



RIZIV

Consensusvergadering - 28 mei 2015

Het rationeel gebruik van calcium en vitamine D



SAMENVATTING VAN HET
LITERATUURONDERZOEK

**RIKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN
INVALIDITEITSVERZEKERING**
DIENST VOOR GENEESKUNDIGE VERZORGING
COMITÉ VOOR DE EVALUATIE VAN DE
MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN

HET RATIONEEL GEBRUIK VAN CALCIUM EN VITAMINE D

Systematisch onderzoek naar
de gegevens in de
wetenschappelijke literatuur:

Syntheserapport

Consensusvergadering

28 mei 2015

Auditorium Lippens (Koninklijke bibliotheek)

Brussel

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd door het departement klinische farmacotherapie van de KULeuven en vzw Farmaka asbl en werd opgevolgd door een leescommissie.

Onderzoekers

Dominique Boudry MD, vzw *Farmaka asbl*
Liesbeth Christiaens MD, vzw *Farmaka asbl*
Bérengère Couneson, PharmD, *KULeuven*
Gert Laekeman, professor, PhD, PharmD, *KULeuven*
Geert Vergrote, professor, PharmD

Leescommissie

Dr. André Crismer, *Liège*
Prof. Jean-Michel Dogné, *Université de Namur*
Prof. Jean-Pierre De Vogelaer, *Université catholique de Louvain*
Dr. Hilde Baeyens, *AZ Alma*

Administratie en informatica

Stijn Dumon, vzw *Farmaka asbl*

Vertaling

Translations De Coene - Thysebaert

Inhoud

INHOUD	3
AFKORTINGEN	5
1 METHODOLOGIE	6
1.1 INLEIDING EN VRAAGSTELLING.....	6
1.1.1 Juryvragen.....	6
1.1.2 Opdracht literatuurgroep.....	7
1.2 ZOEKSTRATEGIE	11
1.2.1 Principes systematische zoekstrategie.....	11
1.2.2 Details zoekstrategie.....	12
1.3 SELECTIEPROCEDURE.....	13
1.4 BEOORDELING VAN DE KWALITEIT VAN DE BESCHIKBARE EVIDENCE	14
1.5 SAMENVATTING VAN DE STUDIERESULTATEN.....	17
2 KRITISCHE BESCHOUWINGEN VAN HET LEESCOMITÉ EN DE LITERATUURGROEP	18
2.1 POPULATIE.....	18
2.2 INTERVENTIES.....	19
2.3 UITKOMSTMATEN.....	20
2.4 STUDY DESIGN EN KWALITEIT	21
2.5 RICHTLIJNEN.....	21
2.6 ANDERE BEDENKINGEN.....	22
3 RICHTLIJNEN	23
3.1 ALGEMENE INFORMATIE OVER DE RICHTLIJNEN	23
3.1.1 Geselecteerde richtlijnen.....	23
3.1.2 Levels of evidence – Grades of recommendation.....	23
3.1.3 Populatie – interventie – eindpunten.....	27
3.1.4 Ontwikkelingsgroep – doelgroep	29
3.1.5 Agree II score	29
3.1.6 Opmerkingen bij het lezen van de samenvatting van de richtlijnen	29
3.2 SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJNEN	30
3.2.1 Screening, metingen, opvolging.....	30
3.2.2 Definitie van vitamine D deficiëntie, drempel- en streefdoelwaarden van vitamine D.....	30
3.2.3 Vitamine D/calcium en osteoporose/fracturen.....	31
3.2.4 Preventie van vallen bij ouderen.....	33
3.2.5 Cardiovasculaire veiligheid van calciumsupplementen.....	34
3.2.6 Opvolging van vitamine D en calcium door de apotheker	34
4 CONCLUSIES UIT DE EVIDENCE TABELLEN	35
4.1 CALCIUM EN VITAMINE D VOOR DE PREVENTIE VAN FRACTUREN	35
4.1.1 Calcium versus placebo of geen behandeling	35
4.1.2 Vitamine D versus placebo of geen behandeling	37
4.1.3 Vitamine D versus calcium	39
4.1.4 Vitamine D plus calcium versus placebo of geen behandeling	41
4.1.5 Vitamine D plus calcium versus calcium	45
4.2 CALCIUM EN VITAMINE D VOOR DE PREVENTIE VAN VALLEN	47
4.2.1 Vitamine D ₃ versus placebo.....	47
4.2.2 Vitamin [®] D ₃ plus Calcium versus placebo.....	48
4.2.3 Vitamine D ₃ plus Calcium versus Calcium	50
4.2.4 Andere vitamine D dosisschema's.....	52

4.2.5	<i>Vitamin D en calcium versus placebo, calcium of andere behandelingen</i>	56
4.2.6	<i>Reflecties uit bijkomende meta-analyses, zoals gesuggereerd door het leescomité</i>	59
4.3	CALCIUM EN CARDIOVASCULAIR RISICO	61
5	BIJLAGE: ZOEKSTRATEGIE	65
5.1	SEARCH IN THE COCHRANE LIBRARY	65
5.2	SEARCH IN PUBMED.....	65
6	REFERENTIES	66

AFKORTINGEN

1, 25(OH)₂ D = 1, 25-dihydroxyvitamin D

25(OH)D = 25-hydroxy-vitamin D

BMD = bone mineral density

CHD = coronary heart disease

CI = confidence interval

CV= cardiovascular

DB = Double blind

HR = hazard ratio

HRT = Hormone replacement therapy

ITT = intention to treat analysis

MA = meta-analysis

MI = Myocardial infarction

MC = Multiple center

n = number of patients

NA = not applicable

NS= non statistically significant

OR = odds ratio

PL = placebo

PTH= parathyroid hormone

PTS = patients

RCT = Randomized controlled trial

RR = relative risk

SC = single center

SD = standard deviation

SS = statistically significant

Vit = vitamin

1 Methodologie

1.1 Inleiding en vraagstelling

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd in voorbereiding op de consensusvergadering over 'Het rationeel gebruik van calcium en vitamine D' die zal plaatsvinden op 28 mei 2015.

1.1.1 Juryvragen

De juryvragen zijn als volgt geformuleerd door het organiserend comité van het CEG:

1. Preventie van osteoporose en broosheidsfracturen

1.1. Vitamine D (25OH D)

- Dosering in het bloed

Question 1 / Vraag 1

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

Question 2 / Vraag 2

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

Question 3 / Vraag 3

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

- Toediening van vitamine-D-supplementen

Question 4 / Vraag 4

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

Question 5 / Vraag 5

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

Question 6 / Vraag 6

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

1.2. Calcium

Question 7 / Vraag 7

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

2. Behandeling van osteoporose

Question 8 / Vraag 8

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

Question 9 / Vraag 9

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

Question 10 / Vraag 10

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

3. Valpreventie bij ouderen

Question 11 / Vraag 11

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

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

4. Veilige toediening van calciumsupplementen

Question 12 / Vraag 12

Zijn calciumsupplementen veilig voor hart en bloedvaten?

Question 13 / Vraag 13

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

1.1.2 Opdracht literatuurgroep

Het organiserend comité heeft de opdracht voor het literatuuronderzoek als volgt afgelijnd:

- Het bespreken van geselecteerde richtlijnen betreffende juryvragen 1-7, 9-13
- Het zoeken van systematische reviews, meta-analyses en RCT's betreffende de voordelen van vitamine D of calciumsupplementen op een aantal botgerelateerde uitkomsten. Deze onderwerpen zijn fractures (heup, wervel en niet-wervelfractures) en vallen.
- Het zoeken van systematische reviews, meta-analyses en RCT's betreffende de cardiovasculaire risico's van calciumsupplementen.

1.1.2.1 Populaties

De volgende populaties moeten worden onderzocht:

- Ouderen, met of zonder osteoporose, geïnstitutionaliseerd of niet, in geïndustrialiseerde landen

Uitgesloten van dit literatuuronderzoek zijn:

- Kinderen
- Zwangeren
- Patiënten met secundaire osteoporose
- Patiënten uit ontwikkelingslanden

- Patiëntpopulaties waarvan 100% andere medicatie neemt die een invloed heeft op het botmetabolisme

1.1.2.2 Interventies

Enkel producten met een in België geregistreerde indicatie worden bestudeerd, die relevant zijn voor de eerste lijn. In België wordt enkel cholecalciferol (vitamine D3) in de eerste lijn gebruikt. Ook andere vormen van vitamine D zijn beschikbaar (zoals calcitriol) maar deze worden enkel voor bepaalde specifieke diagnoses gebruikt.

Voor calcium, worden alle calciumzouten bestudeerd.

Onderzochte interventies zijn:

- Vitamine D₃ alleen
- Calcium alleen
- Associaties van vitamine D₃ en calcium

Onderzochte vergelijkingen zijn:

- Vit D₃ vs placebo
- Vit D₃+ Calcium vs placebo
- Vit D₃ + Calcium vs Calcium
- Vit D₃ + Calcium vs vit D₃
- Calcium vs placebo

1.1.2.3 Eindpunten

De volgende eindpunten moeten gerapporteerd worden uit RCT's

- Totale mortaliteit
- Fracturen (heup, wervel, niet-wervel, alle fracturen)
- Vallen (aantal valincidenten, aantal vallende patiënten)

Voor calcium, moet als bijkomend eindpunt gerapporteerd worden:

- Cardiovasculaire events (CVA, myocardinfarct)

1.1.2.4 Studie criteria

- Alle types studies
 - Onderzoeksvraag in de geselecteerde publicatie komt overeen met de onderzoeksvraag van dit literatuuronderzoek.
 - Klinisch relevante uitkomsten worden besproken
 - Sommige publicaties zijn geëxcludeerd omwille van praktische redenen:

- publicaties die niet in Belgische bibliotheken te verkrijgen waren
- publicaties in talen andere dan Nederlands, Frans, Duits en Engels.

- RCT

- Bij voorkeur dubbelblind, maar voor sterke eindpunten zoals fracturen wordt enkele blinding toegelaten
- Minimale follow up van 1 jaar
- Minimum aantal deelnemers: minimum 40 per studie-arm. Bij studies met multi-pele studie-armen werd gekeken naar het aantal deelnemers in de vergelijkingen die relevant waren voor dit literatuuronderzoek.
- Fase III trials (geen fase II trials)

Observationele studies werden niet beschouwd.

1.1.2.5 Richtlijnen

Enkel richtlijnen die Levels of evidence / Grades of recommendation geven moeten worden weerhouden.

Enkel richtlijnen vanaf 2009 komen in aanmerking.

Richtlijnen worden geselecteerd in samenspraak met het organisatiecomité obv relevantie voor de Belgische situatie.

Een overzicht van overeenkomsten en tegenstrijdigheden dient te worden weergegeven.

Er dient te worden aangegeven of de richtlijnen mee ontwikkeld en geëvalueerd zijn door andere paramedische beroepsgroepen (apothekers, verpleging,...) of door patiënten, en of deze richtlijnen zich richten naar deze groepen.

Elke richtlijn zal worden gewaardeerd op basis van het Agree II score systeem, met speciale aandacht voor de evidentie die de Levels of evidence en Grades of recommendation ondersteunen.

Om een beoordeling te maken van de striktheid waarmee de richtlijnen ontwikkeld zijn, werden de richtlijnen gescoord voor het domein "Rigour of Development" van de Agree II score. Meer informatie hierover kan gevonden worden op <http://www.agreetrust.org/>.⁸

Table 1 geeft een overzicht van de items die beoordeeld worden in de Agree II score voor dit domein.⁸

Item	Rigour of development
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Table 1. Items assessed by the domain "Rigour of development" in Agreellscore.

Domeinscores worden berekend door de score op elk individueel item op te tellen in één domein en door dit totaal vervolgens uit te drukken als percentage van de maximum mogelijke score voor dit domein. De domeinscore “Rigour of development” kan gebruikt worden om het proces te beoordelen dat toegepast is om de evidentie te verzamelen en samen te vatten, de methodes om de aanbevelingen te formuleren, en om ze te updaten, maar voorzichtigheid is geboden gezien deze score ook een subjectieve factor bevat en dus betwistbaar is.

In het hoofdstuk over de richtlijnen worden de domeinscores voor elke richtlijn weergegeven.

1.2 Zoekstrategie

1.2.1 Principes systematische zoekstrategie

Met behulp van een getrapte zoekstrategie is gezocht naar relevante literatuur.

- In eerste instantie zijn bronnen geraadpleegd die gebruik maken van gegevens uit systematische reviews, meta-analyses en oorspronkelijke studies en hierbij commentaar geven, zoals Clinical Evidence. Richtlijnen werden geraadpleegd om bijkomende relevante referenties op te zoeken.
- In een tweede stap is gezocht naar grote systematisch reviews van betrouwbare EBM-producenten (NICE, AHRQ, the Cochrane Library) die een antwoord bieden op de zoekvragen. Voor de onderwerpen waarvoor we geen systematische reviews op deze manier gevonden hebben, werd Pubmed door middel van de zoekstring (annex 1) met als limit 'systematic reviews', doorzocht. Eén of meerdere van de overgebleven systematische reviews werden geselecteerd als basisdocument. Hieruit werden de referenties van relevante publicaties handmatig gescreend.
- In een derde stap is systematisch gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses en kleinere systematische reviews die verschenen na de zoekdatum van de geselecteerde systematische reviews.

De volgende *elektronische databanken* zijn geraadpleegd:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library

Verschillende andere bronnen werden handmatig geraadpleegd: relevante publicaties en indexen van tijdschriften beschikbaar in de bibliotheek van vzw Farmaka asbl. Dit zijn vooral de onafhankelijke tijdschriften die lid zijn van de International Society of Drug Bulletins (ISDB) zoals Geneesmiddelenbulletin (Nederland), Folia Pharmacotherapeutica (België), La Revue Prescrire (Frankrijk), Drug & Therapeutics Bulletin (UK), Therapeutics Letter (Canada), Geneesmiddelenbrief (België), Arzneimittelbrief (Duitsland),...

Richtlijnen zijn gezocht via de link naar "evidence-based guidelines" beschikbaar op de website van vzw Farmaka asbl (www.farmaka.be) en op de website van CEBAM (www.cebam.be). Deze bevatten links naar de nationale en frequentst geconsulteerde internationale richtlijnen, alsook links naar zoekmotoren voor richtlijnen, zoals National Guideline Clearinghouse en G-I-N.

1.2.2 Details zoekstrategie

De volgende systematische reviews of meta-analysen werden geselecteerd als brondocument

Vitamin D₃ en fractures

Avenell, A., J.C. Mak, and D. O'Connell, *Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **4**: p. Cd000227. (search date November 2012)⁹

Calcium en fractures

Tang, B, Eslick G, Nowson C, et al. 2007. "Use of Calcium or Calcium in Combination with Vitamin D Supplementation to Prevent Fractures and Bone Loss in People Aged 50 Years and Older: A Meta-Analysis." *Lancet* 370 (9588) (August 25): 657–66. doi:10.1016/S0140-6736(07)61342-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17720017>. (search date January 2007)¹⁰

Vitamin D, Calcium en vallen

- Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for Preventing Falls in Older People Living in the Community. 2012. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 9 (January): CD007146. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972103>. (search date March 2012)¹¹

- Cameron, I.D., et al., *Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**: p. Cd005465. (search date March 2012)¹²

Calcium en mortaliteit/cardiovasculair risico

- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of Calcium Supplements on Risk of Myocardial Infarction and Cardiovascular Events: Meta-Analysis. 2010. *BMJ (Clinical Research Ed.)* (search date march 2010)¹³

- Lewis, J.R., 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**(1): p. 165-75.¹⁴

Om RCT's en observationele studies terug te vinden die verschenen na de zoekdatum van bovenstaande publicaties, werd een zoekstrategie ontwikkeld in Pubmed.

De gebruikte zoekstring bevindt zich in bijlage 1.

1.3 Selectieprocedure

Selectie van relevante referenties is uitgevoerd door drie onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Verschillen zijn na discussie in consensus opgelost. Een eerste selectie van referenties gebeurde op basis van titel en abstract. Wanneer de titel of het abstract onvoldoende uitsluitsel konden geven over inclusie, werd de publicatie opgezocht en doorgenomen.

In- en exclusiecriteria voor de verschillende studietypes worden gevonden in hoofdstuk 1.1.2 met de relevante populaties, interventies, eindpunten en studiecriteria.

1.4 Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidence

Om de kwaliteit van de beschikbare evidence te beoordelen werd het GRADE systeem gebruikt. In andere systemen die “levels of evidence” toekennen, wordt een meta-analyse vaak aanzien als het hoogste niveau van evidentie. In GRADE daarentegen wordt enkel de kwaliteit van het oorspronkelijke studiemateriaal beoordeeld. Of de resultaten van oorspronkelijke studies gepoold werden in een meta-analyse is niet van belang voor de kwaliteit van de evidence.

Het GRADE-systeem is outcome-gericht. De kwaliteit van de evidence wordt dus voor elk eindpunt beoordeeld, door de hele studie.

Het GRADE systeem¹⁵⁻¹⁷ beoordeelt volgende items:

Study design		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
Study quality		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency		- 1	Important inconsistency
Directness		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision		- 1	Imprecise or sparse data
Publication bias		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

In dit literatuuronderzoek werd het item “publication bias” niet beoordeeld. Het GRADE systeem werd in dit literatuuroverzicht enkel toegepast op RCT’s, dus de items die specifiek bedoeld zijn voor observationele studies (zie bovenstaande tabel) werden niet beoordeeld.

Deze aangepaste versie van het GRADE systeem beoordeelt dus volgende items:

Study design		+ 4	RCT
Study quality		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency		- 1	Important inconsistency
Directness		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision		- 1	Imprecise or sparse data
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Bij de beoordeling van de verschillende items hebben we volgende werkwijze gevolgd:

Study design

In dit literatuuronderzoek werden enkel RCT's ingesloten.

Study quality

Om de methodologische kwaliteit van de RCT's te beoordelen, hanteerden we de volgende criteria:

- **Randomisatie:** als er een beschrijving bestaat van de methode om de randomisatievolgorde te genereren, voldoet die dan (tabel met aselechte getallen, computergegenereerd, opgooien van een munt, enz.) of niet (alternerend, geboortedatum, ziekenhuisnummer, enz.)?
- **Afscherming van de toewijzing:** als er een beschrijving van de toewijzingsmethode bestaat, werd die dan voldoende afgeschermd (centrale toewijzing, enz.) of niet (open schema, niet-verzegelde enveloppen, enz.)?
- **Blinding:** Wie werd geblindeerd? Proefpersonen/personeel/beoordelaars. Als er een beschrijving van de blinderingsmethode bestaat, voldoet die dan (identiek placebo, actief placebo, enz.) of niet (vergelijking van tablet vs. injectie zonder dubbel placebo)?
- **Ontbrekende resultaatgegevens:** Follow-up, beschrijving van uitsluitingen en drop-outs, ITT.
- **Selectieve resultaatrapportering**

Bij gebruik van een meta-analyse of een systematische review werd de kwaliteit van de ingesloten studies beoordeeld. Het GRADE-systeem beoordeelt niet de kwaliteit van de meta-analyse of de systematische review, maar enkel de kwaliteit van de RCT's die werden opgenomen in de meta-analyse/systematische review.

Toepassing in GRADE:

Als men van mening was dat een van de bovenvermelde criteria voor een specifiek eindpunt een groot risico op bias inhield, werden punten afgetrokken.

Bijvoorbeeld:

- Niet-blinding van proefpersonen zal de validiteit van de resultaten niet verminderen voor het eindpunt 'mortaliteit', maar wel voor een subjectief eindpunt zoals pijn. Daarom wordt voor het eindpunt 'pijn' een punt afgetrokken.
- Een slechte follow-up zonder ITT-analyse zal het risico op bias verhogen. Daarom wordt in dat geval een punt afgetrokken.

Consistency

Goede "consistency" betekent dat meerdere studies een vergelijkbaar of consistent resultaat hebben. Indien slechts 1 studie beschikbaar is, kan de "consistency" niet beoordeeld worden. Dit wordt in het syntheserapport geformuleerd als "NA" (not applicable).

Deze "consistency" is beoordeeld door de bibliografiegroep en het leescomité op basis van het geheel aan beschikbare studies. Hierbij werd rekening gehouden met:

- statistische significantie

- de richting van het effect als er geen statistische significantie bereikt werd: als bijvoorbeeld een statistisch significant effect in 3 studies bevestigd wordt in 2 andere studies door een niet statistisch significant resultaat in dezelfde richting, worden deze resultaten “consistent” genoemd.
- klinische relevantie: als bijvoorbeeld 3 studies een niet statistisch significant resultaat vinden, en een 4de studie vindt wel een statistisch significant resultaat, dat echter weinig klinisch relevant is, worden deze resultaten “consistent” genoemd.

Directness

Dit gaat over de generaliseerbaarheid van de gegevens naar de werkelijke populatie (externe validiteit). Als dus de studiepopulatie, de bestudeerde interventie en controle groep of de bestudeerde eindpunten niet relevant zijn kunnen hier punten worden afgetrokken. Ook wanneer indirecte vergelijkingen gemaakt worden, wordt een punt afgetrokken.

Imprecision

Als opgenomen systematische reviews of meta-analyses studies opnemen met minder dan 40 patiënten per studie-arm (voor een cross-over studie: minder dan 40 patiënten voor de hele studie), wordt er 1 punt afgetrokken voor “imprecision”.

Voor meta-analyses en wanneer er slechts 1 studie is: een punt wordt afgetrokken indien onvoldoende power (weliswaar ook afhankelijk van steekproefgrootte).

Toepassen GRADE wanneer er veel studies zijn voor één eindpunt:

Punten worden enkel afgetrokken als de methodologische problemen in belangrijke mate bijdragen tot het resultaat. Als bvb 1 studie van slechte kwaliteit bevestigt wat 2 grote studies van goede kwaliteit al vonden, worden er geen punten afgetrokken.

Meer informatie is te vinden op de website <http://www.gradeworkinggroup.org>¹⁶

1.5 Samenvatting van de studieresultaten

Het volledig rapport bevat per onderzoeksvraag

- (Uitgebreide) samenvatting van geselecteerde richtlijnen
- de evidentietabellen (Engelstalig) van de systematische reviews en/of RCT's waarop de antwoorden op de onderzoeksvragen gebaseerd zijn
- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (Engelstalig) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem

Het synthese rapport bevat per onderzoeksvraag

- (Korte) samenvatting van geselecteerde richtlijnen
- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (in Nederlands / Frans) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem

De conclusies zijn besproken en aangepast door discussie tussen de auteurs van het literatuuronderzoek en het leescomité van de bibliografiegroep.

2 Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

2.1 Populatie

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

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

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

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

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

Polyfarmacie: Een oudere populatie is vaak gepolymediceerd, maar de andere geneesmiddelen die de deelnemers nemen worden zelden gerapporteerd ondanks het feit dat sommige geneesmiddelen een effect kunnen hebben op vallen¹⁸. Een typisch voorbeeld hiervan is het gebruik van benzodiazepines. Er dient bijgevolg te worden opgemerkt dat een reductie in het voorschrijven van bepaalde medicatie zoals benzodiazepines een andere mogelijke interventie is om vallen te voorkomen. Sommige geneesmiddelen zoals anti-epileptica hebben ook een invloed op vitamine D-spiegels; andere geneesmiddelen zoals PPI's zouden het fractuurrisico kunnen verhogen. Deze geneesmiddelen zijn soms een exclusie criterium in de studies, maar niet altijd.

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

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

Bovendien wordt bij patiënten met een eerdere osteoporotische fractuur vaak een behandeling opgestart om de botgezondheid te verbeteren, zoals bisfosfonaten. Aan deze literatuurgroep werd niet gevraagd te onderzoeken of calcium en vitamine D werkzame toevoegingen zijn aan dit soort geneesmiddelen. Het is desondanks nodig te vermelden dat in bijna alle studies met anti-osteoporosemedicatie (zoals bisfosfonaten) zowel de interventie- als de controlegroep calcium en vitamine D kregen². Dit maakt het moeilijk om het effect van calcium en vitamine D in toevoeging aan deze geneesmiddelen te onderzoeken. Ook was in de meeste studies over calcium en vitamine D behandeling met een effect op botmetabolisme een exclusie criterium.

Vitamine D-status: Meestal wordt er geen rekening gehouden met het feit dat vitamine D-status varieert met vetpercentage¹⁹. Soms worden in de beschrijving van de onderzoekspopulatie BMI's vermeld, maar dit geeft geen informatie over vetpercentage. Ook wordt vaak de vitamine D-status niet gemeten en is het niet duidelijk of de studiepopulatie vitamine D deficiënt is of niet. Een laatste opmerking is dat de mogelijke graad van vitamine D-deficiëntie van een populatie ook afhankelijk is van breedtegraad en blootstelling aan de zon.

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

2.2 Interventies

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

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

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

In België zijn wekelijkse, tweewekelijkse of maandelijkse toedieningschema's gebruikelijk. Veel studies onderzoeken dagelijkse toediening, vooral indien vitamine D gecombineerd wordt met calcium. Sommige studies onderzochten echter schema's waarbij een hoge dosis jaarlijks of per 4 maanden werd toegediend.

Wanneer deze laatste studies over hoge dosissen worden gepoold, tonen deze studies een verhoogd valrisico.

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

Toedieningvormen van vitamine D: Dit literatuuronderzoek legt de klemtoon op orale interventies, en deze kunnen ongeschikt zijn voor personen met chronische malabsorptie (gastric bypass, chronische pancreatitis, etc). Intramusculaire injectie kan bij deze groepen te verkiezen zijn. Aan de literatuurgroep werd niet gevraagd deze interventies apart te onderzoeken. Soms worden ze wel gepoold met de resultaten van orale interventies.

Calcium: Suppletie van calcium gebeurde in de studies grotendeels met calciumcarbonaat in voldoende doses (1000 tot 1200 mg daags). Soms werd echter calciumcitraat als suppletie gebruikt. Per gewichtseenheid bevat calciumcitraat echter minder elementair calcium, vergeleken met calciumcarbonaat: b.v. 500 mg calciumcitraat bevat slechts 120 mg calcium. Deze hoeveelheid verschilt amper van inname via de voeding.

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

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

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

2.3 Uitkomstmaten

Botmineraaldichtheid (BMD) is een frequent gerapporteerd, maar surrogaat eindpunt om osteoporose (en fractuurrisico) te definiëren. Het Europees geneesmiddelenbureau EMA ontmoedigt het gebruik van BMD als enige indicator voor osteoporose of fractuurrisico. Studies waarin BMD het enige onderzochte eindpunt was, werden voor deze reden uitgesloten²⁰.

Veiligheid van calcium

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

Een andere aspect qua cardiovasculaire gezondheid dat onderwerp is van discussie, is het bloeddrukverlagend effect van calciumsupplementen^{21,22}.

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

Uitkomsten i.v.m. vitamine D

Wat de algemene gezondheidsstatus betreft, was er recent veel aandacht voor de positieve effecten van vitamine D, dat werd onderzocht voor verschillende gezondheidsuitkomsten²³, en ook voor het mogelijke effect op kanker en zelfs mortaliteit²⁴. Na overleg met het organisatiecomité werd beslist dat deze onderwerpen het thema zouden kunnen zijn van een expert's opinion, maar geen onderwerp waren voor het literatuuronderzoek.

2.4 Study design en kwaliteit

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

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

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

Een aanzienlijk deel van de studies werd gefinancierd door publieke instellingen voor de volksgezondheid. Meest opvallend probleem met het studie design en de kwaliteit zijn echter de verschillen tussen de studies qua onderzoekspopulatie, wat de kracht van meta-analyses verzwakt wanneer deze patiëntengroepen samen gepoold worden.

2.5 Richtlijnen

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

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

Hoge leeftijd en woonsituatie kunnen ook een invloed hebben op de grenswaarde waarboven toxiciteit kan optreden. Voor vitamine D worden deze grenzen vaak gesteld op 2000 IE per dag, maar bij het vastleggen van deze grens werd geen rekening gehouden met patiënten met weinig of geen blootstelling aan de zon, zoals te verwachten is bij kwetsbare ouderen.

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

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

2.6 Andere bedenkingen

Vitamine D-spiegels worden ook beïnvloed door blootstelling aan de zon, wat moeilijk te evalueren is.

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

3 Richtlijnen

3.1 Algemene informatie over de richtlijnen

3.1.1 Geselecteerde richtlijnen

De richtlijnen die geselecteerd werden en de afkortingen zoals deze verder in het rapport gebruikt zullen worden, bevinden zich in tabel 2.

CBO 2011²	CBO richtlijn osteoporose en fractuurpreventie 2011
ICSI 2013⁴	Institute for Clinical Systems Improvement: Diagnosis and treatment of osteoporosis 2013
USPSTF Screening 2014⁶	Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement 2014
USPSTF supplementation 2013⁵	U.S. Preventive Services Task Force Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults 2013
NICE 2013²⁵	NICE clinical guideline 161: Assessment and prevention of falls in older people. 2013

Table 2

Bijkomend worden referentiewaarden uit volgende richtlijnen geciteerd, gezien de bovenstaande richtlijnen hiernaar refereren:

IOM 2011³	Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.
HGR NL 2012¹	Hoge Gezondheidsraad Nederland: Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D

Table 3

3.1.2 Levels of evidence – Grades of recommendation

Onderstaande tabellen geven de *Levels of evidence* (niveau van bewijskracht) en *Grades of recommendation* (graad van aanbeveling) weer, zoals gedefinieerd voor iedere richtlijn.

CBO 2011 (GRADE)²		
Grades of recommendation	Not described.	
Level of evidence	High	Future research unlikely to change confidence in estimate of effect
	Moderate	Further research likely to have an important impact on confidence in estimate of effect and may change the estimate;
	Low	Further research very likely to have a significant impact on the estimate of effect and is likely to change the estimate
	Very Low	The estimate of effect is very uncertain

Table 4

CBO 2011 (other method) ²				
Grades of recommendation		Conclusion based on:		
	1	Evidence of level A1 or at least 2 independent studies of level A2 with consistent results		
	2	A study of level A2 or at least two independent studies of level B		
	3	A study of level B or C		
	4	Expert opinion		
Level of evidence		Intervention	Diagnostic	Harm, etiology, prognosis *
	A1	Systematic review of min. 2 independent studies of level A2		
	A2	Randomized, doubleblind controlled trial of good quality and sufficient size	Study compared to reference test (golden standard) with predefined cut-off value and independent assessment of the results of the test and the golden standard, considering a sufficient large serie of consecutive patients who all had the index and reference test	Prospective cohortstudy of sufficient size and follow-up, with adequate control for confounding and satisfactory exclusion of selective follow up
	B	Controlled study, but not with all the items of A2. (This includes patient control studies and cohortstudies)	Study compared to a reference test, but not all the items of A2	Prospective cohortstudy, but not with all the items of A2 or retrospective study or patient control study
	C	Non –controlled study		
	D	Expert opinion		

Table 5 *This classification is only applicable in situations where for ethic or other reasons controlled trials are not possible. If they are possible, the classification for interventions must be applied.

ICSI 2013 (GRADE) ⁴			
Category	Quality definitions	Strong Recommendation	Weak Recommendation
High Quality of evidence	Future research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	The work group is confident that the desirable effects of adhering to this recommendation outweigh the undesirable effects. This is a strong recommendation for or against. This applies to most patients	The work group recognizes that the evidence, though of high quality, shows a balance between estimates of harms and benefits. The best action will depend on local circumstances, patient values or preferences.
Moderate Quality of evidence	Further research likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate;	The work group is confident that the benefits outweigh the risks but recognizes that the evidence has limitations. Further evidence may impact this recommendation	The work group recognizes that there is a balance between estimates of harms and benefits, based on moderate quality of evidence, or that there is uncertainty about the estimates of the harms and benefits of the proposed intervention that may be affected by new evidence. Alternative approaches will likely be better for some patients under some circumstances.

Low Quality of evidence	Further research very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change. The estimate or any estimate of effect is very uncertain	The work group feels that the evidence consistently indicates the benefit of this action outweighs the harms. This recommendation might change when higher quality evidence becomes available.	The work group recognizes that there is significant uncertainty about the best estimates of benefits and harms.
--------------------------------	--	--	---

Table 6

USPSTF supplementation 2013⁵ and USPTSF screening 2014⁶			
Grades of recommendation	Grade	Definition	Suggestions for Practice
	A	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial	Off or provide this service
	B	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is moderate or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial	Off or provide this service
	C	The USPSTF recommends selectively offering or providing this service to individual patients based on professional judgment and patient preferences. There is at least moderate certainty that the net benefit is small.	Offer or provide this service for selected patients depending on individual circumstances.
	D	The USPSTF recommends against the service. There is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh the benefits.	Discourage the use of this service.
	I	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the service. Evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined.	Read the clinical considerations section of USPSTF recommendation statement. If the service is offered, patients should understand the uncertainty about the balance of benefits and harms.
Levels of certainty	High	The available evidence usually includes consistent results from well-designed, well-conducted studies in representative primary care populations. These studies assess the effects of the preventive service on health outcomes. This conclusion is therefore unlikely to be strongly affected by the results of future studies.	
	Moderate	<p>The available evidence is sufficient to determine the effects of the preventive service on health outcomes, but confidence in the estimate is constrained by factors as:</p> <ul style="list-style-type: none"> - the number, size, or quality of individual studies - inconsistency of findings across individual studies - Limited generalizability of findings to routine primary care practice - Lack of coherence in the chain of evidence <p>As more information becomes available, the magnitude or direction of the observed effect could change, and this change may be large enough to alter the conclusion</p>	

	Low	<p>The available evidence is insufficient to assess the effects on health outcomes, because of:</p> <ul style="list-style-type: none"> - the limited number or size of studies - Important flaws in study design or methods - inconsistency of findings across individual studies - Gaps in the chain of evidence - Findings not generalizable to routine primary care practice - Lack of information on important health outcomes. <p>More information may allow estimation of effects on health outcomes.</p>
--	-----	---

Table 7

NICE 2013 (recommendation of vitamin D is amended from 2004) ²⁵		
Grades of recommendation	Not described.	
Level of evidence	I	Evidence from meta-analysis of randomised controlled trials or at least one randomised controlled trial
	II	Evidence from at least one controlled trial without randomisation or at least one other type of quasi-experimental study
	III	Evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, and case-control studies
	IV	Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

Table 8

3.1.3 Populatie – interventie – eindpunten

Gezien richtlijnen verschillen in de beschouwde populaties en dit invloed heeft op de interpretatie van de richtlijnen, worden hieronder in tabelvorm de beschouwde populaties, interventies en eindpunten van de geselecteerde richtlijnen weergegeven.

CBO 2011²	
Populations	<ul style="list-style-type: none"> - Fractuurpatiënten - Osteoporosepatiënten
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> - Fractuurpreventie: diagnose onderliggende osteoporose, evaluatie valrisico, screening secundaire oorzaken van osteoporose, medicamenteuze en niet-medicamenteuze adviezen - Gebruik van FRAX - Valrisico en preventie - Vitamine D - Medicatie tegen osteoporose
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> - Fracture - Risk of falls - Adverse events - Quality of life

Table 9

ICSI 2013⁴	
Populations	<ul style="list-style-type: none"> - Adults at risk for osteoporosis or with suspected or confirmed osteoporosis
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnosis/Risk Assessment/Evaluation/Screening <ul style="list-style-type: none"> o Assessment for and discussion of risk factors for osteoporosis and low-impact fracture o Use of fracture risk assessment tool (FRAX® analysis) o Serial height measurements with a stadiometer o Assessment of posture for kyphosis o Lateral vertebral assessment with dual energy x-ray absorptiometry (DXA) or radiographs of the thoracic and lumbar spine as indicated o Measurement of bone mineral density (BMD) as indicated o Vertebral fracture assessment (VFA) o Laboratory evaluation of patients with osteoporosis to assess for secondary causes of osteoporosis - Prevention/Treatment <ul style="list-style-type: none"> o Shared decision-making o Lifestyle counseling regarding measures to prevent fractures (exercise, smoking cessation, alcohol restriction, dietary counseling, weight, environmental modification to prevent falls, measures to reduce the impact of falls) o Vitamin D and calcium supplementation o Pharmacologic agents: Gonadal hormones, Bisphosphonates, Selective estrogen receptor modulator (SERM), Calcitonin, Parathyroid hormone 1-34, Denosumab o Follow-up BMD testing (with DXA)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> - Fracture risk (absolute risk, relative risk, and incidence) - Predictive value of bone mineral density measurements - Bone density, bone loss, bone health, and fracture risk - Adverse effects

Table 10

USPSTF supplementation 2013 ⁵	
Populations	<ul style="list-style-type: none"> - Noninstitutionalized or community-dwelling asymptomatic adults without a history of fractures. - This recommendation does not apply to the treatment of persons with osteoporosis or vitamin D deficiency.
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> - vitamin D supplementation with or without calcium - The USPSTF did not consider questions relating to adequate daily intake of calcium and vitamin D, nor did it examine the effect of calcium supplementation alone.
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> - bone health outcomes - adverse effects - no other health outcomes were evaluated

Table 11

NICE 2013 ²⁵	
Populations	<ul style="list-style-type: none"> - All people aged 65 or older are covered by all guideline recommendations. This is because people aged 65 and older have the highest risk of falling. - People aged 50 to 64 who are admitted to hospital and are judged by a clinician to be at higher risk of falling because of an underlying condition are also covered by the guideline recommendations about assessing and preventing falls in older people during a hospital stay.
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> - exercise, including balance training - multifactorial interventions – packages of care, for example, exercise, education and home modifications - vision assessment and correction of impaired vision - home hazard assessment and modification - patient and staff education - medication review - hip protectors - rehabilitation strategies.
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> - Rate of falls (and proportion of people who fall) - Impact of falls and complications as a consequence of falls - Mortality - Patient satisfaction and experience of falls prevention, interventions and strategies - Quality of life (for example, fear, confidence and functioning) - Activities of daily living - Adherence to falls prevention strategies (by patients, healthcare professionals and other staff) - Resource use and cost (for example, length of stay)

Table 12

USTPF screening 2014 ⁶	
Populations	<ul style="list-style-type: none"> - communitydwelling, nonpregnant adults aged 18 years or older who are seen in primary care settings and are not known to have signs or symptoms of vitamin D deficiency or conditions for which vitamin D treatment is recommended.
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> - screening for and treatment of vitamin D deficiency, including the benefits and harms of screening and early treatment.
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> - benefits and harms

Table 13

3.1.4 Ontwikkelingsgroep – doelgroep

Voor een beschrijving van de ontwikkelingsgroep en de doelgroep die beschouwd worden door de richtlijnen verwijzen we naar het lange rapport.

3.1.5 Agree II score

Informatie over deze score kan gevonden worden in de sectie “methodologie”.

Een samenvatting van de gescoorde items van het domein “Rigour of development” voor elke richtlijn kan gevonden worden in onderstaande tabel, met de score voor dit domein van iedere richtlijn.

3.1.6 Opmerkingen bij het lezen van de samenvatting van de richtlijnen

Formele aanbevelingen worden in vet lettertype weergegeven. Aanvullende informatie uit de teksten of tabellen worden samengevat in *italics*, om het verschil duidelijk te maken. Deze vrije teksten mogen in geen geval als aanbevelingen worden beschouwd omdat er noch Graden van aanbeveling noch Levels van evidentie voor terug te vinden zijn.

Richtlijnen includeerden verschillende populaties, van gezonde individuen zonder enige risicofactoren, over patiënten met een risico op een vitamine D deficiëntie of op osteoporose, tot patiënten met gekende osteoporose. Een overzicht van deze populaties kan weergevonden worden in het hoofdstuk “3.3 Populaties – interventie – eindpunten”. Deze verschillende populaties zijn belangrijk bij de interpretatie van de aanbevelingen. Verder wordt er een verschil gemaakt tussen de dagelijkse behoefte aan vitamine D en calcium en de dosis van vitamine D suppletie.

De literatuurgroep tracht hier een concluderende samenvatting te geven voor elk onderwerp, maar de bovenvermelde verschillen tussen de richtlijnen maken het moeilijk deze te vergelijken. Hierom kunnen in deze samenvatting relevante details verloren gaan en raadt de literatuurgroep voor een juiste interpretatie de volledige tekst van het lange Engelstalige rapport aan.

3.2 Samenvatting van de richtlijnen

3.2.1 Screening, metingen, opvolging

3.2.1.1 CBO 2011²

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

Het is aan te bevelen om bij patiënten van 50 jaar en ouder met een fractuur en een behandelingsindicatie op grond van T-score en/of wervelfractuur corrigeerbare oorzaken van secundaire osteoporose op te sporen en te behandelen, alvorens te starten met medicamenteuze behandeling ter preventie van fracturen. Naast andere laboratoriumonderzoeken, raadt CBO aan om serumcalcium en 25(OH) D te meten voor de start van medicatie. De werkgroep adviseert om, bij afwijkingen in deze laboratoriumonderzoeken, de onderliggende aandoening te behandelen of de patiënt zonodig te verwijzen naar de tweede lijn.²

3.2.1.2 ICSI 2013⁴

Een initieel screeningsbloedname moet overwogen worden bij alle patiënten met osteoporose. (*Strong Recommendation, Low Quality Evidence*). Deze evaluatie moet volgens ICSI 25 (OH) D level, serumcalcium en 24u urine calciumexcretie bevatten.⁴

3.2.1.3 USPSTF Screening 2014⁶

De USPSTF concludeert dat de huidige evidentie onvoldoende is om de balans tussen voor- en nadelen van screening naar vitamine D deficiëntie bij asymptomatische volwassenen af te wegen. (I statement)⁶

3.2.1.4 Samenvatting

Richtlijnen bevelen aan om calcium en vitamine D te meten bij osteoporose patiënten voor de start van de behandeling. Opvolging van vitamine D tijdens behandeling of na het bereiken van streefdoelwaarden is niet noodzakelijk. (CBO 2011², ICSI 2013⁴)

De huidige evidentie is onvoldoende om de balans tussen voor- en nadelen van screening naar vitamine D deficiëntie bij asymptomatische volwassenen af te wegen. (USPSTF screening 2014⁶)

3.2.2 Definitie van vitamine D deficiëntie, drempel- en streefdoelwaarden van vitamine D

3.2.2.1 Samenvatting

Er worden geen aanbevelingen gegeven voor wat betreft de drempel en streefdoelwaarden van vitamine D.

In de tekst, vermelden de richtlijnen als optimaal vitamine D niveau:

- Bij volwassenen, min. 30 nmol/l (12ng/ml) (HGR NL 2012)¹
- Bij vrouwen > 50j en mannen > 70 j, min. 50 nmol/l (20ng/ml) (HGR NL 2012)¹
- ICSI gebruikt hogere streefdoelwaarden: 30 ng/ml (ICSI 2013)⁴

De USPSTF stelt dat er geen consensus is over de definitie van vitamine D deficiëntie of het optimale niveau van serum 25-(OH)D. Bijgevolg gebruikt de USPSTF noch een specifieke drempel om deze te identificeren noch een streefdoelwaarde voor vitamine D. Een vitamine D niveau van 50 nmol/l (20ng/ml) komt tegemoet aan de noden van bijna de gehele bevolking. (USPSTF screening 2014⁶, IOM2011⁷)

3.2.3 Vitamine D/calcium en osteoporose/fracturen

Een overzicht van de dagelijkse nood aan calcium en vitamine D en de aanbevolen suppletiedosis per populatiegroep wordt teruggevonden in de samenvattende tabel. Eerst wordt een overzicht gegeven van de formele aanbevelingen uit de richtlijnen.

3.2.3.1 CBO 2011²

3.2.3.1.1 Calcium

Calciumsuppletie vermindert de kans op niet-wervelfracturen, maar het effect is groter in combinatie met vitamine D (HIGH quality of evidence). Calcium reduceert enkel in combinatie met vitamine D het voorkomen van heupfracturen. (HIGH quality of evidence)²

Het is wenselijk dat patiënten met osteoporose een calciumsupplement van 500 tot 1000 mg per dag gebruiken als de voedingsinname van calcium lager is dan 1000-1200 mg per dag. De suppletiedosis van 1000 mg geldt vooral wanneer de patiënt helemaal geen zuivelproducten gebruikt.²

3.2.3.1.2 Vitamine D

Suppletie van 400-800 IU vitamine D per dag door ouderen (> 65 jaar), in combinatie met calcium, geeft een relatieve reductie in het optreden van niet-wervelfracturen van 10-20%. (HIGH quality of evidence)²

Het is onduidelijk of de reductie in niet-wervelfracturen groter is voor ouderen in een verzorgings- of verpleeghuis dan voor zelfstandig wonende ouderen. (MODERATE quality of evidence)²

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

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

Bij een behandeling met anti-osteoporosemedicatie is een voldoende inname van calcium en vitamine D noodzakelijk.²

3.2.3.2 ICSI 2013⁴

Een adequate calcium en vitamine D inname zou, net als regelmatige lichaamsbeweging, besproken moeten worden met patiënten in het kader van primaire preventie van osteoporose. (Strong Recommendation, Moderate Quality Evidence)⁴

Een evenwichtige dieet met zuivelproducten en toereikende voeding moet worden besproken met patiënten met een verhoogd risico op fracturen. (Strong Recommendation, Low Quality Evidence)⁴

Als via de voeding onvoldoende calcium wordt ingenomen, kunnen supplementen gebruikt worden om dit doel te bereiken maar de eerste keuze is om voldoende calciuminname te bereiken met voeding alleen.⁴

3.2.3.3 USPSTF supplementation 2013⁵ en screening 2014⁶

De USPSTF concludeert dat de huidige evidentie onvoldoende is om de balans te beoordelen tussen voor- en nadelen van vitamine D en calcium suppletie voor de primaire preventie van fracturen bij premenopauzale vrouwen of mannen. (I statement)⁵

De USPSTF concludeert dat de huidige evidentie onvoldoende is om de balans te beoordelen tussen voor- en nadelen van dagelijkse suppletie met meer dan 400 IU vitamine D en meer dan 1000 mg calcium voor de primaire preventie van fracturen bij niet-geïstitutionaliseerde postmenopauzale vrouwen. (I statement)⁵

De USPSTF adviseert tegen de dagelijkse suppletie met 400 IU of minder vitamine D en 1000mg of minder calcium voor de primaire preventie van fracturen bij niet-geïstitutionaliseerde postmenopauzale vrouwen. (I statement)⁵

3.2.3.4 Samenvatting

3.2.3.4.1 Calcium

Wat betreft de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid calcium

<u>Populatie</u>	<u>Aanbevolen dagelijkse calciuminname volgens de meeste richtlijnen</u>	<u>Alternatief</u>
≤50j	1000mg	
♂50-70 j	1000mg	1200 mg/d als risico op botverlies (ICSI)
♀>50j, ♂ >70j	1200mg	

De rol van een gebalanceerd dieet inclusief zuivelproducten om deze dagelijkse dosis te bereiken wordt vermeld door de richtlijnen. (ICSI 2013⁴, CBO 2011²).

Wat betreft primaire preventie van fracturen

Twee benaderingen worden teruggevonden in de richtlijnen.

Een eerste visie van ICSI wijst naar de bovenstaande aanbevolen dagelijkse hoeveelheid calcium en stelt dat als de voeding onvoldoende calcium voorziet, supplementen nodig zijn. (ICSI 2013)⁴

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

- dat er voor premenopauzale vrouwen of voor mannen, onvoldoende evidentie is om calciumsupplementen aan- of af te raden.
- dat er voor niet-geïstitutionaliseerde postmenopauzale vrouwen, onvoldoende evidentie is over dosissen van > 1000 mg calcium. Voor deze groep is suppletie met ≤1000mg calcium niet aanbevolen. (USPSTF supplementation 2013)⁵

Wat betreft patiënten met osteoporose,

wordt aangeraden een calciumsupplement van 500 of 1000 mg per dag te gebruiken als de inname van calcium via de voeding minder dan 1000-1200 mg per dag is. (CBO 2011², ICSI 2013⁴) In geval van anti-osteoporotische behandeling is voldoende inname van calcium noodzakelijk (CBO 2011²)

3.2.3.4.2 Vitamin D

Wat betreft de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine D

(totaal via zonblootstelling, voeding en eventuele supplementen)

<u>Populatie</u>	<u>Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamin D (verschillend tussen richtlijnen)</u>
≤50j	400 (HGR NL 2012 ¹), 600 (IOM 2011 ³ , ICSI 2013 ⁴ , USPTF supplementation 2013 ⁵), 800 IU (ICSI 2013 ⁴ zo risico op botverlies)
50-70 j	400 (HGR NL 2012 ¹), 600 (IOM 2011 ³ , ICSI 2013 ⁴ , USPTF supplementation 2013 ⁵), 800 to 1000 IU (ICSI 2013 ⁴ zo risico op botverlies)
>70 j	800 (IOM 2011 ³ , HGR NL 2012 ¹ , ICSI 2013 ⁴ , USPTF supplementation 2013 ⁵) to 1000 IU (ICSI 2013 ⁴ zo risico op botverlies)

Table 14

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

Populatie	HGR NL 2012 ¹ , CBO 2011 ²	USPSTF supplementation 2013 ⁵
♀ <50j/pre-menopauzaal ♂ <70j	400 IU in geval van minimale zonblootstelling	Onvoldoende evidentie
♀ 50-70 j Post-menopauzaal Niet-geïnstitutionaliseerd	400 IU	Onvoldoende evidentie igv > 400IU ≤ 400IU wordt niet aanbevolen
>70 j, niet-geïnstitutionaliseerd	800IU	Onvoldoende evidentie igv > 400IU ≤ 400IU wordt niet aanbevolen.
Geïnstitutionaliseerd	800IU	Populatie niet geïncludeerd
Ptn met osteoporose	800 IU	Populatie niet geïncludeerd

3.2.4 Preventie van vallen bij ouderen

3.2.4.1 CBO 2011²

Hoog gedoseerde (700-1000 IU) vitamine D-suppletie is effectief in het reduceren van het valrisico bij ouderen, met name als er een vitamine D-deficiëntie bestaat. Lage doseringen (200-600 IU) echter niet. (HIGH Quality of evidence)²

De werkgroep is van mening dat valinterventies bijvallers zich moeten richten op de factoren die uit de valrisico-evaluatie naar voren zijn gekomen. Dit zijn de specifieke maatregelen op maat voor de patiënt (bijvoorbeeld vitamine D-suppletie). De werkgroep wil benadrukken dat multifactoriële valinterventies valincidenten kunnen voorkomen. Het is echter (nog) niet aangetoond dat preventie van valincidenten ook fracturen kan voorkomen.²

3.2.4.2 ICSI 2013⁴

*ICSI stelt dat de rol van vitamine D in valpreventie onzeker blijft. De gegevens betreffende vitamine D suppletie zijn inconsistent.*⁴

3.2.4.3 USPSTF Supplementation 2013⁵

De USPSTF beveelt vitamine D suppletie aan ter preventie van vallen bij niet-geïnstitutionaliseerde volwassenen ouder dan 65 jaar die een verhoogd risico op vallen hebben omwille van recente valincidenten of vitamine D deficiëntie. (B recommendation) De mediane dosis van vitamine D in de beschikbare studies was 800 IU.⁵

3.2.4.4 NICE 2013²⁵

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

Hoewel er meer en meer evidentie is dat de correctie van vitamine D deficiëntie of insufficiëntie de valneiging reduceert, is er onzekerheid over de relatieve bijdrage tot fractuurreductie via dit mechanisme (in tegenstelling tot botmassa) en over de vereiste dosis en wijze van toediening. Daarom kan momenteel geen stevige aanbeveling worden gemaakt over zijn gebruik voor deze indicatie. [2004, amended 2013] (LEVEL I)²⁵

3.2.4.5 Samenvatting²⁵

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

Twee richtlijnen stellen dat er onvoldoende evidentie is om vitamine D suppletie voor deze indicatie aan te bevelen. (NICE 2013²⁵, ICSI 2013⁴)

Twee andere richtlijnen stellen dat hoge dosissen vitamine D effectief zijn in de reductie van het valrisico in geval van vitamine D deficiëntie. (CBO 2011², USPSTF supplementation 2013⁵)

3.2.5 Cardiovasculaire veiligheid van calciumsupplementen

3.2.5.1 Samenvatting

De richtlijnen doen geen formele aanbevelingen voor wat betreft calciumsupplementen en cardiovasculair risico. Richtlijnen verwijzen naar de meta-analyse van Bolland¹³, die een associatie suggereert tussen calciumsupplementen en cardiaal risico, maar vermelden eveneens dat dit verband nog onzeker is.

3.2.6 Opvolging van vitamine D en calcium door de apotheker

Er werd hierover geen informatie gevonden in de geselecteerde richtlijnen.

4 Conclusies uit de evidence tabellen

4.1 Calcium en vitamine D voor de preventie van fracturen

4.1.1 Calcium versus placebo of geen behandeling

De evidentie voor dit hoofdstuk betreffende het *totale fractuurrisico* komt van een meta-analyse van Tang et al., 2007¹⁰. Evidentie betreffende *heupfracturen* komt van de meta-analyse van Bischoff-Ferrari et al., 2007²⁶. Laatstgenoemde meta-analyse bevat evidentie van zowel cohortonderzoek als RCT's, maar wij beschouwden enkel de evidentie komende van RCT's. Er waren geen subgroepanalyses beschikbaar die enkel primaire of secundaire preventie onderzochten.

Er werd aanvullend gezocht naar nieuwe trials, gepubliceerd na de zoekdatum van de geselecteerde meta-analyses. Er werd één bijkomende studie gevonden (Radford, 2014)²⁷. Deze studie is een follow-up van een RCT die geïnccludeerd werd in de meta-analyse van Bischoff-Ferrari²⁶ (Reid 2006)²⁸.

Nota: de schuingedrukte resultaten in deze tabellen komen van bijkomende studies die niet in de meta-analyses vervat waren.

Calcium versus Placebo			
Bibliography: meta-analysis TANG 2007 ¹⁰ , BISCHOFF-FERRARI 2007 ²⁶ , Radford 2014 ²⁷			
Outcomes	N° of participants (studies)	Results	Quality of the evidence (GRADE)
	Follow up		
Fractures, all <i>Mixed primary and secondary prevention</i> (From Tang et al + Radford 2014)	6517 + 1408 (9+1)	RR=0.90 (0.80 – 1.00) NS <i>(RR = 0.86 (0.68 – 1.10)) NS</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1, diverse patient population Imprecision: OK
Fractures, non-vertebral <i>Mixed primary and secondary prevention</i> (From Bischoff-Ferrari 2007)	6740 (7)	RR = 0.92 (0.81 – 1.05) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1, diverse patient population Imprecision: OK
Fractures, hip <i>Mixed primary and secondary prevention</i> (From Bischoff-Ferrari et al 2007 + Radford 2014)	6504 + 1408 (5 + 1)	RR= 1.64 (1.02-2.64) SS <i>(RR = 1.09 (0.64 – 1.84)) NS</i>	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: -1, Reid 2006's RR and CI are substantially higher Directness: -1, diverse patient population Imprecision: OK

In de meta-analyse van Tang et al.¹⁰, werd het effect van een supplement met enkel calcium vergeleken met placebo of geen behandeling, op de preventie van fractures of van het verlies van botdichtheid. Er was een grote variatie in de inclusie- en exclusiecriteria van de patiëntenpopulaties tussen de studies. De grote meerderheid van de patiënten was vrouw, en therapietrouw was een probleem. Sommige kleinere studies waren van mindere kwaliteit. De conclusies waren echter consistent met deze van grotere studies.

Behandeling met enkel calcium, vergeleken met placebo of geen behandeling, vermindert het totale risico van fractures niet significant

Grade: MODERATE quality of evidence

De meta-analyse van Bischoff-Ferrari et al.²⁶, rapporteert het effect van een supplement met enkel calcium op heupfracturen, in vergelijking met placebo. Resultaten tonen geen effect op niet-vertebrale fractures, maar wel een stijging van het risico op heupfracturen. Er zijn minder studies geïnccludeerd dan in de meta-analyse van Tang et al., maar ze zijn in het algemeen groter, recenter en van langere duur.

Behandeling met enkel calcium, vergeleken met placebo, vermindert het risico op niet-vertebrale fractures niet significant.

Grade: MODERATE quality of evidence

Behandeling met enkel calcium, vergeleken met placebo, verhoogt significant het risico op heupfracturen.

Grade: LOW quality of evidence

4.1.2 Vitamine D versus placebo of geen behandeling

De evidentietabellen voor dit hoofdstuk komen van een meta-analyse van de Cochrane-groep (Avenell 2014⁹) over de efficiëntie van vitamine D-interventies voor de preventie van fracturen. Meerdere vergelijkingen zijn geëvalueerd in deze Cochrane review, zoals vitamine D versus placebo, vitamine D plus calcium versus placebo, enz.

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

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

Vitamin D versus placebo			
Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014 ⁹			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Fractures, hip <i>Mixed primary and secondary prevention</i>	27,693 (15 studies)	RR= 1.12 [0.98 – 1.29] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for differences in study population characteristics and different interventions. Only one point removed because sensitivity analyses by the Cochrane group removing some of the bigger vitamin D2 trials did not impact results Imprecision: OK
Fractures, hip <i>secondary prevention</i>	2820 (3 studies)	RR= 1.08 [0.72 - 1.62] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for differences in study populations and interventions. Imprecision: OK
Fractures, all <i>Mixed primary and secondary prevention</i>	28,271 (15 studies)	RR = 1.03 [0.96 – 1.11] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for differences in study population characteristics and different interventions. Only one point removed because sensitivity analyses by the Cochrane group removing some of the bigger vitamin D2 interventions did not impact results. Imprecision: OK
Fractures, all <i>Secondary prevention</i>	2820 (3 studies)	RR = 1.01 [0.84 – 1.21] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for differences in study populations and interventions. Imprecision: OK

De Cochrane meta-analyse van Avenell et al. van 2014⁹ bevat een groot aantal studies die verschillende vormen van vitamine D met placebo vergelijken. Deze vormen zijn vitamine D₃ maar ook vitamine D₂ in orale en injecteerbare vorm. Dit is een probleem voor de toepasbaarheid. (directness in de GRADE evaluatie). Studiepopulaties zijn ook divers. Bevindingen zijn echter consistent tussen de studies.

Behandeling met enkel vitamine D verlaagt het risico op heupfracturen niet significant.
Grade: MODERATE quality of evidence

Behandeling met enkel vitamine D verlaagt het risico op heupfracturen niet significant bij personen die al een eerdere fractuur doormaakten.
Grade: MODERATE quality of evidence

Het risico op eender welke fractuur wordt niet significant verminderd door behandeling met vitamine D.
Grade: MODERATE quality of evidence

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

4.1.3 Vitamine D versus calcium

In dit hoofdstuk presenteren we de resultaten van interventies met enkel vitamine D₃, vergeleken met calcium, alsook subgroepanalyses voor primaire en/of secundaire preventie. Hoewel het resultaat voor de subgroep niet significant was, meenden we toch dat deze resultaten een invloed zouden kunnen hebben op de aanbevelingen.

De gegevens werden bekomen van de meta-analyse van de Cochrane-groep van Avenell et al. van 2014⁹. Er werd gezocht naar nieuwe RCT's, beginnend na de zoekdatum van de meta-analyse. Er werden geen bijkomende studies gevonden.

Vitamin D versus calcium			
Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014 ⁹			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Fractures, hip <i>secondary prevention</i>	2718 (2 studies)	RR = 0.90 [0.61 – 1.32] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA, Avenell 2004 is a study embedded within RECORD 2005 and number of patients from Avenell (130) much lower than number from RECORD (over 5000 patients) Directness: OK Imprecision: OK
Fractures, non-vertebral <i>mixed primary and secondary prevention</i>	3021 (4 studies)	RR = 1.10 [0.91 – 1.33] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 Imprecision: OK
Fractures, non-vertebral <i>secondary prevention</i>	2718 (2 studies)	RR = 1.09 [0.90 – 1.32] NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: OK
Vertebral fractures	2976 (3 studies)	RR = 2.21 [1.08 – 4.53] NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: OK Consistency: -1 Directness: -1 Imprecision: -1 (sparse data, low number of events)
Vertebral fractures, <i>Secondary prevention</i>	2718 (2 studies)	RR = 1.30 [0.29 – 5.80] NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1

De Cochrane meta-analyse van Avenell van 2014⁹ includeert 4 studies die het effect van enkel vitamine D op fracturen onderzoeken, vergeleken met een behandeling met calcium.

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

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

Grade: MODERATE quality of evidence

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

Grade: MODERATE quality of evidence

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

Grade: LOW quality of evidence

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

Grade: VERY LOW quality of evidence

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

Grade: LOW quality of evidence

4.1.4 Vitamine D plus calcium versus placebo of geen behandeling

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

We presenteren enkele subgroepanalyses, zelfs al zijn de resultaten van de subgroep niet altijd significant. We meenden echter dat deze een invloed zouden kunnen hebben op de aanbevelingen.

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

Gegevens werden bekomen uit het Cochrane rapport van 2014 van Avenell et al.⁹ Er werd bijkomend gezocht naar nieuwe RCT's, gepubliceerd na de zoekdatum van de geselecteerde meta-analyse. Er werden geen nieuwe studies gevonden. We vonden echter wel het protocol van een nieuwe trial die momenteel wordt uitgevoerd, en die mogelijk in de toekomst resultaten kan opleveren (Lopez-Torres et al. 2011²⁹).

Vitamin D plus calcium versus placebo			
Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014 ⁹			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Fractures, hip <i>mixed primary and secondary prevention</i>	49,853 (9)	RR = 0.84 (0.74 – 0.96) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -2, differences in populations, interventions, plus large number of patients from WHI trial, with 50% under hormone replacement therapy and 20% under alendronate (excluded from other studies) Imprecision: OK
Fractures, hip <i>secondary prevention</i>	6134 (4)	RR= 1.02 (0.71 – 1.47) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for differences in populations and interventions Imprecision: OK
Fractures, hip <i>institutionalized</i>	3835 (2)	RR = 0.75 (0.62 – 0.92) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1, unclear risks of bias, regrouping of study arms Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Fractures, hip <i>Community-dwelling</i>	46,400 (7)	RR = 0.91 (0.77 – 1.09) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -2, differences in populations, interventions, plus large number of patients from WHI trial, with 50% under hormone replacement therapy Imprecision: OK

Non-vertebral fractures <i>mixed primary and secondary prevention</i>	10,380 (8)	RR = 0.86 (0.78 – 0.96) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, 3/8 unblinded, risk of bias unclear Consistency: OK Directness: -1 for differences in populations and interventions Imprecision: OK
Non-vertebral fractures, <i>secondary prevention</i>	2820 (3)	RR = 0.93 (0.77 – 1.13) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for differences in populations and interventions Imprecision: OK
Vertebral fractures <i>mixed primary and secondary prevention</i>	42,185 (4)	RR = 0.89 (0.74 – 1.09) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -2, differences in populations, interventions, plus large number of patients from WHI trial, with 50% under hormone replacement therapy Imprecision: OK
Vertebral fractures, <i>Secondary prevention</i>	2708 (2)	RR = 0.34 (0.04 – 3.20) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: NA, Avenell 2004 is a trial embedded within RECORD 2005 Directness: OK Imprecision: -1, large CI
Fractures, all <i>mixed primary and secondary prevention</i>	49,976 (10)	RR = 0.95 (0.90 – 0.99) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -2, differences in populations, interventions, plus large number of patients from WHI trial, with 50% under hormone replacement therapy Imprecision: OK
Fractures, all <i>secondary prevention</i>	6134 (4)	RR = 0.93 (0.79 – 1.10) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for differences in populations and interventions Imprecision: OK
Fractures, all <i>institutionalised</i>	3853 (2)	RR = 0.85 (0.74 – 0.98) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1, unclear risks of bias, regrouping of study arms Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Fractures, all <i>community-dwelling</i>	46,123 (8)	RR = 0.96 (0.91 – 1.01) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -2, differences populations, interventions, plus large number of patients from WHI trial, with 50% under hormone replacement therapy Imprecision: OK

De Cochrane meta-analyse van Avenell van 2014⁹ levert gegevens over 10 studies die het effect van vitamine D en calcium op fracturen onderzoeken, vergeleken met placebo. Het dient opgemerkt dat geïnstitutionaliseerde patiënten kenmerkend een oudere groep vormen (gemiddelde leeftijd >80 jaar).

Risico op heupfracturen

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

Grade: LOW quality of evidence

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

Grade: MODERATE quality of evidence

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

Grade: MODERATE quality of evidence

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

Grade: LOW quality of evidence

Risico op niet-vertebrale fracturen

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

Grade: LOW quality of evidence

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

Grade: MODERATE quality of evidence

Risico op vertebrale fracturen

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

Grade: LOW quality of evidence

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

Grade: LOW quality of evidence

Risico op om het even welke fractuur

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

Grade: LOW quality of evidence

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

Grade: MODERATE quality of evidence

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

Grade: MODERATE quality of evidence

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

Grade: LOW quality of evidence

4.1.5 Vitamine D plus calcium versus calcium

In dit hoofdstuk presenteren we de resultaten van interventies met vitamine D₃ en calcium samen, vergeleken met calcium alleen.

We presenteren ook bepaalde subgroepanalyses, zelfs al was het resultaat voor de subgroep niet significant. We meenden echter dat deze een invloed zouden kunnen hebben op de aanbevelingen. De gegevens werden verkregen uit het Cochrane-rapport van Avenell van 2014⁹. Er werd gezocht naar nieuwe RCT's, beginnend na de zoekdatum van de meta-analyse. Er werden geen bijkomende studies gevonden.

Vitamin D plus calcium versus calcium			
Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014 ⁹			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Fractures, hip <i>mixed primary and secondary prevention</i>	7411 (7)	RR = 0.84 (0.63 – 1.13) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for diversity of populations and interventions Imprecision: OK
Fractures, hip <i>secondary prevention</i>	2681 (2)	RR = 0.96 (0.65 – 1.41) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: OK
Non-vertebral fractures <i>mixed primary and secondary prevention</i>	3336 (6)	RR = 0.96 (0.79 – 1.16) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1, for diversity of populations and interventions Imprecision: OK
Non-vertebral fractures <i>secondary prevention</i>	2681 (2)	RR = 1.00 (0.82 – 1.22) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Vertebral fractures <i>Secondary prevention only</i>	2681 (2)	RR = 0.14 (0.01 – 2.77) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1, large CI
Fractures, all <i>mixed primary and secondary prevention</i>	8812 (11)	RR = 0.87 (0.74 – 1.02) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for diverse population and interventions Imprecision: OK
Fractures, all <i>secondary prevention</i>	2681 (2)	RR = 0.98 (0.80 – 1.20) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for differences in populations and interventions Imprecision: OK

De Cochrane meta-analyse van Avenell van 2014⁹ levert gegevens over 11 studies die het effect van vitamine D en calcium op fracturen onderzoeken, vergeleken met calcium.

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

Grade: MODERATE level of evidence

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

Grade: LOW level of evidence

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

Grade: MODERATE level of evidence

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

Grade: LOW level of evidence

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

Grade: LOW level of evidence

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

Grade: MODERATE level of evidence

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

Grade: MODERATE level of evidence

4.2 Calcium en vitamine D voor de preventie van vallen

Twee Cochrane reviews werden geselecteerd als brondocumenten over calcium en vitamine D voor de preventie van vallen. Gillespie et al. (2012)¹¹ handelt over preventie van vallen bij thuiswonende personen, terwijl Cameron et al. (2012)¹² handelt over valpreventie bij geïnstitutionaliseerde patiënten. Er werden geen complementaire referenties geselecteerd voor inclusie in deze analyse.

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

4.2.1 Vitamine D₃ versus placebo

4.2.1.1 *Vitamin D versus placebo bij thuiswonende patiënten*

Het Cochrane rapport van Gillespie et al (2012)¹¹ rapporteerde geen studies over de vergelijking van gangbare dosisschema's vitamine D₃ (cholecalciferol) en placebo bij thuiswonende patiënten. Studies over andere dosisschema's (4 maandelijks of jaarlijks hoge dosis) worden teruggevonden in hoofdstuk 4.2.4.

Voor de volledigheid, werden door de bibliografiegroep studies die geïncludeerd werden in een andere meta-analyse (Murad 2011³⁰) bekeken, maar er werd slechts 1 aanvullende prospectieve studie gevonden die de associatie tussen vallen en risicofactoren naging. (Graafmans³¹) Dit artikel beschrijft een prospectieve studie die de relatie tussen vallen en risicofactoren onderzocht. Gezien de onduidelijkheid over de berekening van de OR voor wat betreft de correlatie tussen vitamine D en vallen, en de cijfers waar deze op gebaseerd zijn, wordt deze studie hier niet geanalyseerd.

4.2.1.2 *Vitamine D versus placebo bij geïnstitutionaliseerde patiënten*

Cameron et al. (2012)¹² includeerde twee studies met ergocalciferol. Deze studies zijn niet in detail geëvalueerd, omdat er in België geen geneesmiddelen geregistreerd zijn met ergocalciferol als monopreparaat of in combinatie met calcium.

Eén studie (Broe et al. 2007)³² rekruteerde 48 patiënten (vooral vrouwen), en in de andere studie werden 3717 patiënten opgenomen (Law et al. 2006)³³. Driekwart van de patiënten waren vrouwen. Ze kregen dagelijks ergocalciferol (dosisverhogingen over periodes van 5 maanden; er werd maar één dosis van 800 IU geëvalueerd) of een injectie elke 3 maanden. Beide studies gaven afzonderlijk positieve uitkomsten voor valfrequentie, maar niet voor het aantal valls. Wanneer de valfrequentie van beide studies werd gecombineerd, was de samengestelde valfrequentie niet meer significant verschillend van placebo. Dit komt vermoedelijk doordat het relatief risico van valfrequentie dat Law et al. (2006)³³ vond dicht bij 1 lag, en de valfrequentie die door Broe et al. (2007)³² werd gevonden een belangrijke spreiding toonde. De resultaten van beide studies werden gepoold met andere resultaten in sectie 4.2.5.

4.2.2 Vitamin³ D₃ plus Calcium versus placebo

Hoewel geen aanvullende studies gevonden werden die verschenen zijn na de geselecteerde meta-analyses, vonden we een nieuwe studie met vitamine D en calcium versus placebo die momenteel uitgevoerd wordt en waarvan de resultaten in de toekomst verwacht worden. (Lopez-Torres et al. 2011²⁹)

4.2.2.1 Vitamine D₃ plus calcium versus placebo bij thuiswonende patiënten

Vitamin D₃ and Ca versus placebo			
Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012 ¹¹			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Rate of falling	6586 (3) Follow-up of 2 to 3 years	RR = 0.96 (0.89-1.04) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW EVIDENCE Two of three studies R, one DB and C, one open design: +3 Randomization unclear in two of three studies: -1 Consistency: all studies gave the same outcomes: no change in rating Directness: doses of VitD ₃ comparable, dose of Ca different: -1 Imprecision: no change in rating
Number of fallers	6586 (3) Follow-up of 2 to 3 years	RR = 0.98 (0.92-1.03) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW EVIDENCE Two of three studies R, one DB and C, one open design: +3 Randomization unclear in two of three studies: -1 Consistency: all studies gave the same outcomes: no change in rating Directness: doses of VitD ₃ comparable, dose of Ca different: -1 Imprecision: no change in rating

Table 15

De Cochrane meta-analyse van Gillespie van 2012¹¹ levert gegevens over 3 studies die het effect van vitamine D en calcium op vallen onderzoeken bij thuiswonende patiënten. Indien vitamine D status werd gerapporteerd, waren de meeste patiënten deficiënt. Indien gerapporteerd, was de therapietrouw niet optimaal, en rond de 60%.

Behandeling met vitamine D plus calcium versus placebo doet de valfrequentie niet significant dalen bij thuiswonende personen.
GRADE : VERY LOW level of evidence

Behandeling met vitamine D plus calcium versus placebo doet het aantal vallers niet significant dalen bij thuiswonende personen.
GRADE : VERY LOW level of evidence

4.2.2.2 Vitamine D₃ plus calcium versus placebo bij geïnstitutionaliseerde patiënten

Vitamin D3 and Ca versus placebo			
Bibliography: meta-analysis CAMERON et al. 2012 ¹²			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Rate of falling	No studies		
Number of fallers	583 (1) Follow-up of 2 years	RR = 1.03 (0.90-1.18) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW EVIDENCE RCT: + 4 Allocation concealment and randomization unclear: -1 Consistency: NA, only one study: -1 Directness: not applicable Imprecision: no change in rating

Table 16

De Cochrane meta-analyse van Cameron van 2012¹² levert gegevens over 1 studie die het effect van vitamine D en calcium op vallen onderzocht bij geïnstitutionaliseerde patiënten. Aangezien de gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie ouder is dan 80, heeft deze populatie een relatief hoog risico op vallen. De studie includeerde enkel vrouwen met een deficiënte vitamine D-status.

Behandeling met calcium en vitamine D verminderde het aantal vallers bij personen die in rusthuizen of in serviceflats verbleven, of elders waren geïnstitutionaliseerd, niet significant.
Grade : LOW level of evidence

4.2.3 Vitamine D₃ plus Calcium versus Calcium

4.2.3.1 Vitamine D₃ plus calcium versus calcium bij thuiswonende patiënten

Vitamin D3 and Ca versus calcium			
Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012 ¹¹			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Rate of falling	137 (1) Follow-up 1 year	RR = 0.54 (0.30-0.98) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW EVIDENCE Two RCT's: +4 Randomization unclear in one of two studies: -1 Consistency: outcomes are converging, although combination of two studies is necessary for number of fallers: no change in rating Directness: treatment regimen comparable: no change in rating Imprecision: relatively low number of patients: -1
Number of fallers	379 (2) Follow-up 1 year to 20 months	RR = 0.70 (0.53-0.92) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW EVIDENCE Two RCT's: +4 Randomization unclear in one of two studies: -1 Consistency: outcomes are converging, although combination of two studies is necessary for number of fallers: no change in rating Directness: treatment regimen comparable: no change in rating Imprecision: relatively low number of patients: -1

Table 17

De Cochrane meta-analyse van Gillespie van 2012¹¹ levert gegevens over 2 studies die het effect van vitamine D en calcium op vallen onderzoeken bij thuiswonende patiënten, ten opzichte van behandeling met calcium alleen. De geïncludeerde patiënten waren vooral vrouwen, ouder dan 70 jaar. Ze hadden deficiënte niveaus van vitamine D.

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

Grade : LOW level of evidence

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

Grade : LOW level of evidence.

4.2.3.2 Vitamine D₃ plus calcium versus calcium bij geïnstitutionaliseerde patiënten

Vitamin D3 and Ca versus calcium			
Bibliography: meta-analysis CAMERON et al. 2012 ¹²			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Rate of falling	n = 747 (2) Follow-up 12 weeks to 2 years	RR = 0.71 (0.56-0.90) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW EVIDENCE Two RCT's: +4 Randomization not always clear: -1 Consistency: cholecalciferol and ergocalciferol studies combined; different results with regard of the rate of falls, by combining results if two studies positive outcome in favour of the combination VitD3 + Ca: -1 Directness: treatment regimen comparable: no change in rating Imprecision: no change in the rating
Number of fallers	n = 747 (2) Follow-up 12 weeks to 2 years	RR = 0.85 (0.69-1.05) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW EVIDENCE Two RCT's: +4 Randomization not always clear: -1 Consistency: cholecalciferol and ergocalciferol studