Ferrari 2012). The latter type of meta-analysis offers more possibilities to adjust for patient differences and heterogeneity. The meta analysis of the DIPART group concluded that vitamin D given alone in doses of 400-800 IU per day is not effective in preventing fractures. By contrast, calcium and vitamin D given together reduce hip fractures and total fractures, irrespective of age, sex, or previous fractures. The meta-analysis of Bischoff-Ferrari showed that fracture risk in persons over 65 yr was only reduced at the highest intake level (median, 800 IU daily; range, 792 to 2000), with a 30% reduction

in the risk of hip fracture (hazard ratio, 0.70; 95% CI, 0.58 to 0.86) and a 14% reduction in the risk of any nonvertebral fracture (hazard ratio, 0.86; 95% CI, 0.76 to 0.96).

Baseline vitamin D status and calcium intake

Most trials did not select persons with vitamin D deficiency/insufficiency and vitamin D status was poorly documented in most trials or only measured in small subsamples (Bouillon 2013). Baseline vitamin D status was adequate (mean serum 25-hydroxyvitamin D > 50 nmol/l) in at least 4 trials. One may wonder what should be expected when vitamin D status is adequate at the onset of the trial. At the other end of the spectrum, a great reduction in fracture incidence (the highest in all trials!!) was obtained in a trial in institutionalized persons where vitamin D status was very poor and calcium intake was very low (Chapuy 1992). In eleven trials a calcium supplement was provided. The conclusion from most meta-analyses is that vitamin D and calcium should be combined for anti-fracture efficacy. It is probable, but not completely certain that dietary calcium is equivalent to calcium supplement. Sensitivity analyses in Teng's meta-analysis show that supplementation with vitamin D and calcium is more effective when baseline dietary calcium intake is low.

Risk groups

The most important risk groups are the institutionalized older persons and the housebound elderly. Patients with previous fracture and/or osteoporosis and those on glucocorticoid treatment also are at high risk for new fractures. These patients constitute high risk groups and are eligible for vitamin D and calcium treatment when calcium intake is not sufficient. Anyhow, vitamin D and calcium was included in all published clinical trials with bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators (SERMs), teriparatide and denosumab. These risk groups have not been addressed in the literature review.

Targeting of preventive use of vitamin D and calcium

The point of adequate targeting of prevention with vitamin D and calcium has been addressed by Professor Steven Boonen and colleagues. They concluded that general preventive treatment with vitamin D and calcium was not indicated for all older persons but should be targeted to risk groups, institutionalized elderly, those with low calcium intake, low sunshine exposure, persons treated with glucocorticoids and persons with previous fracture or osteoporosis, treated with specific medication such as bisphosphonates (Boonen et al 2006, 2007, Lips et al 2010). Targeting treatment to risk groups means a higher cost-effectiveness (see Treatment vs evidence).

Questions of the Jury

Question 1: Reference values according to Institute of Medicine, Dutch Health Council:

- Vitamin D deficiency: 25-hydroxyvitamin D < 30 nmol/l
- Vitamin D sufficiency in > 95 % of the population: 25-hydroxyvitamin D > 50 nmol/l

The optimal value for bone health and other outcomes is above 50 nmol/l (Bouillon 2013).

Question 2: In which patients should 25-hydroxyvitamin D be measured?

Serum 25-hydroxyvitamin D should be measured in case of suspected vitamin D deficiency in housebound older persons with low sunshine exposure, in case of malabsorption, celiac

disease, and inflammatory bowel disease, and in institutionalized elderly when vitamin D is not already prescribed. When assessing serum 25-hydroxyvitamin D the season should be taken into account. The variation during the year is about 20-30 nmol/l (van Schoor 2014). A level of 52 nmol/l in August predicts vitamin D deficiency in autumn and winter, while a level of 48 in March indicates sufficiency in spring, summer, autumn and most of the winter. A risk profile using simple patients characteristics can be used to predict the risk of a 25-hydroxyvitamin D level lower than 30 or 50 nmol/l (Sohl 2014).

Question 6: The target 25-hydroxyvitamin D level of 50 nmol/l or higher can be obtained in > 95 % of people with 800 IU/l (Lips et al 1988, Gallagher et al 2012) when compliance is adequate.

Question 8: Should vitamin D and calcium supplements always be co-administered as a supplement to specific treatment for osteoporosis?

Almost all clinical trials with bisphosphonates, estrogen agonists (SERMs), denosumab, and teriparatide have been performed with co-administration of calcium and vitamin D. The Dutch CBO Osteoporosis Guideline advises a vitamin D supplement of 800 IU daily, but a calcium supplement only when dietary calcium intake is lower than 1000-1200 mg per day. The NOGG Guideline (Compston et al 2013) advises to increase dietary calcium intake, and use vitamin D supplements as recommended by the National Osteoporosis Society. The NOS Guideline advises a maintenance dose of vitamin D 800-2000 IU per day (Francis et al 2014). The additional effect of vitamin D co-administration on bone mineral density may be trivial (1-2%) , but vitamin D deficiency should be avoided in any case leading to a recommendation of 400-800 IU per day (Reid 2015).

In conclusion, it appears prudent to prescribe vitamin D 800 IU per day when vitamin D deficiency/insufficiency (25-hydroxyvitamin D < 50 nmol/l) has not been excluded. Dietary calcium intake should be increased to 1000-1200 mg per day. When this is not feasible (e.g. lactose intolerance), a calcium supplement should be considered in order to obtain a total calcium intake of 1000-1200 mg per day.

Question 10: Is there evidence for the measurement of 25-hydroxyvitamin D (in patients with osteoporosis) and should this later be repeated?

When the patient will be co-treated with vitamin D, usually it is not necessary to do a measurement of serum 25-hydroxyvitamin D. Reasons for measurement of 25-hydroxyvitamin D are suspicion of severe vitamin D deficiency, malabsorption e.g. in case of inflammatory bowel disease or celiac disease, or the reverse to exclude vitamin D deficiency/insufficiency when the patient is replete all year round and will not need vitamin D. Non-response to vitamin D is very rare (Lips et al 1988), but non-compliance often occurs. It is questionable to measure 25-hydroxyvitamin D to check compliance.

Conclusion

Supplementation with vitamin D and calcium can prevent non-vertebral fractures in older persons. It is mainly effective in institutionalized patients and in patients with a previous fracture. The dose of vitamin D should be 400-800 IU per day, 800 IU per day in the institutionalized and persons > 70 years, while 400 IU per day probably is sufficient in the younger patient with a previous fracture. However, for practical reasons, it may be advisable to recommend one dose (800 IU per day) for all. The dietary intake of calcium should be

increased to 1000-1200 mg per day. When this is not feasible, a calcium supplement of 500 to 1000 mg per day should be considered. The supplementation should be mainly targeted to the institutionalized patients, the housebound elderly, patients with a previous fracture and/or osteoporosis and patients on glucocorticoid therapy.

References

Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 585-91.

DIPART Group. Patient level pooled analysis of 68500 patients from 7 major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010; 340: b5463.

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.

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.

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.

Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P et al. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis – a clinical update. *J Intern Med* 2006; 259: 539-52

Boonen S, Lips P, Bouillon R et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: Evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415-23

Lips P, Bouillon R, van Schoor NM et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 277-85.

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.

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.

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

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.

CBO Guideline: Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie, derde herziening, CBO 2011

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

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

Table 1 Results of randomized clinical trials of vitamin D (and calcium) with fracture as primary outcome criterion (adapted from Lips et al 2014)

Ref	Patients	type	Vit D dose	Calcium mg/d	Baseline-follow-up (FU) 25(OH)D nmol/l	Fracture risk reduction
Chapuy 1992	3270 #	db	800 IU/d	1200	18 – 71 @	hip:-43%*, non vert:-32%*
Heikinheimo 1992	799 #		150,000-300,000 / yr*)	-		Fractures -24%*
Lips 1996	2578	db	400 IU/d	-	26 - 54	hip: NS, non vert: NS
Dawson-Hughes 1997	389	db	700 IU/d	500	71 - 99	non vert: P = 0.02
Komulainen 1998	464		300 IU/d	-		non vert: NS
Chapuy 2002	583 #	db	800 IU/d	1200	FU 80	non vert: P = 0.07
Meyer 2002	569 #	db	400 IU/d	-		hip: NS, non vert: NS
Trivedi 2003	2686	db	100,000 IU/4 months	-	FU 74	non-vert: -22%*
Larsen 2004	9605		400 IU/d	1000	37 - 47	non-vert: -16%*
Harwood 2004	150 #		800 IU/d or 300,000 IU*)	1000	29 - 50	non-vert: NS, falls -52%*
Grant 2005	5292	db	800 IU/d	1000	38 - 62	hip:NS, non vert: NS
Porthouse 2005	3454		800 IU/d	1000		hip:NS, non vert: NS
Jackson 2006	36,282	db	400 IU/d	1000		hip: NS, total fr : NS (hip: per protocol: -29 %*)
Flicker 2005	625 #	db	1000 IU/d	600		non vert:NS, falls:-27%*
Lyons 2007	3440 #	db	100,000 IU/4 month	-	FU 80	non vert:NS
Smith 2007	9440	db	300,000 IU/yr *)			hip +20%*
Pfeifer 2009	242	db	800 IU/d	1000	55 - 84	non vert:NS, falls:-27%*
Sanders 2010	2256	db	500,000 IU/yr	-	49 - 120	fract +26%*,falls:+15%*
Salovaara 2010	3195		800 IU/d	1000	50 - 75	fract -13% (NS)

db = double blind ; # residential home or nursing home; @ after cross-calibration, ref 35; hip = hip fracture ; non vert = non-vertebral fracture; NS = not significant; * = p < 0.05 *) single injection, 1-4 years follow-up

Rôle de la vitamine D dans la prévention des chutes et des lésions liées aux chutes chez les personnes âgées



Rol van vitamine D in de preventie van vallen en valletsels bij ouderen

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Olivier Bruyère, ULg

Rôle de la vitamine D dans la prévention des chutes et des lésions liées aux chutes chez les personnes âgées

Olivier Bruyère, PhD

Professeur d'Épidémiologie clinique et de réhabilitation gériatrique, Département des Sciences de la Santé publique, Service de Santé publique, Épidémiologie et Économie de la Santé, Université de Liège, Liège, Belgique.

Introduction

Une réunion de consensus sur l'usage rationnel du calcium et de la vitamine D sera prochainement organisée par le Comité d'Évaluation des Pratiques Médicales en Matière de Médicaments de l'INAMI. Une partie plus particulière de cette réunion s'intéressera au rôle de la vitamine D dans la prévention des chutes et des lésions liées aux chutes chez la personne âgée.

Le but de ce travail est de répondre à cette question « L'apport de supplément de vitamine D et de calcium est-il à recommander en prévention des chutes chez la personne âgée ? » et si oui :

- Avec un dosage préalable de la vitamine D ?
- À quelle dose ?
- Avec quelle surveillance ?

Pour répondre à cette question et aux différentes sous-questions, une expertise a été réalisée. Bien entendu, la revue de la littérature réalisée par le groupe de travail de l'INAMI a été un point de départ mais d'autres documents de synthèse ont aussi été évalués. Il s'agit principalement de méta-analyses [1][2][3][4][5][6], mais aussi d'analyses critiques de ces méta-analyses [7][8][9] ou de recommandations de sociétés nationales ou internationales [10][11][12][13][14]. Les données individuelles de différentes études ont également été évaluées en profondeur. Celles-ci sont détaillées ci-dessous.

Il est important de préciser que nous nous focaliserons exclusivement sur la vitamine D3 et non pas sur la vitamine D2 ou les métabolites actifs de la vitamine D car c'est la seule à être commercialisée en Belgique (à l'exception de l'alphacalcidol mais dans des indications très particulières).

1. Vitamine D et calcium en prévention des chutes chez la personne âgée

Pour cette partie, nous nous sommes intéressés aux méta-analyses publiées ainsi qu'à certaines études individuelles.

1.1 Les méta-analyses

1.1.1 Données générales

Six méta-analyses sont prises en compte dans cette réflexion [1][2][3][4][5][6]. Quatre d'entre elles [1][2][3][4] présentent des conclusions plutôt positives sur l'effet de la vitamine D - avec ou sans complément alimentaire de calcium - sur le risque de chute. Les deux autres méta-analyses concluent à une absence d'effet de la vitamine D, avec ou sans calcium, sur le nombre de chuteurs [5][6] bien qu'une de ces méta-analyses montre un effet significatif de la vitamine D sur la réduction du taux de chutes [6].

1.1.2 Analyse critique des données

Les résultats des méta-analyses doivent être évalués avec très grande prudence car toutes contiennent des biais méthodologiques plus ou moins importants. Par exemple, nous pouvons relever que :

- Toutes ces méta-analyses combinent, en analyse principale, la vitamine D3 et la vitamine D2 mais aussi dans certains cas les métabolites actifs de la vitamine D.
- Les critères de sélection des études incluses dans les méta-analyses peuvent parfois apparaître comme étant arbitraires. Plus particulièrement, de nombreuses études de faible qualité méthodologique (absence de double aveugle) ne sont pas exclues des analyses.
- Différents modes d'administration de la vitamine D sont combinés (forme orale et forme intramusculaire).
- La durée des études varie de moins d'un mois jusqu'à cinq ans.
- Certaines données rapportées dans les méta-analyses n'ont pas été extraites directement des articles de référence mais ont été extrapolées sur base, par exemple, des taux de fracture. Ceci sous-estime le taux global de chutes et, sachant qu'une chute n'entraîne pas toujours une fracture, la différence de chutes entre deux groupes ne peut être extrapolée qu'avec prudence.

- Des modes d'administration très différents ont été combinés tels que des prises quotidiennes ou des prises annuelles de vitamine D.
- Certaines méta-analyses ont combiné les données obtenues avec la vitamine D seule et avec la vitamine D et le calcium.
- Les données brutes, et donc aussi les OR ou les RR, des études individuelles ne sont pas toujours rapportées de la même manière dans les méta-analyses [7]. Il s'agit, par ailleurs, souvent d'une problématique dans la réalisation de méta-analyses où les données nécessaires au calcul de l'odds ratio ou du risque relatif ne sont pas toujours clairement indiquées dans l'article princeps.
- Certaines études rapportent les résultats sous forme d'odds ratio et d'autres sous forme de risque relatif. Cet élément mérite une explication complémentaire. D'une manière générale, il est intéressant de noter que l'on considère que la valeur de l'odds ratio se rapproche de celle du risque relatif lorsque la maladie est rare dans la population étudiée mais, plus celle-ci est fréquente, moins il est juste d'interpréter l'odds ratio comme un risque relatif. Dans les méta-analyses présentées ci-dessus, le risque de base des études individuelles varie très fortement d'une étude à l'autre, ceci en fonction de la population étudiée. Dès lors, il est important de garder à l'esprit que l'odds ratio traduit la réduction relative des odds apportée par le traitement mais ne permet pas d'estimer la réduction relative de risque. Dans certains cas, interpréter l'odds ratio comme un risque relatif reviendrait à surestimer le bénéfice de l'intervention.

En conclusion, les limites méthodologiques de ces méta-analyses nous obligent à interpréter les études individuelles les plus pertinentes pour notre thématique.

1.2 Les études individuelles ou les études randomisées contrôlées

Les études individuelles ont été incluses lorsqu'elles répondaient aux caractéristiques suivantes :

- Études randomisées contrôlées en double aveugle ;
- Effets de la vitamine D3 à des doses données habituellement en Belgique, avec ou sans calcium ;
- Groupe contrôle recevant du calcium ou du placebo.

Sur base de l'analyse de l'ensemble des méta-analyses et des revues de la littérature, six publications scientifiques trouvées par le groupe de travail de l'INAMI ont été gardées [15][16][17][18][19][20].

Parmi les six premières publications, la première étude [15] évalue l'effet de 700 UI de vitamine D3 associés à 500 mg de citrate de calcium (soit 120 mg de calcium élément) par jour sur 445 individus, hommes et femmes, de plus de 65 ans, suivis pendant trois ans. La concentration moyenne, à l'inclusion dans l'étude, de 25-hydroxy-vitamine D était de 66.4 nmol/L chez les femmes et de 82.9 nmol/L chez les hommes. À la fin de l'étude, le groupe traitement n'a pas réduit de manière significative son nombre de chute par rapport au placebo (OR 0.77 [0.51-1.15]). Par contre, le risque était significativement diminué chez les femmes avec un OR de 0.54 (0.30-0.97) mais pas chez les hommes. Notons que nous n'avons pas de données concernant la compliance dans cette étude et que le taux à l'inclusion de vitamine D ne semble pas avoir d'influence sur les résultats.

La seconde étude [16] évalue l'effet de 800 UI de vitamine D3 associés à 1200 mg de carbonate de calcium (soit 480 mg de calcium élément) par jour sur 148 femmes de plus de 70 ans, suivies pendant un an. Pour être incluses dans l'étude, toutes ces femmes devaient avoir un taux de vitamine D inférieur à 50 nmol/L. Avec un taux de compliance supérieur à 95 %, le groupe traité a réduit d'une manière significative le nombre de chutes par rapport au groupe traité par carbonate de calcium 600 mg/jour (soit 240 mg de calcium élément), avec un risque relatif de 0.54 (0.30-0.98). Cependant, l'effet sur le nombre de chuteurs n'est pas significatif avec un risque relatif de 0.55 (0.28-1.07). Enfin, une augmentation de 72% du taux de vitamine D était observée au cours de l'étude.

La troisième étude [17] évalue l'effet de 800 UI de vitamine D3 associés à 1000 mg de carbonate de calcium (soit 400 mg de calcium élément) par jour sur 242 individus, hommes et femmes, de plus de 70 ans, suivis pendant 20 mois mais traités seulement pendant 12 mois. Dans cette étude, 75 % des participants étaient des femmes. Les sujets étaient inclus s'ils avaient un taux de vitamine D inférieur à 78 nmol/L : les taux moyens de 25-hydroxy-vitamine D tournaient aux alentours de 55 nmol/L. En comparaison au groupe contrôle recevant 500 mg de carbonate de calcium (soit 200 mg de calcium élément), le groupe traité par la combinaison de calcium et vitamine D a réduit de manière statistiquement significative le nombre de patients présentant une première chute (RR 0.73 [0.54-0.96] à 12 mois et RR 0.61 [0.34-0.76] à 20 mois). Durant les 12 premiers mois de l'étude, une augmentation moyenne de près de 30 nmol/L de 25-hydroxy-vitamine D est observée dans le groupe recevant l'association calcium et vitamine D.

La quatrième étude [18] évalue l'effet de 800 UI de vitamine D3 associés à 1200 mg de calcium élément (ndlr : ce qui semble étonnant !) par jour sur 583 individus, suivis pendant 2 ans. Cette étude a été réalisée chez des patients institutionnalisés présentant un taux initial

de vitamine D moyen d'environ 22.5 nmol/L. En comparaison aux sujets recevant un placebo, le traitement n'a pas permis de mettre en évidence un effet du traitement actif. En effet, le pourcentage de chuteurs était de 63.9 % dans le groupe traité et de 62.1 % dans le groupe placebo (pas de p-value disponible). Ni la compliance ni les taux de vitamine D à la fin de l'étude ne sont disponibles.

La cinquième étude [19] évalue l'effet de 800 UI de vitamine D3 associés à 1200 mg de carbonate de calcium (soit 480 mg de calcium élément) par jour sur 122 femmes institutionnalisées de plus de 60 ans, suivies pendant 12 semaines. Dans cet échantillon, 18.8 % des sujets recevaient de la vitamine D avant le traitement. Les valeurs moyennes de 25 hydroxy-vitamine D de l'ensemble du groupe étaient de l'ordre de 30 nmol/L à l'inclusion et ces valeurs étaient augmentées de 71% dans le groupe recevant la combinaison de calcium et de vitamine D. Après divers ajustements, le groupe de patients recevant du calcium et de la vitamine D ont présenté une réduction de 49 % de leur risque de chute (IC 95% 14 – 71 %). En effet, 55 chutes sur 60 sujets ont été observées chez les sujets du groupe contrôle alors que seulement 25 chutes sur 62 sujets ont été observées dans le groupe traité.

La dernière étude [20] est originale car elle compare différents dosages de vitamine D. Cette étude inclut 173 sujets de plus de 65 ans (79,2% de femmes) ayant fait l'expérience d'une fracture de hanche. L'ensemble des participants recevaient 1000 mg de carbonate de calcium par jour (soit 400 mg de calcium élément) et étaient ensuite randomisés en quatre groupes en fonction du type de physiothérapie et de la dose de vitamine D reçue, celle-ci variant de 800 UI à 2000 UI par jour. L'adhérence à la supplémentation était de plus de 90% et était associée au statut en vitamine D observé après 6 et 12 mois. Les valeurs initiales moyennes de 25-hydroxy-vitamine D tournaient aux alentours de 30 nmol/L. En comparaison à un traitement par 800 UI de vitamine D, les doses de 2000 UI par jour n'ont pas permis de réduire d'une manière significative le risque de chute (28 % [-4%-68%]) mais bien le taux de ré-hospitalisation (39 % [1%-62%]). Après 12 mois, le taux de 25-hydroxy-vitamine D a augmenté de 58 nmol/L dans le groupe 800UI et de 79 nmol/L dans le groupe 2000 UI.

Outre ces références, deux études supplémentaires nous semblent néanmoins dignes d'intérêt [21][22]. L'un de ces études [22] n'a pas été prise en compte car probablement publiées trop récemment et l'autre [21] pour des raisons indéterminées (elle était en effet reprise dans la méta-analyse de la Cochrane de Cameron et al.). Ces deux études sont les suivantes :

- Une étude a évalué l'effet de 800 UI de vitamine D associés à 1200 mg de carbonate de calcium par jour (soit 480 mg de calcium élément) en comparaison à un groupe contrôle qui ne recevait que la même quantité de calcium, chez 255 sujets admis dans une unité de gériatrie [21]. Ces patients étaient suivis jusqu'à leur retour ou leur décès. Ce suivi a duré en moyenne 30 jours. La vitamine D associée au calcium n'a pas permis de réduire d'une manière significative le risque de chute (RR 0.82 [0.59-1.16]). La 25-hydroxy-vitamine D a été mesurée chez 25% des individus dont la valeur médiane à l'inclusion était de 22 nmol/L. Aucune différence statistiquement significative d'évolution des taux de vitamine D entre les deux groupes n'était observée.
- Une étude randomisée contrôlée récente évalue, pour la première fois dans une étude d'une certaine qualité, l'effet de la vitamine D seule (800 UI/jour) par rapport à l'absence de traitement [22]. Il s'agit d'une étude de 2 ans conduite sur 409 femmes âgées de 70 à 80 ans. Au début de l'étude, le taux moyen de 25-hydroxy-vitamine D était de 65 nmol/L. La vitamine D comparée au placebo n'a pas permis de réduire le risque de chute ni le nombre de chuteurs. Aucune donnée d'évolution du taux de vitamine D au cours du temps n'est disponible.

Bien entendu, de nombreuses études de qualité ont aussi évalué les effets de la vitamine D donnée suivant certains régimes particuliers (annuel, semestriel ou trimestriel) [23][24][25]. Aucune de ces études n'a montré une efficacité de la vitamine D. Les données semblent globalement concordantes les unes avec les autres et il ne semble pas nécessaire de développer exhaustivement ces données. Il semble bien consensuel que la vitamine D donnée à des doses importantes et espacées n'apporte aucun bénéfice en ce qui concerne le risque de chute des sujets âgés.

1.3 Conclusions

Les données de bonne qualité concernant les effets de la vitamine D associée ou non à du calcium dans le domaine de la prévention des chutes sont controversées. Il semblerait cependant que les données les plus intéressantes aient été obtenues chez les sujets présentant des taux initiaux de 25-hydroxy-vitamine D relativement bas, chez les femmes et lorsqu'une association de calcium à un dosage suffisant (minimum 400 mg de calcium élément) mais pas excessif était donnée en supplément (Niveau de preuve MODERATE : Study design : RCT +4 ; Study quality : 0 ; Consistency : -1 ; Imprecision : 0 ; directness : 0).

2. Besoin d'un dosage préalable de la vitamine D

Plusieurs méta-analyses, déjà discutées plus haut, ont suggéré que les sujets présentant des taux initiaux de 25-hydroxy-vitamine D bas obtenaient un effet bénéfique plus important de la supplémentation en vitamine D [4][5]. Suite à la publication très récente d'une étude randomisée contrôlée [22], une méta-analyse [8] a été mise à jour. Dans cette méta-analyse, les auteurs suggèrent que les études dans lesquelles minimum 90 % de la population avaient un taux initial de 25-hydroxy-vitamine D inférieur à 75 nmol/L rapportaient des résultats positifs sur le risque de chute alors que cela n'était pas le cas dans les autres études. Cependant, comme évoqué ci-dessus, les données des méta-analyses doivent être interprétées avec prudence même si l'analyse des données individuelles développées dans le paragraphe précédent conforte ces analyses.

Deux éléments doivent aussi être pris en compte :

- Les études épidémiologiques montrent une très grande prévalence de l'insuffisance en 25-hydroxy-vitamine D c'est-à-dire de patients présentant un taux inférieur à 75 nmol/L [26].
- Les études scientifiques n'ont jamais évalué si les sujets présentant une augmentation cliniquement pertinente de 25-hydroxy-vitamine D étaient aussi ceux qui étaient les plus répondeurs au traitement.

En outre, tenant compte des considérations économiques et techniques du dosage de la 25-hydroxy-vitamine D, il semble difficile de recommander un dosage préalable de la vitamine D avant la mise en place d'un traitement par calcium et vitamine D.

3. Recommandation sur les doses à utiliser

Deux des méta-analyses publiées ont comparé des doses importantes à des doses plus faibles de vitamine D. La première [4] suggère un effet bénéfique de la vitamine D sur le risque de chute seulement chez les sujets recevant une dose d'au moins 800 UI par jour ou un changement d'au moins 600 UI par jour par rapport au traitement antérieur. La seconde méta-analyse [1] suggère aussi que des doses supérieures à 700 UI sont bénéfiques pour diminuer le risque de chute alors que les doses inférieures ne le sont pas. Il est aussi intéressant de noter que, à la demande de l'Institute of Medicine, des analyses complémentaires à la méta-analyse publiée par Bischoff-Ferrari [1] ont été réalisées [9]. Dans cette post-analyse des données, les auteurs montrent que des doses de vitamine D supérieures à 700 UI réduisent le risque de chute (OR 0.66 [0.53-0.82]) alors que des doses plus faibles de vitamine D ne parviennent pas à réduire ce risque de chute (OR 1.14 [0.69-1.87]).

Comme nous l'avons vu précédemment, l'analyse de la seule étude individuelle ayant comparé différentes doses de vitamine D n'a pas permis de mettre en évidence un effet supplémentaire de doses importantes de vitamine D3 sur le risque de chute. Il faut cependant mettre en avant, pour cette étude, les éléments suivants :

- Une analyse de la puissance statistique ne semble pas avoir été réalisée.
- Les caractéristiques des patients (sujets après fracture de hanche) n'en font pas des sujets représentatifs de l'ensemble de la population.
- Aucun complément alimentaire de calcium n'a été proposé aux patients.
- La dose contrôle était une dose de 800 UI qui a déjà prouvé, dans certaines études, son efficacité à réduire le risque de chute ou de fracture.

Toutes les études individuelles évoquées dans le premier chapitre ont évalué des doses de 800 UI par jour, souvent avec succès mais dans des conditions particulières (supplémentation simultanée de calcium, statut de départ bas en vitamine D, ...) (Niveau de preuve MODERATE : Study design : RCT +4 ; Study quality : 0 ; Consistency : -1 ; Imprecision : 0 ; Directness : 0). Cela dit, des doses quotidiennes supérieures à 800 UI n'ont pas, jusqu'à présent, démontré d'efficacité supérieure (Niveau de preuve VERY LOW : Study design : RCT +4 ; Study quality : 0 ; Consistency : -1 ; Imprecision : -1 ; Directness : -1).

4. Surveillance lors de la prise de vitamine D et de calcium

Le terme « surveillance » peut dans ce cas recouvrir deux éléments : la pharmacovigilance et le monitoring.

Dans l'ensemble des études analysées, la vitamine D n'a pas semblé être associée à une augmentation statistiquement ou cliniquement significative d'évènements indésirables. Cette remarque n'est cependant vraie que pour les études ayant évalué les effets de la vitamine D3 à des doses ou suivant des modalités habituellement dispensées en Belgique.

En ce qui concerne le monitoring, une grande partie des études qui montrent un effet significatif de la vitamine D (associée au calcium) sur les chutes montrent aussi un effet significatif sur l'évolution de 25-hydroxy-vitamine D. Cependant, elles n'ont jamais évalué si les sujets présentant une augmentation cliniquement pertinente du statut en vitamine D étaient aussi ceux qui étaient les plus répondeurs au traitement. D'un autre côté, l'évolution des taux de 25-hydroxy-vitamine D est un élément qui semble corrélé à la compliance au traitement par vitamine D, particulièrement chez les sujets présentant un taux bas en 25-hydroxy-vitamine D. Ici aussi, les aspects économiques et techniques liés à la mesure de la 25-hydroxy-vitamine D doivent être pris en compte.

5. Conclusion

Les effets de la vitamine D ont été évalués dans différentes études de qualité variable utilisant notamment des modalités d'administration particulières (doses, fréquence, etc.). Toutes ces études, à l'exception d'une seule, ont évalué la combinaison de vitamine D3 avec du calcium. Certaines études de qualité, mais pas toutes, suggèrent que le calcium et la vitamine D à une dose de 800 UI par jour pourrait être associée à une diminution du risque de chute. Ces effets seraient particulièrement bénéfiques lors d'une prise concomitante de calcium suffisante, chez les sujets de sexe féminin ou présentant un taux de 25-hydroxy-vitamine D bas.

Références bibliographiques

- [1] H. A. Bischoff-Ferrari, B. Dawson-Hughes, H. B. Staehelin, J. E. Orav, A. E. Stuck, R. Theiler, J. B. Wong, A. Egli, D. P. Kiel, and J. Henschkowski, "Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials," *BMJ*, vol. 339, p. b3692, 2009.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] M. H. Murad, K. B. Elamin, N. O. Abu Elnour, M. B. Elamin, A. A. Alkatib, M. M. Fatourechi, J. P. Almandoz, R. J. Mullan, M. A. Lane, H. Liu, P. J. Erwin, D. D. Hensrud, and V. M. Montori, "Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 10, pp. 2997–3006, Oct. 2011.
- [5] L. D. Gillespie, M. C. Robertson, W. J. Gillespie, C. Sherrington, S. Gates, L. M. Clemson, and S. E. Lamb, "Interventions for preventing falls in older people living in the community.," *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 9, p. CD007146, Jan. 2012.
- [6] I. D. Cameron, L. D. Gillespie, M. C. Robertson, G. R. Murray, K. D. Hill, R. G. Cumming, and N. Kerse, "Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals.," *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 12, p. CD005465, Jan. 2012.
- [7] 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.
- [8] E. S. LeBlanc and R. Chou, "Vitamin D and Falls-Fitting New Data With Current Guidelines.," *JAMA Intern. Med.*, Mar. 2015.
- [9] 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.
- [10] R. Rizzoli, S. Boonen, M. L. Brandi, O. Bruyere, C. Cooper, J. A. Kanis, J. M. Kaufman, J. D. Ringe, G. Weryha, and J. Y. Reginster, "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.*, vol. 29, no. 4, pp. 305–313, 2013.
- [11] B. Dawson-Hughes, A. Mithal, J.-P. Bonjour, S. Boonen, P. Burckhardt, G. E.-H. Fuleihan, R. G. Josse, P. Lips, J. Morales-Torres, and N. Yoshimura, "IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults.," *Osteoporos. Int.*, vol. 21, no. 7, pp. 1151–4, Jul. 2010.
- [12] Y. Rolland, P. de Souto Barreto, G. Abellan Van Kan, C. Annweiler, O. Beauchet, H. Bischoff-Ferrari, G. Berrut, H. Blain, M. Bonnefoy, M. Cesari, G. Duque, M. Ferry, O. Guerin, O. Hanon, B. Lesourd, J. Morley, A. Raynaud-Simon, G. Ruault, J.-C. Souberbielle, and B. Vellas, "Vitamin D supplementation in older adults: searching for specific guidelines in nursing homes.," *J. Nutr. Health Aging*, vol. 17, no. 4, pp. 402–12, Apr. 2013.
- [13] J.-J. Body, P. Bergmann, S. Boonen, Y. Boutsen, J.-P. Devogelaer, S. Goemaere, J.-M. Kaufman, S. Rozenberg, and J.-Y. Reginster, "Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club.," *Osteoporos. Int.*, vol. 21, no. 10, pp. 1657–80, Oct. 2010.
- [14] J.-J. Body, P. Bergmann, S. Boonen, Y. Boutsen, O. Bruyere, J.-P. Devogelaer, S. Goemaere, N. Hollevoet, J.-M. Kaufman, K. Milisen, S. Rozenberg, and J.-Y. Reginster, "Non-pharmacological management of osteoporosis: a consensus of the Belgian Bone Club.," *Osteoporos. Int.*, vol. 22, no. 11, pp. 2769–88, Nov. 2011.

- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] H. A. Bischoff-Ferrari, B. Dawson-Hughes, A. Platz, E. J. Orav, H. B. Stahelin, W. C. Willett, U. Can, A. Egli, N. J. Mueller, S. Looser, B. Bretscher, E. Minder, A. Vergopoulos, and R. Theiler, "Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture: a randomized controlled trial," *Arch Intern Med*, vol. 170, no. 9, pp. 813–820, 2010.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] D. P. Trivedi, R. Doll, and K. T. Khaw, "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*, vol. 326, no. 7387, p. 469, Mar. 2003.
- [24] K. M. Sanders, A. L. Stuart, E. J. Williamson, J. A. Simpson, M. A. Kotowicz, D. Young, and G. C. Nicholson, "Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial," *JAMA*, vol. 303, no. 18, pp. 1815–1822, 2010.
- [25] N. K. Latham, C. S. Anderson, A. Lee, D. A. Bennett, A. Moseley, and I. D. Cameron, "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.*, vol. 51, no. 3, pp. 291–9, Mar. 2003.
- [26] 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.

Détermination sérique de la vitamine D



Serumbepaling van vitamine D

Point de vue de l'expert / Standpunt van de deskundige
Prof. Etienne Cavalier, ULg

Détermination sérique de la vitamine D.

Professeur Etienne Cavalier

Professeur de Chimie Clinique, Université de Liège

Chef de service, Centre Hospitalier Universitaire de Liège

European Specialist in Laboratory Medicine

Faculté de Médecine

ULg

Le but de ce travail est de répondre à 4 questions précises ayant été formulées par le Jury du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments de l'INAMI afin de dégager un consensus sur « L'usage rationnel du calcium et de la vitamine D ».

Ces questions sont les suivantes :

- Quelles sont les normes et méthodes de dosage correctes ?
- Chez quels patients un premier dosage sanguin de la vitamine D est-il indiqué ?
- Une répétition des dosages de la vitamine D est-elle justifiée et dans quelles circonstances ?
- Un dosage sanguin de la vitamine D est-il nécessaire avant l'administration de suppléments de vitamine D ?

Nous tenterons d'y répondre avec les connaissances acquises au cours de cette dernière décennie et avec l'évidence qui est celle de 2015.

1. Quelles sont les normes et les méthodes de dosage correctes ?

1.1 Les méthodes de dosage de la vitamine D

Tout d'abord, il faut préciser que nous ne parlerons ici que de la 25(OH)-vitamine D (25(OH)D) et non des autres formes de la vitamine D. En effet, un très large consensus reconnaît le dosage de la 25(OH)D comme étant celui qui reflète le mieux les réserves en vitamine D de l'organisme.

Ce dosage est particulièrement complexe car la 25(OH)D est une molécule très lipophile. Pour la doser, il faut absolument la séparer de sa protéine de transport, la vitamin D binding protein (VDBP) et cette étape est cruciale car c'est à ce moment que le risque de perdre de la 25(OH)D est le plus grand. De plus, la 25(OH)D peut se retrouver sous deux formes, la 25(OH)D₂ et la 25(OH)D₃, qui doivent être reconnues par les méthodes de dosage (même s'il y a peu de chances de retrouver de la 25(OH)D₂ en Belgique, cette probabilité n'est pas nulle car il s'agit de la forme prise par les végétariens, qui peut être facilement retrouvée en France et dans d'autres pays comme les Etats-Unis, où c'est la seule forme pharmacologiquement reconnue). La préparation des standards ou des contrôles ne peut se faire en enrichissant des échantillons sériques avec de la 25(OH)D dissoute dans un solvant organique car cela crée des effets dits « matrice » et des résultats aberrants. Enfin, différentes formes de vitamine D, comme la 24,25(OH)₂-vitamine D ou l'épimère C₃ peuvent interférer avec les dosages de 25(OH)D.

Jusqu'au début des années 2000, l'immense majorité des laboratoires de biologie clinique utilisait une méthode radioisotopique (RIA) pour doser la 25(OH)D et le marché était majoritairement occupé par le RIA de la société DiaSorin. La plupart des études sur la vitamine D ont été effectuées en dosant la 25(OH)D avec cette trousse et les normes de 25(OH)D habituellement utilisées en pratique courante sont basées sur des études utilisant cette trousse. Ce dosage possédait deux caractéristiques fort intéressantes, à savoir une destruction totale de la VDBP endogène et un équilibre entre la 25(OH)D endogène et la 25(OH)D marquée à l'iode 125 pour l'anticorps de capture obtenu après une longue période d'incubation. La demande en 25(OH)D était assez faible

et peu de laboratoires (la plupart du temps très spécialisés) réalisaient ce dosage . Cependant, suite à l'augmentation très importante du nombre de demandes pour le dosage de la 25(OH)D, les laboratoires ont opté ces dernières années pour des méthodes totalement automatisées et, au jour d'aujourd'hui, 95% des laboratoires belges utilisent une méthode automatisée pour ce dosage. Ces méthodes se basent soit sur une compétition entre une vitamine D marquée (à un traceur chémiluminescent, fluorescent ou une phosphatase alcaline) et la vitamine D endogène pour un anticorps anti-vitamine D ou bien encore sur la compétition entre la vitamine D endogène et une vitamine D marquée pour une VDBP recombinante. Dans toutes ces méthodes automatisées, l'équilibre n'est plus atteint vu la rapidité de la réaction d'incubation et il n'y a plus nécessairement destruction totale de la VDBP endogène. Enfin, si des méthodes chromatographiques (et notamment des méthodes HPLC utilisant une détection UV) sont présentes depuis pas mal de temps dans certains laboratoires, ces cinq dernières années ont vu l'émergence de méthodes chromatographiques couplées à deux spectromètres de masse en tandem (LCMS/MS) dans les laboratoires de biologie de clinique de routine. Ces méthodes de dosage de la 25(OH)D par LCMS/MS, lorsqu'elles sont bien utilisées, sont (en théorie) plus précises et plus spécifiques que les immunodosages.

Contrairement à de nombreux autres dosages de biologie clinique, il existe une méthode reconnue comme méthode de référence pour le dosage de la 25(OH)D ainsi que des standards internationaux humains contre lesquels les fournisseurs peuvent calibrer leurs trousses. Il existe également de nombreux contrôles externes internationaux (DEQAS, CAP, Probioqual,...) auxquels les laboratoires peuvent (ou doivent, s'ils sont accrédités selon la Norme ISO 15189) participer. L'Institut de la Santé Publique belge vient également d'ajouter très récemment la 25(OH)D dans son contrôle national auquel les laboratoires de biologie clinique belges sont obligés de participer. Un énorme travail de standardisation des méthodes de dosage, appelé Vitamin D Standardization Program (VDSP) a été entrepris en 2012 par le CDC et l'Université de Gand (Professeur Thienpont) (1). L'objectif de ce travail est d'amener à ce que les méthodes disponibles sur le marché pour le dosage de la 25(OH)D présentent, en moyenne, un biais inférieur à 5% par rapport à la méthode de référence et un coefficient de variation inférieur à 10%. Même si on ne puisse pas (encore) dire que tous les dosages de 25(OH)D soient parfaitement standardisés en 2015, il faut cependant bien admettre que les résultats montrent que nous sommes proches de cet objectif. En effet, si on observe les résultats rendus par les 6 techniques qui représentent 83% des participants (Abbott Architect, DiaSorin Liaison, IDS iSYS, LCMS/MS, Roche Cobas et Siemens Advia) au dernier contrôle de DEQAS (échantillon 466), qui regroupe 977 laboratoires dans le monde, on peut voir que le CV total était <10% pour chacune de ces techniques et, qu'en moyenne, seules deux méthodes présentaient un biais supérieur à 5% (respectivement 18.6 et 10.1%). Pour ces deux méthodes, il ne faut cependant pas oublier qu'un effet « matrice » est toujours possible car ces contrôles externes ne sont pas, à proprement parler, des échantillons humains totalement « natifs ». Si nous comparons ces résultats à d'autres paramètres de très haute importance clinique pour lesquels la situation est bien moins contrôlée que celle de la 25(OH)D (pas de méthode de référence, pas de standard international, plusieurs méthodes de dosage...) tels l'hormone de croissance (GH), l'IGF-1, l'aldostérone ou bien encore la parathormone, il faut bien convenir que le dosage de la 25(OH)D présente un bien meilleur profil analytique.

En conclusion, même si des efforts doivent toujours être faits, nous pouvons dire que la variabilité entre les méthodes de dosage s'est fortement amenuisée suite aux efforts fournis par le

consortium du VDSP et par l'industrie du diagnostic in-vitro. A (très) peu de choses près, nous pouvons dire que la plupart des kits ayant pignon sur rue sont tous « corrects » (2).

1.2 Les normes de 25(OH)D

Nous ne reviendrons pas ici sur le débat qui existe entre les opposants et les partisans de l'IOM (3) ou de l'Endocrine Society (4), qui se déchirent (en montrant les mêmes papiers) sur la dose « optimale » à atteindre pour les taux de 25(OH)D. Ce débat n'a pas, a priori, de raison d'être puisque ces deux sociétés savantes s'adressent à des populations différentes (l'ensemble de la population pour l'IOM, des patients malades ou à risque pour l'Endocrine Society). Nous préférons retenir que tous les experts s'accordent pour dire qu'il vaut mieux être au-dessus de 20 ng/mL qu'en dessous et qu'il s'agit là à peu près du seul consensus qui peut être retiré de ces débats.

Maintenant, en tant que spécialistes en médecine de laboratoire, nous sommes légalement obligés de publier des « valeurs de référence » sur nos protocoles de résultats. Pour réaliser ces valeurs de référence, il faut sélectionner une population dite « en bonne santé », doser le paramètre chez 120 individus et publier sur les protocoles les valeurs qui correspondent au 5^{ème} et au 95^{ème} percentile. Au début des années 2000, la plupart des laboratoires calculaient les valeurs de référence pour la 25(OH)D de cette façon ce qui amenait des valeurs allant, grosso modo, de 4 à 50 ng/mL – et (presque) tout le monde était « dans les normes ». D'autres laboratoires publiaient des normes d'été et des normes d'hiver, et donc un sujet pouvait passer de « normal » à « anormal » simplement parce qu'il avait été prélevé le 19 ou le 21 mars. Cependant, durant la même période, les Professeurs Heaney et Lips, disaient qu'il fallait « ignorer les valeurs publiées par le laboratoire » et les remplacer par des valeurs « basées sur des apports bénéfiques pour la santé » (5, 6). De plus en plus de laboratoires ont donc opté pour cette solution, choisissant comme limite inférieure 20 ou 30 ng/mL pour la 25(OH)D, selon que les responsables étaient plutôt influencés par l'IOM ou l'Endocrine Society. *Ou bien par autre chose !* En effet, le dernier contrôle de l'ISP (enquête 2014/4) a demandé aux laboratoires belges d'interpréter une valeur de 25(OH)D qui était aux environs de 23 ng/mL. Les données cliniques étaient « homme de race blanche de 28 ans de 1.80 m et 78 kg ». Les utilisateurs des troussees les plus répandues en Belgique, à savoir Roche Cobas, DiaSorin Liaison et Abbott Architect ont, pour la majorité d'entre eux, répondu une valeur totalement similaire : les valeurs moyennes $\pm$ SD étaient de 23.6 ± 2.3 ng/mL pour Abbott (n=13), 22.1 ± 1.6 ng/mL pour DiaSorin (n=30) et 23.8 ± 3.1 ng/mL pour Roche (n=57). Mis à part l'une ou l'autre exception, toutes les valeurs étaient comprises entre 20 et 30 ng/mL. Les résultats de l'interprétation sont les suivants : 93% des utilisateurs du Liaison considèrent qu'une valeur comprise entre 20 et 30 ng/mL est « basse » alors que 52% des utilisateurs Roche trouveront que cette valeur est « basse » contre 48% qui la trouveront « normale ». Même constat chez les utilisateurs Abbott : une valeur comprise entre 20 et 30 ng/mL sera « normale » pour 46% d'entre eux alors qu'elle sera « basse » pour 54% des autres. En conclusion de cet exercice simpliste, un jeune patient (sans aucune donnée sur une pathologie quelconque et sans aucune raison justifiant de lui doser la 25(OH)D) présentant un taux de 25(OH)D compris entre 20 et 30 ng/mL sera presque systématiquement considéré comme trop bas si le labo utilise le Liaison et, une fois sur deux, il sortira des « normes » si le laboratoire utilise la méthode Roche ou Abbott *alors que ces trois méthodes donnent le même résultat!*

La position de notre laboratoire est la suivante : le dosage de la 25(OH)D n'est pas un dosage de « screening » de population et il est absolument inutile de doser ce paramètre « chez tout le monde » (comme cela a parfois tendance à se faire) et ceci pour deux raisons. La première est que la déficience en vitamine D en population générale, quels que soient les seuils décisionnels que nous prenons, est importante et est un problème connu. Il ne sert à rien de multiplier les dosages à l'infini pour le montrer. La seconde raison est que personne ne connaît avec précision les valeurs que cette population générale devrait atteindre. En effet, il n'existe, à l'heure actuelle, aucune étude prospective randomisée vitamine D contre placebo avec un « hard outcome » en population générale.

Pour nous, le dosage de la 25(OH)D doit avoir une indication clinique claire : on dose la vitamine D dans les situations de fragilité osseuse (pour éliminer ou identifier une cause secondaire de fragilité osseuse comme, par exemple, une hyperparathyroïdie), chez des patients traités par vitamine D pour obtenir un taux de 25(OH)D dans une zone considérée comme optimale pour la pathologie envisagée (il s'agit alors là d'un monitoring thérapeutique) ou bien encore pour surveiller la compliance du patient. Dans ces conditions, les valeurs affichées par le laboratoire devraient être comprises entre 30 et 60 ng/mL en précisant qu'il s'agit là, non pas de valeurs de référence, mais de cibles à atteindre pour un traitement par vitamine D (7). La valeur de 30 ng/mL est celle généralement retrouvée comme étant la valeur minimale obtenue dans les études randomisées contre placebo ayant montré un effet positif de la vitamine D sur la fonction osseuse ou musculaire et nous limitons la valeur supérieure à 60 ng/mL d'un côté par simple prudence, et de l'autre, à cause du risque potentiel d'une courbe en « U » lorsque des doses trop importantes de vitamine D sont administrées.

2. Chez quels patients un premier dosage sanguin de la vitamine D est-il indiqué ?

Un premier dosage de vitamine D sera indiqué, comme expliqué plus haut, chez tout patient présentant une situation de fragilité osseuse, chez les patients souffrant de malabsorption (maladie de Crohn, bypass gastrique), chez les patients souffrant de maladie rénale chronique et chez les patients souffrant d'hyperparathyroïdie (primaire ou secondaire) (8).

2.1 Dosage de 25OH vitamine D (25OHD) dans les situations de fragilités osseuses

Le dosage de la 25OHD est indiqué dans les situations de fragilité osseuse et en particulier dans l'ostéoporose par de nombreuses sociétés savantes et groupes d'experts internationaux et nationaux, soit dans le cadre d'articles de recommandations pour le diagnostic et le management de l'ostéoporose. Dans cette indication « fragilité osseuse » (définie par une densité minérale osseuse [DMO] basse et/ou une ou plusieurs fractures « basse énergie », mais aussi par des pathologies ou des traitements potentiellement inducteurs de fragilité osseuse), le dosage de la 25OHD fait partie du bilan biologique destiné à éliminer ou identifier une cause secondaire de fragilité osseuse (9). En effet, de très nombreuses conditions peuvent fragiliser l'os. A côté des situations facilement identifiables (pathologie connue, traitement potentiellement délétère pour l'os comme les glucocorticoïdes, les inhibiteurs de l'aromatase, les analogues de la GnRH...), de nombreuses pathologies sont en général asymptomatiques au moment du diagnostic de DMO basse ou de fracture, et ne peuvent être détectées qu'en effectuant des examens biologiques comportant (entre autres) une exploration du métabolisme phospho-calcique et singulièrement

un dosage de 25OHD. Cette étape est fondamentale pour la prise en charge des patients car le traitement spécifique (par exemple) d'une ostéomalacie, d'une hyperparathyroïdie primitive ou secondaire, d'une maladie coeliaque, d'une tubulopathie induisant une fuite rénale de calcium ou de phosphate aura en général pour conséquence une amélioration de l'état osseux avec un gain de DMO alors que les traitements de fond habituels de l'ostéoporose ne sont pas adaptés.

2.2 Dosage de la vitamine D dans les malabsorptions

De nombreuses publications récentes ont souligné l'intérêt de doser la 25OHD après une chirurgie bariatrique et en particulier un bypass gastrique. Les obèses sont très fréquemment déficitaires en vitamine D mais n'ont en général pas d'ostéoporose. Cependant après chirurgie bariatrique « malabsorptive » type bypass, on observe fréquemment une perte osseuse accélérée. Ces patients cumulent deux raisons d'être déficitaires en vitamine D : 1) même s'ils ont perdu 50 kg, ils sont très souvent encore obèses et séquestrent donc une partie de leur vitamine D dans leur masse grasse, et 2) ils ont un certain degré de malabsorption due à l'acte chirurgical lui-même et peuvent présenter un défaut d'absorption de la vitamine D mais aussi du calcium. Mais l'évaluation du statut vitaminique D par dosage de la 25OHD est important également important dans toutes les situations de malabsorption, et pas seulement après chirurgie bariatrique « malabsorptive ». En effet, il existe d'une part une grande fréquence d'ostéoporoses/ostéomalacies chez les patients souffrant de ces pathologies, et d'autre part il est plus difficile chez eux d'atteindre et/ou de maintenir une concentration de 25OHD optimale lors d'une supplémentation orale par la vitamine D du fait de la malabsorption. Les valeurs seuil de 25OHD à atteindre seront donc les mêmes que dans les autres situations de fragilité osseuse mais les doses de vitamine D utilisées seront souvent plus fortes.

Ces situations de malabsorption partagent certains facteurs de risque de fragilité osseuse. Tout d'abord, le déficit d'absorption calcique induit une tendance hypocalcémique compensée par une hyperparathyroïdie secondaire, elle-même délétère pour le squelette. Le déficit en vitamine D (très fréquent) ne permet pas un rétro-contrôle optimal de la sécrétion de PTH qui est alors exacerbée. L'inflammation et un IMC fréquemment bas associé à une concentration basse d'IGF I et à une aménorrhée chez la femme (voire à une ménopause précoce) ou à un certain degré d'hypogonadisme chez l'homme lié à une résistance relative aux androgènes sont des facteurs aggravants. Dans ces pathologies, le remodelage osseux est en général caractérisé par une diminution de l'activité ostéoblastique (formation osseuse) et une augmentation de l'activité ostéoclastique (résorption osseuse) aboutissant à une perte osseuse nette. D'autres facteurs de risque de fragilité osseuse sont plus particulièrement spécifiques de l'une ou l'autre de ces pathologies digestives : l'utilisation de corticoïdes dans la maladie de Crohn ou après transplantation dans la mucoviscidose (10), ou la coexistence de différentes pathologies auto-immunes associées à une augmentation du risque d'ostéoporose (thyroïdite, diabète de type 1, anticorps anti-ostéoprotégérine...) dans la maladie coeliaque.

2.3 Dosage de la 25OHD chez les patients souffrant de maladie rénale chronique, y compris les dialysés et les transplantés

Les données épidémiologiques nous montrent que la carence et l'insuffisance en vitamine D sont très fréquentes (> 70%) à tous les stades de la maladie rénale chronique, mais surtout au stade de

la dialyse (80%) (11). Cependant, les valeurs de 25(OH)D sériques sont très variables selon les patients. Parmi les facteurs associés à la carence en vitamine D on peut citer le diabète, le sexe féminin et l'ancienneté en dialyse. Il existe des recommandations internationales KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) qui mentionnent : « 3.1.3. A tous les stades de l'IRC, surtout en raison de son rôle dans la genèse de l'hyperparathyroïdie (HPT), il est recommandé de rechercher et de corriger une carence ou une insuffisance en vitamine D (Dosage de 25(OH)D), comme pour la **population générale** » (12). En octobre 2013, lors d'une conférence d'actualisation des recommandations KDIGO, cette phrase a été modifiée de la façon suivante en raison des recommandations récentes pour la prise en charge du déficit en vitamine D faisant la distinction entre population générale et patients ostéoporotiques: « 3.1.3. A partir du stade **3b** de l'IRC, surtout en raison de son rôle dans la genèse de l'hyperparathyroïdie (HPT), il est recommandé de rechercher et de corriger une carence ou une insuffisance en vitamine D (Dosage de 25(OH)D), comme pour la population **ostéoporotique** ». En 2012, en France, les Hautes Autorités de la Santé (HAS) ont publié un Guide du parcours de soins pour la maladie rénale chronique de l'adulte. Dans ce guide, il est recommandé de doser la 25(OH)D dans le bilan initial (médecin généraliste). Puis il est indiqué : « Le traitement des carences en vitamine D, fréquentes dans le cas de l'insuffisance rénale, commence à partir de 30 ng/ml ou 75 nmol/l de 25 (OH)vitamine D, sous contrôle de dosage annuel. » Il est aussi précisé qu'avant le stade de la dialyse, « un dosage annuel est recommandé en l'absence de carence » (13).

2.4 Autres situations où le dosage de 25OHD est indiqué

- Hyperparathyroïdies primitives (HPP)

Le groupe d'experts qui a rédigé les dernières recommandations sur la prise en charge de l'HPP asymptomatique recommande de doser la 25OHD chez les patients porteurs d'une HPP et de traiter par vitamine D tous les patients qui sont aussi déficitaires en vitamine D (14).

- On peut aussi conseiller de doser la vitamine D chez les patients présentant des *symptômes persistant et compatibles avec un déficit profond en vitamine D* (par exemple douleurs musculaires diffuses, sujets âgés faisant des chutes à répétition sans explication...) *ou une intoxication à la vitamine D* (par exemple calcifications extra-squelettiques, néphrocalcinose ou lithiase rénale à répétition) *ainsi que chez ceux recevant un traitement connu pour modifier le métabolisme de la vitamine D* (certains anticonvulsivants et barbituriques comme le phénobarbital ou antifongiques comme le ketokonazole). Chez ces patients il n'y a pas de cible particulière à recommander car le but du dosage est d'éliminer une anomalie très franche, carence profonde ou intoxication.

-Enfin, et plus généralement, le dosage de la 25OHD est utile *chez n'importe quel patient chez qui une exploration du métabolisme phospho-calcique incluant au moins le dosage de la calcémie, de la phosphatémie et de la PTH est prescrite* quelle qu'en soit la raison. La concentration de 25OHD sera particulièrement importante lorsqu'une concentration élevée de PTH sera détectée en présence d'une calcémie normale. Elle permettra d'aider à différencier une hyperparathyroïdie secondaire (dont l'une des causes les plus fréquentes est le déficit en vitamine D) d'une hyperparathyroïdie primitive normo-calcémique.

3. Une répétition des dosages de la vitamine D est-elle justifiée et dans quelles circonstances ?

3.1 Répétitions du dosage afin d'adapter la dose aux normes voulues

Comme nous l'avons souligné plus haut, le dosage de la 25(OH)D est un dosage de monitoring pour lequel de très nombreux experts considèrent que, pour la prise en charge des patients porteurs d'une maladie osseuse, rénale, ou phospho-calcique, un statut vitaminique D optimal correspond à une concentration de 25OHD entre 30 et 60 ng/mL. Cette zone cible ne pourra pas être atteinte chez une majorité de patients avec les doses dites « nutritionnelles » ou « physiologiques » de vitamine D (600-800 UI/jour), en particulier chez ceux qui ont une concentration basse de 25OHD. La capacité à élever sa concentration sérique de 25OHD en réponse à une dose donnée de vitamine D est extrêmement variable d'un individu à un autre. La dose de vitamine D qui devrait permettre d'atteindre cette concentration de 25OHD de 30 ng/mL chez quasiment tout le monde (à l'exception des patients obèses ou souffrant d'une malabsorption ou d'une insuffisance hépatique sévère qui peuvent nécessiter des doses encore plus fortes) sera responsable de concentrations (parfois très) supérieures à 60 ng/mL chez beaucoup de patients. Pour ces différentes raisons, des protocoles de supplémentation incluant une phase dite « d'attaque » ou de « correction » basée sur la concentration de 25OHD initiale et nécessitant donc un dosage de 25OHD sont proposés pour les patients à risque de fracture élevé afin de faire monter rapidement la concentration de 25OHD entre 30 et 60 ng/mL (on donne des doses plus fortes à ceux qui ont les concentrations de 25OHD les plus basses). Pour rappel, il n'existe actuellement pas de protocole universel pour traiter un patient par vitamine D.

3.2 Répétition du dosage chez les patients traités au long cours par vitamine D afin de vérifier que la concentration de 25(OH)D a bien atteint la zone optimale de concentration et/ou est maintenue dans cette zone de concentration.

Comme on peut le comprendre dans le paragraphe précédent, la phase de « correction » des protocoles de supplémentation utilisés en pratique clinique ne permet pas toujours d'atteindre cette valeur de 25OHD de 30 ng/mL. En effet, d'une part le principe de précaution incite à ne pas donner des doses trop fortes pour ne pas risquer d'amener les patients à des concentrations trop élevées (>60 ng/mL), et d'autre part, il existe une très grande variabilité de l'élévation de la concentration de 25OHD d'un individu à un autre due à différents facteurs dont certains ne sont pas identifiables à l'examen clinique. Cette phase de supplémentation dite de « correction » est suivie d'un traitement (au long cours) dit de « maintien » dont le but est de stabiliser la concentration de 25OHD dans cette zone de concentrations. Ce traitement de « maintien » peut être proposé sous forme de supplémentation par des doses journalières, théoriquement plus physiologiques ou par des doses plus fortes et espacées permettant en général une meilleure observance. Le dosage de la 25OHD sous traitement de « maintien » permet de vérifier que la concentration de 25OHD s'est bien stabilisée dans la zone 30-60 ng/mL et ainsi d'adapter si besoin la posologie (augmenter la dose en cas prise journalière ou rapprocher les prises en cas de prises intermittentes si la 25OHD est <30 ng/mL, le contraire si elle est >60 ng/mL). On prescrit le dosage de 25OHD 3 à 6 mois après la phase de « correction » en cas d'administration journalière, ou juste avant la 2^{ème} ou 3^{ème} dose du traitement de « maintien » en cas de prise intermittente. Il n'est pas indiqué de renouveler les dosages une fois le taux cible atteint si l'observance à la supplémentation est bonne. En se basant sur une réduction du risque de fracture de hanche de

20% grâce à une supplémentation en vitamine D permettant d'atteindre une concentration de 30 ng/mL, ainsi que sur le coût d'une fracture de hanche et sur le prix de la supplémentation en vitamine D et du dosage de la 25OHD, cette stratégie (doser la vitamine D, supplémenter ceux qui sont en insuffisance et doser sous supplémentation pour adapter éventuellement la posologie) a été comparé à 3 autres stratégies (1-traiter tout le monde et doser sous traitement pour adapter la posologie ; 2-traiter tout le monde sans doser ; 3-ne pas traiter) dans un modèle médico-économique et s'est avérée être la plus « cost-effective » (15).

3.3 Répétition du dosage chez les patients souffrant de granulomatose et, en particulier, de sarcoïdose

Chez ces patients, il est conseillé de maintenir les concentrations de 25OHD entre 15 et 20 ng/mL afin d'éviter d'une part les risques d'hypercalcémie due à une synthèse non contrôlée de calcitriol et d'autre part un déficit sévère en vitamine D, fréquent chez ces patients en raison de la peur d'induire une hypercalcémie.

4. Un dosage sanguin de la vitamine D est-il nécessaire avant l'administration de suppléments de vitamine D ?

Nous avons expliqué ci-dessus quelles étaient, pour nous, les circonstances dans lesquelles un dosage de 25(OH)D est justifié. Pour rappel, ces circonstances sont la fragilité osseuse, la malabsorption et l'insuffisance rénale. Comme nous l'avons souligné plus haut, la prévalence du déficit en vitamine D dans la population générale (défini par des valeurs de 25(OH)D <20 ng/mL) est particulièrement important, surtout en hiver (16). L'information sur cette déficience « générale » en vitamine D et sur les supposés « bienfaits » d'une supplémentation est, et a été, largement relayée dans les médias. Beaucoup d'individus (pas nécessairement « malades ») ont donc la curiosité de voir si, eux aussi, sont déficitaires et peuvent être amenés à demander à leur médecin généraliste de leur doser la 25(OH)D. Ces même individus pourraient avoir le souhait de se supplémenter directement par eux-mêmes (via l'achat de vitamine D achetée « over the counter », sur internet ou bien lors de déplacements à l'étranger) ou bien demander à leur médecin généraliste une prescription de vitamine D.

La démarche personnelle de se supplémenter n'est pas dénuée de sens. En effet, les apports quotidiens en vitamine D en Belgique, via l'alimentation ou l'exposition au (rare) soleil, particulièrement en hiver, n'amène des taux quotidiens maximaux que d'environ 150 UI. Or, les recommandations de l'IOM sont de 600 UI chez des adultes en bonne santé. Il ne nous semble donc pas inapproprié que les sujets compensent ce déficit, avec des doses quotidiennes d'environ 400-500 UI. Mis à part les personnes souffrant de granulomatose (voir plus haut) ou bien encore les (excessivement) rares cas de mutation de la 24-hydroxylase (qui dégrade la 25(OH)D ainsi que la 1.25(OH)2D), et vu la large marge de sécurité dont nous disposons, cette supplémentation doit se faire sans contrôle des taux de 25(OH)D ni avant, ni pendant la supplémentation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thienpont LM, Stepman HC, Vesper HW.— Standardization of measurements of 25-hydroxyvitamin D3 and D2. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, **243**, 41-49.
2. 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*, **431**, 60-65.
3. 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*, **96**, 53-58.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.— Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab*, **97**, 1153-1158.
5. Heaney RP.- Vitamin D: how much do we need, and how much is too much? *Osteoporos Int*, **11**, 553-555.
6. Lips P.- Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*, **22**, 477-501.
7. 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*, **79**, 122-132.
8. Adams JS, Hewison M.— Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, **95**, 471-478.
9. 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*, **29**, 305-313.
10. Ferguson JH, Chang AB.— Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*, **5**, CD007298.
11. 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*, **70**, 1358-1366.
12. 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*, **6**, S1-S130.
13. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins Maladie Rénale Chronique de l'adulte.

14. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al.– Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, **99**, 3570-3579.
15. 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*, **25**, 1797-1806.
16. 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.

Veiligheid van calciumsupplementen



Sécurité des suppléments calciques

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Jean-Marc Kaufman, Ugent

Veilige toediening van calciumsupplementen

Zijn calciumsupplementen veilig voor hart en bloedvaten?

Jean-Marc Kaufman

Dienst Endocrinologie Universitair Ziekenhuis Gent

De Pintelaan 185

9000 Gent

Jean.kaufman@ugent.be

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 et al 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 stricte 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.

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%CI: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 et al 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 600mg en hoger dan 1400mg: multivariaat gecorrigeerde HR bij inname >1400mg 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 850mg/dag; serum 25-OH-vitamine D >25 nmol/L) over het effect van 1000mg elementair calcium onder de vorm van citraat (verdeeld in 2 tabletten van 200mg voor het ontbijt en 3 tabletten van 200mg s'avonds) vergeleken met placebo (n=732 vs 739) op de botmineraal dichtheid en de fractuurincidentie (Reid et al 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 hospitaelopnames (Nieuw Zeeland).

De resultaten tonen een significant verschil ten nadele van calciumsupplementen voor de incidentie van MI [RR 2.24 (95% CI: 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 niet significant (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.

Table 2 | Potential vascular events self reported by healthy postmenopausal women assigned to calcium supplementation or to placebo or reported by family members. Values are numbers of women (numbers of events) unless stated otherwise

Vascular event	Calcium group (n=732)	Placebo group (n=739)	P value*	Relative risk (95% CI)
Angina	50 (88)	71 (99)	0.058	0.71 (0.50 to 1.01)
Myocardial infarction	31 (45)	14 (19)	0.0099	2.24 (1.20 to 4.17)
Other chest pain	16 (18)	15 (16)	0.86	1.08 (0.54 to 2.16)
Transient ischaemic attack	33 (42)	21 (27)	0.10	1.59 (0.93 to 2.72)
Stroke	40 (52)	28 (34)	0.14	1.44 (0.90 to 2.31)
Sudden death	4	1	0.22	4.04 (0.45 to 36.0)
Angina, chest pain, myocardial infarction, or sudden death	87 (155)	93 (135)	0.68	0.94 (0.72 to 1.24)
Myocardial infarction, stroke, or sudden death	69 (101)	42 (54)	0.0075	1.66 (1.15 to 2.40)
Death	34	29	0.52	1.18 (0.73 to 1.92)

*Differences between groups in numbers of women with reported events, based on Fisher's 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 substantieel 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 >500mg, met >100 deelnemers, met > 1 jaar duur van de studie, en met vrouwen en mannen met gemiddelde leeftijd >40jaar. Geen enkel van de beschouwde studies had primaire cardiovasculaire eindpunten (in de regel skeletgerelateerde eindpunten).

Analyse op patientniveau (= individuele patiëntgegevens) was mogelijk voor 5 gerandomiseerde studies: n= 8151 patiënten (waarvan 4097 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% CI: 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 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 calciulinname boven de mediaan van 805mg 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.

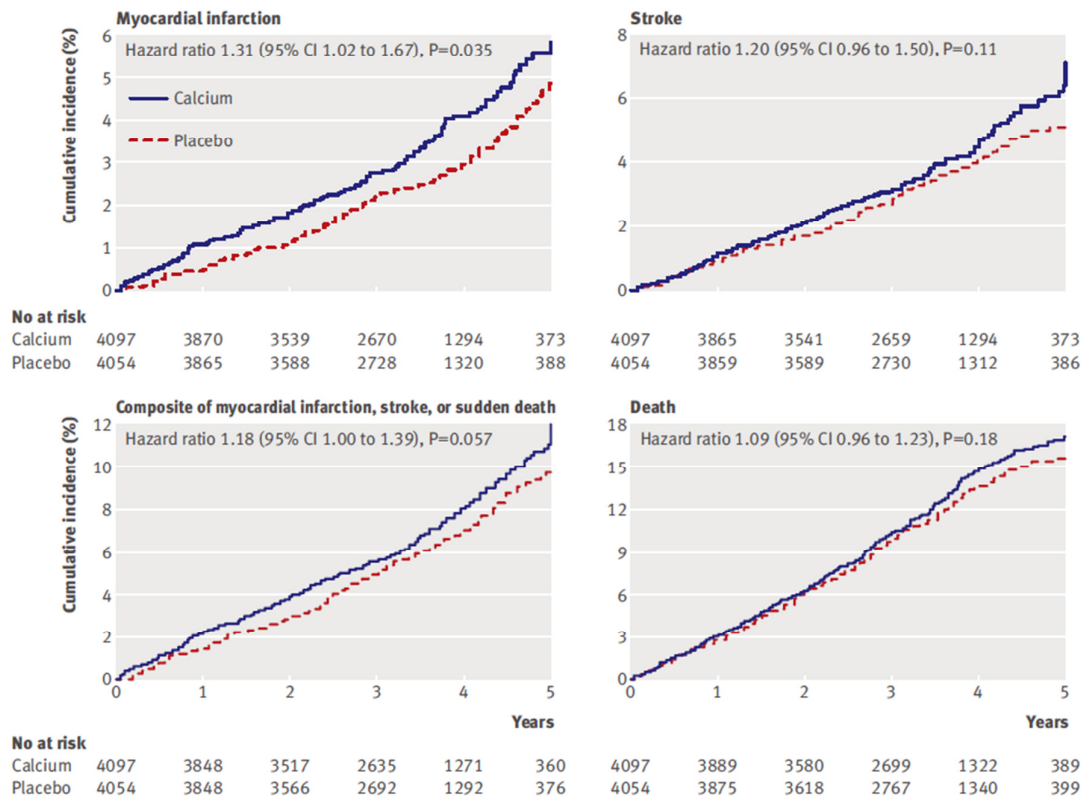


Fig 2 | Cumulative incidence of myocardial infarction, stroke, composite of myocardial infarction, stroke, or sudden death, and death by treatment allocation in five studies that contributed patient level data

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 4.0jaar. De resultaten waren gelijklopend met de analyse op patientniveau: er waren 166 personen met MI in de calciumgroepen en 130 in de placebogroepen [RR1.27 (1.01 – 1.59); $p=0.38$]; er was geen verhoogd risico voor CA [RR1.12 (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 patientniveau 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 multiële statistische testen.

Een heranalyse van een gerandomiseerde studie

In een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie van de Woman's Health Initiative (WHI) werden 36.282 postmenopausale vrouwen (50-79jaar), waarvan de helft postmenopausale hormonale substitutie gebruikten, gerandomiseerd tot toediening tweemaal daags van 500mg calcium en 200 eenheden vitamine D (dagdosis 1000mg calcium en 400 eenheden vitamineD) 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% >70jaar) (Jackson et al 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 et al 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 800mg/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 820mg), 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 verhoogd 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 vertaalt 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 éénzelfde

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 de statement van de auteurs dat er geen interactie was met geslacht, aangezien hiervoor vermoedelijk slechts een zeer lage statistische 'power' bestond)

Evidentie pleitend voor cardiovasculaire veiligheid van calcium (+ vitamineD) 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 24jaar (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 calcium supplementen 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). 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.

Table 2 Age-adjusted and multivariate relative risks for cardiovascular disease according to calcium supplement intake category^a

	None	1–100 mg/day	101–500 mg/day	501–1,000 mg/day	>1,000 mg/day	P for trend
<i>Total CVD</i>						
Cases of CVD (<i>n</i>)	1,863	211	1,151	806	514	
Person-years (<i>n</i>)	684,044	64,174	429,584	310,161	192,931	
Age-adjusted relative risk (95 % CI)	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
Multivariate relative risk (95 % CI) ^b	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>Total CHD</i>						
Cases of CHD (<i>n</i>)	1,173	128	684	463	261	
Person-years (<i>n</i>)	682,662	63,985	428,626	309,461	192,417	
Age-adjusted relative risk (95 % CI)	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
Multivariate relative risk (95 % CI) ^b	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>Total stroke</i>						
Cases of total stroke (<i>n</i>)	710	83	467	343	253	
Person-years (<i>n</i>)	684,304	64,159	429,622	310,154	192,873	
Age-adjusted relative risk (95 % CI)	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
Multivariate relative risk (95 % CI) ^b	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 Calcium supplement use was updated throughout the analysis period (1984–2008). Relative risks are for the risk of CVD, CHD, or stroke compared with the group that took no calcium supplements

^b The multivariate model includes: diet calcium intake, total vitamin D intake, vitamin E intake, magnesium intake, multivitamin use, BMI, family history of heart disease, smoking status, alcohol intake, postmenopausal hormone use, physical activity, race, aspirin use, history of hypertension, diabetes, or high cholesterol, glycemic load, trans fat intake, polyunsaturated fat/saturated fat ratio, fiber intake, total energy intake, recent physical examination, and 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 cardioasculaire mortaliteit: zie onderstaande figuur (Van Hemelrijck et al 2013). Deze studie heeft de beperkingen inherent aan een observationele studie en de analyse heeft enkel betrekking op associatie met fatale cardioasculaire aandoeningen.

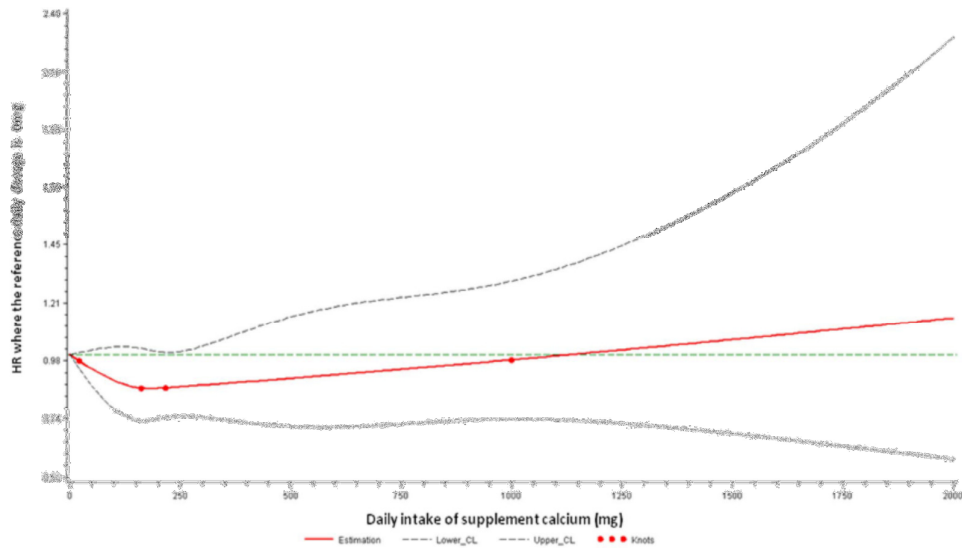


Figure 2. Adjusted dose-response association between daily calcium supplement intake and risk for cardiovascular death. Calcium supplement intake was coded using an RCS function with four knots arbitrarily located at the 0.05, 0.35, 0.65, and 0.95 percentile. Y-axis represents the adjusted hazard ratio for cardiovascular death for any value of calcium supplement/dietary intake compared to individuals with 0 mg per day intake. Dashed lines are 95% confidence intervals. Knots are represented by dots.
doi:10.1371/journal.pone.0061037.g002

Gerandomiseerde studies

Bij de reeds eerder besproken gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie van de Woman's Health Initiative (WHI) (zie heranalyse door Bolland et al 2011) werden dus 36.282 postmenopausale vrouwen (50-79jaar), waarvan de helft postmenopausale hormonale substitutie gebruikten, gerandomiseerd tot toediening tweemaal daags van 500mg calcium en 200 eenheden vitamine D (dagdosis 1000mg calcium en 400 eenheden vitamineD) 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 hieronder). 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 et al 2009) was er geen verhoogde mortaliteit geassocieerd met het gebruik van calcium/vitamineD 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)].

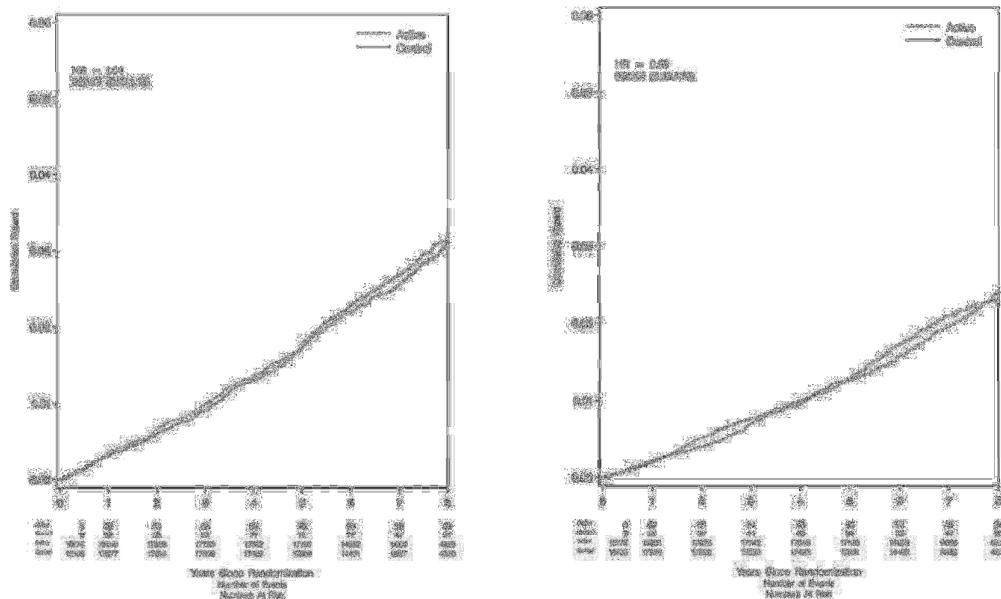


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of cumulative hazard rates for CHD (myocardial infarction or coronary death; left) and for stroke (right). HR indicates hazard ratio.

Cauley et al (2013) hebben bevindingen gerapporteerd voor de 7 jaar gerandomiseerd onderzoek in deze WHI studie gevolgd door een post-studie observatie van 4.9jaar, die 86% van de overlevende studiepersonen includeerd. 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 (7jaar + 4,9jaar) observatieperiode.

Twee punten ivm 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 reeds besproken heranalyse van Bolland et al 2011 en de eveneens reeds besproken belangrijke beperkingen van deze heranalyse. Verder gebruikten ongeveer 50% van de studiepersonen postmenopausale oestrogeen (of oestro-progestageen) 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 (=1460) gerecruteerd uit de algemene bevolking met gemiddelde leeftijd van 75jaar werden gerandomiseerd tot dagelijks 1200mg calciumcarbonaat (600mg 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 en figuur). Beperkingen van deze studie zijn dat er ook hier een vrij substantieel ‘drop-out’ was en dat de calciumdosering aan de wat bescheiden kant is.

Table 2. Number of Individuals (%) With at Least One Atherosclerotic Vascular Disease Event at 5 or 9.5 Years in 730 Participants in Each Treatment Group

Atherosclerotic vascular disease events	5 Years		9.5 Years	
	Calcium	Placebo	Calcium	Placebo
Total vascular hospitalization and deaths	104 (14.2%)	103 (14.1%)	195 (26.7%)	200 (27.4%)
Total vascular deaths	18 (2.5%)	24 (3.3%)	59 (8.1%)	72 (9.9%)
Ischemic heart disease	13 (1.8%)	9 (1.2%)	34 (4.7%)	36 (4.9%)
Arrhythmia	1 (0.1%)	3 (0.4%)	10 (1.4%)	16 (2.2%)
Heart failure	6 (0.8%)	9 (1.2%)	14 (1.9%) ^b	27 (3.7%) ^b
Cerebrovascular disease ^a	6 (0.8%)	8 (1.1%)	20 (2.7%)	22 (3.0%)
Peripheral arterial disease ^a	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)
Total vascular hospitalization	91 (12.5%)	91 (12.5%)	160 (21.9%)	169 (23.2%)
Ischemic heart disease	50 (6.8%)	54 (7.4%)	85 (11.6%)	85 (11.6%)
Arrhythmia	21 (2.9%)	16 (2.2%)	39 (5.3%)	40 (5.5%)
Heart failure	7 (1.0%)	9 (1.2%)	22 (3.0%)	28 (3.8%)
Cerebrovascular disease ^a	30 (4.1%)	25 (3.4%)	45 (6.2%)	57 (7.8%)
Peripheral arterial disease ^a	10 (1.4%)	12 (1.6%)	19 (2.6%)	18 (2.5%)

^aExcluding hemorrhage.

^bSignificantly different by chi-squared test $p = .039$, OR = 0.503, 95% CI 0.261–0.968, $p = .040$. Total event categories are less than the sum of the individual groups because some individuals sustained more than one disorder.

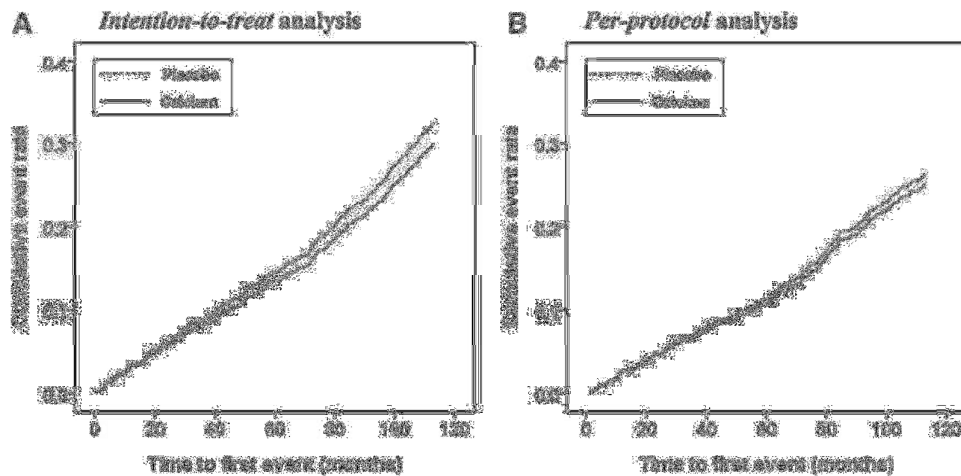


Fig. 2. Cox proportional hazards analysis for combined atherosclerotic vascular disease events (incident hospitalization or death) over 9.5 years adjusted for age, calcium intake at baseline, compliance, baseline atherosclerotic vascular disease, eGFR, diabetes, previous or current smoking, and cardiovascular 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 geverifieerd aan de hand van het medisch dossier of overlijdenscertificaat. Geïnccludeerd zijn gerandomiseerde, gecontroleerde studies, met calciumsupplementen van minstens 500mg, 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 geïnccludeerd 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 4157 overlijdens. Vijf studies met 48.460 deelnemers hebben bijgedragen tot de gegevens over coronaire hartziekten. Er waren geen aanwijzingen voor een verhoogd risico met 1720 gevallen (7.1%) in de calcium/vitamine D groepen vergeleken met 1670 gevallen (6.9%) in de placebogroepen [pooled RR 1.02 (0.96 – 1.0); $p=0.51$] (zie onderstaande figuur). 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]

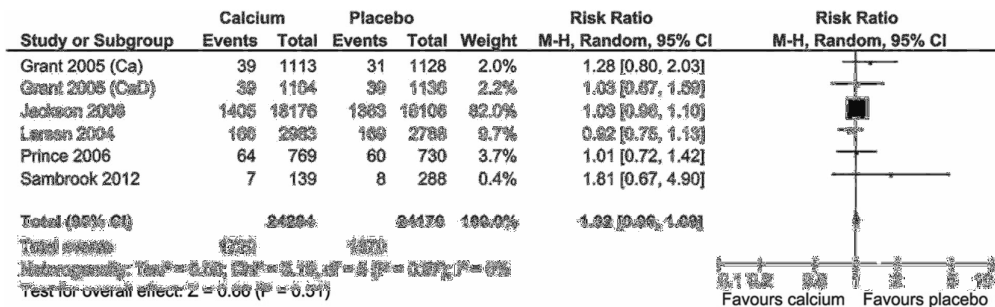


Fig. 2. Random-effects estimates of effect of calcium supplementation with or without vitamin D for the risk of coronary heart disease compared with no calcium. For Grant 2005, events were reported in those who received calcium versus placebo (Ca) and calcium plus vitamin D versus vitamin D only (CaD). 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 2053 overlijdens in de calcium/vitamine D groepen (6.6%) vergeleken met 2104 (6.7%) in de controlegroepen [RR 0.96 (0.91 – 1.02); p=0.18]] (zie onderstaande figuur).

Tussen

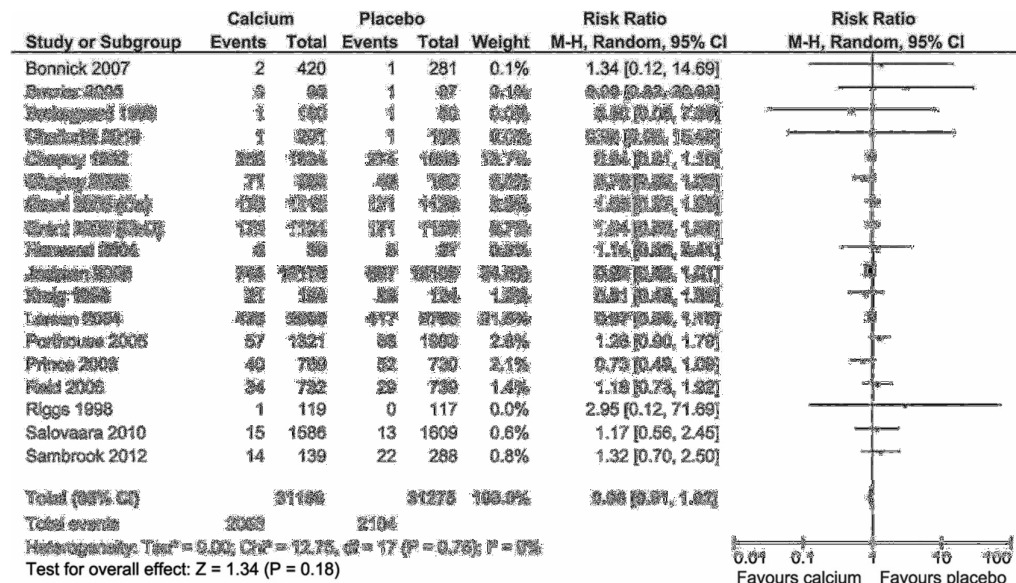


Fig. 3. Random-effects estimates of effect of calcium supplementation with or without vitamin D for the risk of all-cause mortality compared with no calcium. For Grant 2005, events were reported in those who received calcium versus placebo (Ca) and calcium plus vitamin D versus vitamin D only (CaD). 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 extrapolieerbaar 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 et al 2013) en een meta-analyse (Mao et al 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 homogeneïteit 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: 2768 op 3430 gevallen van cardiovasculaire aandoeningen; 1551 op 4157 overlijdens. De auteurs rapporteren in dit verband dat de resultaten in dezelfde lijn lagen (geen verhoogd cardiovasculair risico geassocieerd met calcium/vitD) 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).

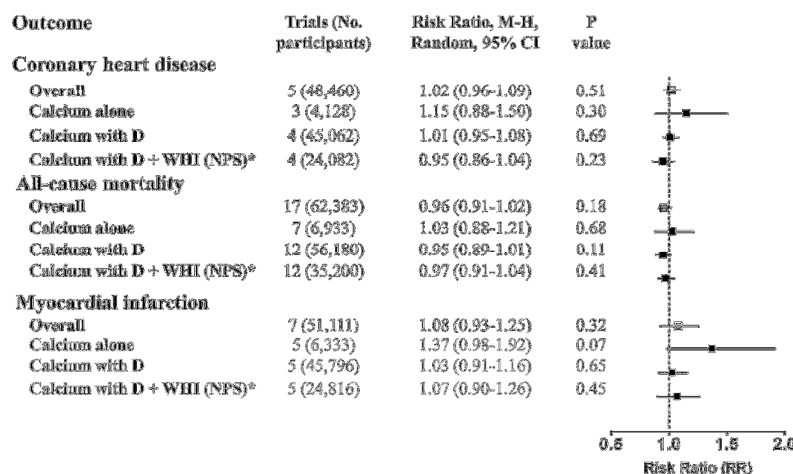


Fig. 5. Sensitivity analyses based on type of supplementation. *Post hoc subgroup analysis of the Women’s Health Initiative (WHI) in participants with no personal supplements at baseline (NPS) using the trial investigators’ internal data set.⁽²⁸⁾ M-H = Mantel-Haenszel. This method estimates the amount 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 voor cardiovasculaire veiligheid van calcium (+vitamineD)

- 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.

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 calcium supplementering is heden niet overtuigend geïdentificeerd.

Meerdere studies (observationeel en gerandomiseerd) hebben een gunstig effect of geen effect getoond van calcium supplementen op het lipidenpatroon en de arteriële bloeddruk.

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

Bespreking en algemene conclusies

Preliminaire 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 geïnccludeerde personen voor een analyse met cardiovasculaire eindpunten.
- Het grootste deel van de beschikbare evidentie heeft betrekking op behandeling met calcium supplementen samen met vitamine D; de gegevens van gerandomiseerde studies met calcium zonder vitamineD zijn duidelijk beperkter.
- De werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen voor osteoporose is steeds bestudeerd in combinatie met calcium supplementen (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 calcium supplementen 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 1000mg 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 postmenopausale 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 (+vitamineD) 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 geïnccludeerd dan de studie met calciumsupplementen zonder vitamineD, tonen geen verhoogd risico van myocardinfarct (MI) geassocieerd met supplementering.
- Het is onduidelijk of calcium supplementen alleen (zonder vitamine D) het risico van myoarinfarct 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 (>800mg) 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 vitamineD 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.

Slotbemerkingen

De publicaties (en de wat militante houding) van Bolland en collegas 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/vitamineD groep vergeleken met 0.30% in de placebogroep [HR 1.17 (1.02 – 1.34)] (Jackson et al 2006; Wallace et al 2011).
- Calciumsupplementen verhogen het risico op vaatcalcificaties bij ernstige nierinsufficiëntie
- Voorzichtigheid is geboden bij situaties met verhoogd risico voor hypercalcemie (bvb immobilisatie; nierinsufficiëntie; sarcoïdose)
- Calcium supplementen zijn uiteraard gecontraïndiceerd bij hypercalcemie. Bepaling van nierfunctie en calcemie is aangewezen voor het opstarten van supplementering (bvb ter uitsluiting van een primaire hyperparathyroïdie 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 (bvb met digitoxine). Nog andere interacties berusten op interferentie met de opname van andere geneesmiddelen (bvb levothyroxine; chinolonen; tetracyclines; ijzer, bisfosfonaten).
- Hypervitaminose D als gevolg van overdereven inname van vitamine D is eerder uitzonderlijk met per os toegediend vitamine D. Aangenomen wordt dat gevaar voor toxiciteit optreedt bij dosissen boven de 4000 E per dag (Ross et al 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.

Referenties

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

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

Bolland MJ, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* **2010**;341:c3691

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 MJ, et al. Calcium supplements increase risk of myocardial infarction. *J Bone Miner Res* **2015**; 30:389-390.

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.

- Hsia J, et al.** Calcium/Vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* **2007**;115:846-54.
- Jackson RD, et al.** Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* **2006**;354:669-83.
- 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.
- 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 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 JR, 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**;30:165-17
- Lewis JR, et al.** Response to “Calcium supplements increase risk of myocardial infarction”. *J Bone Miner Res* **2015b**; 30:391-392
- 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
- Manson JE, et al.** Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the Women's Health Initiative. *Menopause* **2010**;17:683–91.
- 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
- Michaelsson K, et al.** Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* **2013**;346:f228.
- Reid IR, et al.** Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* **2006**;119:777-8

Ross AC, 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 Endocr Metab* **2011**; 96(1): 53–58.

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 TK, et al. Relationships between vascular calcification, calcium metabolism, bone density, and fractures. *J Bone Miner Res* **2010**; **25**:2777–85.

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

Richtlijnen omtrent de juiste toepassing in de klinische praktijk



Recommandations concernant l'application correcte dans la pratique clinique

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Roger Bouillon, KUL

Calcium en Vitamine D : richtlijnen omtrent de juiste toepassing in de klinische praktijk

consensusvergadering: rationeel gebruik van calcium en vitamine D 28 mei 2015

Roger Bouillon, MD, PhD, FRCP

emeritus professor faculteit geneeskunde, KU Leuven, Belgium

Behoefte aan vitamine D

Aangezien vitamine D een precursor is voor het actieve hormoon, 1,25(OH)₂D, is een minimale regelmatig aanvoer van vitamine D als substraat noodzakelijk. Om die minimale behoefte te definiëren bij de mens kan men beroep doen op een reeks studies waarbij als eindpunt het calcium en bothomeostase ofwel andere niet-skeletale eindpunten worden onderzocht. Voor dergelijke extraskeletale eindpunten zoals kanker, diabetes, infecties, cardiovasculaire en metabole ziekten zijn er echter vooral observationele studies beschikbaar. Voor deze eindpunten zijn evenwel nog onvoldoende gerandomiseerde studies beschikbaar om te bepalen of (1) een tekort aan vitamine D die ziekten ook echt beïnvloedt en (2) dus al evenmin wat de minimale behoeften zijn om deze ziekten te voorkomen of te verbeteren. Voor het bot en calcium homeostase zijn er, naast een grote reeks observationele studies, ook een aanzienlijk aantal RCTs die ofwel surrogaat of harde eindpunten hebben onderzocht. Voor surrogaat eindpunten van calcium homeostase leert onze analyse (1,2) dat een serum spiegel van 25OHD hoger dan 20 ng/ml (= 50 nmol/l) voldoende is om (a) een normale hoeveelheid 1,25(OH)₂D aan te maken, (b) om PTH spiegels en (c) intestinale calcium absorptie te normaliseren en (d) om bot mineraal gehalte te verbeteren (Tabel 1). Hogere doses vitamine D veroorzaken wel hogere serum concentraties van 25OHD doch verbeteren in RCTs niet deze surrogaat eindpunten. Wanneer de fractuur frequentie als hard eindpunt werd onderzocht blijkt dat een combinatie therapie van calcium (500-1200 mg/d) en vitamine D3 (mediaan dosis van ongeveer 800 IU/d) de fractuur frequentie (heup en niet-wervel fracturen) met ongeveer 20 % kan verminderen. Deze conclusie is het resultaat van de interpretatie van vele RCTs en van multiële meta-analyses (samenvatting in Tabel 2 ; afzonderlijke bijdrage van P Lips, dit symposium). Dergelijke dosis vitamine D is in staat om de serum concentratie van 25OHD te verhogen tot boven de 20 ng/ml bij meer dan 90 % van postmenopausale of oudere vrouwen (3)). 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 (1, 4) en de interpretatie ligt in de lijn van de besluiten van het IOM (Institute of Medicine, 2010) en diverse andere analyses (gezondheidsraad Nederland; guidelines 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 800-2000 IU/d) en hogere serum spiegels (30 ng/ml of 75 nmol/l) (5). Er zijn echter geen gerandomiseerde studies die flexibele doses vitamine D hebben gebruikt om een bepaalde serum spiegels van 25OHD te bereiken en aldus de efficiëntie van de therapie met verschillende doses te bepalen. Bij een overzicht van reeds gepubliceerde studies die gebruik maakten van een dagelijkse dosis van 2000 IU of meer, zijn er geen studies die het voordeel van die hogere dosis hebben kunnen vaststellen in vergelijking met een dosis van 600-800 IU/d (1). Het intermitterend gebruik van zeer hoge "pulse" doses vitamine D ("stoss therapie) van 300-500.000 IU dient te worden vermeden omdat ten minste twee RCTs met dergelijke therapie een verhoging van de fractuur en of valfrequentie hebben aangetoond. Een overzicht van RCTs die ofwel fracturen ofwel valfrequentie hebben onderzocht wordt afzonderlijk voorgesteld door respectievelijk Prof Paul Lips en Prof O. Bruyère.

Guidelines voor vitamine D en calcium supplementen: internationale vergelijking (tabel 3)

De overheden of wetenschappelijke organisaties hebben daarom in vele landen een beleid van vitamine D supplementatie ontworpen dat rekening houdt met de behoeften en de blootstelling aan de zon. Deze "guidelines" zijn meestal voorbereid door een groep experts na een grondige literatuurstudie. Een vergelijkende analyse kan dus bijdragen tot de formulering van beleids- of adviesbeslissing voor ons land ten aanzien van alle burgers, artsen en gezondheidsmedewerkers en de verzekeraars van gezondheidszorgen.

Tabel 3. geeft een overzicht van de richtlijnen in diverse landen aangepast aan de leeftijd. Hierbij valt op:

1. voor pasgeboren tot en met 1 jaar is er grote eensgezindheid om ieder kind 400 IE vitamine D te geven want borstvoeding is arm aan vitamine D en blootstelling aan direct zonlicht wordt afgeraden. Deze richtlijn wordt in vele Westerse landen bijzonder goed geïmplementeerd. Deze adviezen zijn grotendeels per consensus genomen op basis van vele jaar praktijk en op basis van een heel beperkt aantal RCTs.
2. voor volwassenen (19-70 jaar) zijn er bijzonder grote verschillen in adviezen gaande van: "geen supplementen" tot 800 IE/d. Wanneer die adviezen echter in groter detail worden geanalyseerd blijkt dat aan volwassen personen met heel weinig effectieve blootstelling aan zonlicht een extra inname van 400-800 IE/d wordt aanbevolen. Deze adviezen zijn voor een groot deel gebaseerd op interpretatie van studies die ofwel een bepaald streefniveau van 25OHD beogen, op basis van observationele studies en voor een beperkte mate op basis van RCTs.
3. voor personen boven de 70 jaar (en bovenal als ze in een instelling voor bejaarden verblijven of beperkte mobiliteit en blootstelling aan de zon hebben) is er terug grote eensgezindheid om systematisch een aanbeveling te geven om een supplement van 800 IE/d in te nemen. Deze studies zijn vooral gebaseerd op de resultaten van RCTs met fractures of valfrequentie als eindpunt.

selectie van referenties:

1. **Bouillon et al** J Clin Endocrinol Metab. 2013 Aug;98(8):E1283-304
2. **Bouillon R:** Chapter 59, Vitamin D, in Endocrinology, Adult and pediatric, 7th edition, Eds Jameson, De Groot et al, Elsevier, 2015 **p 1018- 1037,**
3. **Gallagher et al** , Ann Intern Med. 2012 Mar 20;156(6):425-37
4. **El-Fuleihan et al** , J Bone Miner Res. 2015 May 7. doi: 10.1002/jbmr.2536. [Epub ahead of print].
5. **Holick et al** J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911-30

Antwoord op vragen voorgelegd aan de juryleden

interpretatie/oordeel Roger Bouillon op basis van meer dan 40 jaar onderzoek en publicaties over vitamine D, verwoord in een aantal recente publicaties zoals vermeld in ref (1-4) en in Bouillon et al, Editors, special issue of BoneKeyReports, 2014 Jan- March issue (Bonekey Rep. 2014 Jan- March 3:499. doi: 10.1038/bonekey.2013.233.)

JURYVRAGEN CONSENSUS CALCIUM + VITAMINE D

Question 1 / Vraag 1

Quelles sont les normes et les méthodes de dosage correctes ?

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

1. de bepaling van 25OHD 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 25OHD tenminste 20 ng/ml (= 50 nmol/l) bedraagt -- als er een range vermeld wordt geef ik de voorkeur aan van 20- 40 ng/ml. Er zijn geen voordelen verbonden aan hogere serum spiegels 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 3)

Question 2 / Vraag 2

Chez quels patients un premier dosage sanguin de la vitamine D est-il indiqué ?

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

1. er zijn geen bewezen voordelen aan **routinematige** screening van overigens normale, gezonde personen
2. een bepaling van 25OHD 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 25OHD is wel aangewezen indien er een ziekte bestaat die problemen met calcium, fosfaat of bot homeostase gepaard gaat (bv. bij nierproblemen, gastrointestinale stoornissen en bypass chirurgie, osteoporose of fracturen, 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 25OHD wenselijk.

Question 3 / Vraag 3

Une répétition des dosages de la vitamine D est-elle justifiée et dans quelles circonstances ?
Zijn nieuwe gehaltebepalingen van vitamine D verantwoord en in welke omstandigheden?

antwoord 2.3 is ook hier "mutatis mutandi" van toepassing

herhaling van de bepaling van 25OHD is verantwoord bij sommige medische aandoeningen, bij twijfel over compliance of absorptie.....

-- uiteraard moet de juiste vraag zijn: "zijn nieuwe bepalingen van 25OHD verantwoord...."

Question 4 / Vraag 4

Quelles sont les indications validées d'administration de suppléments de vitamine D chez un adulte ?
Welke zijn de gevalideerde indicaties voor toediening van vitamine-D-supplementen bij volwassenen?

1. een goede inname van calcium (1000-1200 mg/d) 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. In plaats van dagelijkse inname van 800 IU vitamine D kan, om compliance te verbeteren, ook een maandelijkse dosis van 25.000 IE worden toegediend.

2. inname van een calcium (analoog aan antwoord 4.1) 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 calcium inname (analoog aan 4.1) verzekeren alsook een serum 25OHD 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 RCTs maar er is hiervoor wel een sterk "rationale" aangezien zowel een lage calcium inname als een lage vitamine D status verhogen de botturnover en kunnen dus op termijn het osteoporose proces versnellen.

4. personen met een lage blootstelling aan de zon, of personen met den 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 (bv intestinale malabsorptie, chronische nierinsufficiëntie, hypoparathyroidie) dienen een aangepaste of gepersonaliseerde medicatie (calcium + vitamine D of metabolieten) te krijgen

Question 5 / Vraag 5

Un dosage sanguin de la vitamine D est-il nécessaire avant l'administration de suppléments de vitamine D ?

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

zie antwoord op vraag 4.

Question 6 / Vraag 6

Quelles sont les doses de suppléments de vitamine D à recommander ?

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

Question 7 / Vraag 7

Quelles sont les doses de suppléments calciques à administrer en complément à l'administration de suppléments de vitamine D et cet apport de suppléments calciques doit-il être adapté à l'apport alimentaire de calcium évalué à l'anamnèse ?

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. de totale aanbevolen calcium inname bij 70+ of 75+ bedraagt > 1000-1200 mg/d -- zoals beantwoord in vraag 4 moet de inname van calcium supplementen eventueel aangepast worden volgens de voedingsinname van calcium

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

Question 8 / Vraag 8

Des suppléments de vitamine D et de calcium doivent-ils toujours être administrés en complément d'un traitement (bisphosphonates ou autres) d'une ostéoporose ?

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

Ja, alle (of toch bijna alle) RCTs 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.

Question 9 / Vraag 9

L'apport de suppléments calciques doit-il être adapté à l'apport alimentaire de calcium évalué à l'anamnèse ?

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

Er zijn geen RCTs om op die vraag te antwoorden maar er is wel een grote logica in aan advies om alleen supplementen van calcium toe te dienen ingeval de natuurlijke voeding onvoldoende calcium bevat (cfr antwoord op vraag 4).

Question 10 / Vraag 10

Un dosage initial de la vitamine D et une répétition des dosages de la vitamine D sont-ils justifiés ?

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

cfr antwoord op vraag 2

Question 11 / Vraag 11

L'apport de suppléments de vitamine D et de calcium est-il à recommander en prévention des chutes chez la personne âgée et si oui :

- avec un dosage préalable de la vitamine D ?
- à quelles doses ?
- avec quelle surveillance ?

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?
- onder welke voorwaarden?

Combinatie van calcium en vitamine D supplementen zijn verantwoord omwille van preventie van fractures (zie antwoord op vraag 4). 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) verantwoord is voor zowel preventie van fractures als preventie voor vallen.

Question 12 / Vraag 12

Quelle est la sécurité cardiovasculaire de l'administration de suppléments calciques ?

Zijn calciumsupplementen veilig voor hart en bloedvaten?

1. de meta analyses over het effect van calcium + vitamine D supplementen op mortaliteitsrisico tonen een licht verminderd risico aan (- 8%) maar de "confidence limits" van die meta analyses liggen meestal heel dicht bij 1 (bv: 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 calcium supplementen 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 dient dus geen rekening worden gehouden met dit mogelijke, onzekere cardiovasculair risico maar uitsluitend met de neutrale of zelfs eerder positieve effecten van supplementen calcium + vitamine D op de 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 1500-2000 mg/d. Er zijn geen duidelijke argumenten dat een combinatie van vitamine D de mogelijke CV risico's van calcium zou verhogen.

Question 13 / Vraag 13

Comment le pharmacien (d'officine publique) peut-il contribuer à la bonne gestion de l'administration de suppléments de vitamine D et de calcium ?

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

geen ervaring

Tabel 1 Strategies and Randomized Clinical Studies to Define Optimal Vitamin D Status for Bone Health

Table 1. Strategies and Randomized Clinical Studies to Define Optimal Vitamin D Status for Bone Health³⁸

Hard End Points

Placebo-controlled intervention studies to prevent fractures: daily supplement of 800 IU of vitamin D3 per day (plus good calcium intake) will bring serum 25OHD to greater than 20 ng/mL in most postmenopausal Caucasian women and will reduce fracture and fall risk by about 20%

Surrogate End Points for Optimal Serum 25OHD Levels Based on RCTs

25OHD of >15 ng/mL normalizes serum 1,25(OH)₂D levels in adults with normal kidney function

25OHD of > 20 ng/mL normalizes serum PTH levels of normal adults

25OHD >10-20 ng/mL optimizes active intestinal calcium absorption

25OHD >20 ng/mL optimizes BMD of adults/elderly subjects (no further improvements by additional vitamin D supplementation)

BMC, Bone mineral content; BMD, bone mineral density; PTH, parathyroid hormone.

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

Tabel 2. overzicht van meta analyses over effect van vitamine D supplementen en fractuurrisico

Meta-analysis	Number of studies	Conclusions
Avenell et al., 2005	45	Combined calcium and vitamin D but not vitamin D alone reduced hip fracture risk especially in frail older people
Bisschoff-Ferrari et al., 2005	12	Vitamin D supplementation (~800 IU/d) decreases (hip and non-vertebral) fracture risks whereas 400 IU/d is not protective
Bisschoff-Ferrari et al., 2007	17	Calcium supplements do not reduce the risk of hip or vertebral fractures and may even increase hip fracture risk
Boonen et al., 2007	9	Combined calcium and vitamin D supplements are needed to reduce fracture risk (hip, non-vertebral, vertebral)
Jackson et al., 2007	9	Vitamin D monotherapy reduces the incidence of falls and there is a trend for reduction of fractures
Tang et al., 2007	17	Calcium or calcium + vitamin D supplementation reduces all type of fracture risk. No additional benefits of vitamin D
Cranney et al.,	15	Combined calcium (500-1200 mg) plus vitamin D ₃ 700-800 IU/d reduces fractures primarily in elderly institutionalized women
O'Donnell et al., 2008	16	1 α -hydroxyvitamin D reduces vertebral and non-vertebral fracture risk but risk of hyper calcemia is also increased
Reid et al., 2008	17	Combined calcium and vitamin D supplements reduce hip fracture risk but calcium supplements only may increase this fracture risk
Bisschoff-Ferrari et al., 2009	20	Non-vertebral (including hip) fracture prevention by vitamin D is dose-dependent and higher (~800 IU/d) dose = 20% reduction for ≥ 65
Chung et al., 2009	15+3	Inconsistent results on fracture risks
Dipart group, 2010	7	Calcium with vitamin D but not vitamin D alone reduces fracture risk (-8% all fractures, -16% hip fractures)
Bergman et al., 2010	8	Calcium with vitamin D reduces non-vertebral (RR = 0.77) and hip (RR = 0.70) fractures
Lai et al., 2010	7 RCT 17 case-control studies 3 cohort studies	Vitamin D supplementation (independent of dose > or < 800 IU/d) without added calcium does not change the risk for hip fractures (RR = 1.13 NS) Hip fracture patients have 33% lower 25OHD levels compared to controls 2 of 3 studies found lower 25OHD levels in hip fracture patients compared to controls
Chung et al., 2012	16 RCT (5 RCT vitamin D vs placebo, 11 RCT vitamin D + calcium vs placebo)	Calcium and vitamin D supplementation reduces fracture risk in older adults: R = 0.71 in institutionalized subjects and RR = 0.89 (NS) in community-dwelling subjects (mostly women aged ≥ 65 yrs)

Tabel 3. overzicht van voornaamste "guidelines" voor vitamine D supplementen

	age 0 - 1 yr	age 19-70 yr	age > 70 or > 75 yr
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

afkortingen:

IOM: Institute of Medicine (US, National Academies of Science

* 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

Tabel 4 . Vitamin D Nutritional Status as Described by Circulating Levels of 25OHD

Table 2 Vitamin D Nutritional Status as Described by
Circulating Levels of 25OHD

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

Serum 25OHD		Nutritional Status
ng/mL	nmol/L	
<10	<25	Severe vitamin D deficiency
10-20	25-50	Vitamin D deficiency
>20*	>50*	Vitamin D sufficiency
>~100	>~250	Risk for toxicity

Rol van de apotheker



Rôle du pharmacien

Standpunt van de deskundige / Point de vue de l'expert
Apr. Marc Naegels, KUL

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

Apotheker Marc Naegels

Officina apotheker, apotheker-titularis
Vrijwillig wetenschappelijk medewerker,
faculteit Farmaceutische Wetenschappen, KU Leuven

Indeling

- 1. Inleiding
- 2. Wettelijk kader
- 3. Strategien en werkmiddelen
 - 3.1. Eerste en tweede uitgiftebegeleiding
 - 3.2. Interactie controle
 - 3.3. Medicatiehistoriek en medicatieschema
 - 3.4. Registratie bijwerkingen
 - 3.5. Clinical decision support systems
- 4. Besluit

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 strategien en werkmiddelen om deze problemen op te vangen.

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” (1) 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.

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 apotheekteam 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.

Fig. 1 Basis Farmaceutische Zorg, uit: Gids voor de goede officinale farmaceutische praktijken (1)

3.Strategiën en werkmiddelen

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 patient, 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.(2)(3)

Voor de calcium/vitamin D therapie houdt dit o.a. in (4) (5):

- Uitleg over osteoporose en het kaderen van de calcium/vitamine D supplementen in de therapie.
- Dosischeck: 1000mg calcium en 800E vitamin D per dag
- Inametijdstip: calcium wordt best 's avonds ingenomen, buiten de maaltijd.
- Calciumcarbonaat wordt beter tijdens de maaltijd genomen omdat het beter opgenomen wordt in een zuur milieu.
- Meest te verwachten bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard vnl. constipatie

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). (2)(3)

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/vitamin D therapie zijn belangrijke interacties (5):

- 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 calcium preparaten 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.

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

Fig. 2 Specialiteiten (geregistreerd als geneesmiddel) met calcium en/of vitamine D op de Belgische markt (april 2014). Classificatie op basis van het gehalte elementair calcium (5)

3.3. Medicatiehistoriek en medicatieschema

De apotheeksoftware 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 Ca/vitD 1000MG/800E product in combinatie met de patiënthistorieken in één apotheek levert volgende resultaat op:

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

Fig. 3 Aantal Steovit Forte° 84 co's, afgeleverd tussen 1/1/15 en 30/4/15 in één apotheek

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 (6)

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.

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

Fig. 4 Voorbeeld medicatieschema

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 (7).

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. allergiën, intoleranties en andere bijwerkingen bewaakt en vermeden worden.

3.5.Clinical Decision Support Systems

Een recente ontwikkeling in de Belgische apotheeksoftware (8) 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/vitamin D therapie.

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.

Geciteerde werken

- (1) Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG), Gids voor de goede officinale farmaceutische praktijken, 2009, p. 20-23
- (2) de Gier J. et al., Handboek farmaceutische patiëntenzorg, 2013, p 129-136
- (3) Health Base, Commentaren Medicatiebewaking, 2013/2014, p. 1-3
- (4) KNMP, Informatorium Medicamentorum, 2014, p. 969-971
- (5) Duquet N., Osteoporose: behandeling en farmaceutische zorg, Farmaceutisch Tijdschrift, juni 2014, p. 12-22
- (6) Vlaams Apotheek Netwerk (VAN), nieuwsbrief april 2015
- (7) 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
- (8) Heungens G., Een computer geassisteerd zorgprogramma voor gebruikers van methotrexaat, Abstractbook, Third Belgian Pharmaceutical Care Symposium, 2014, p. 51

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV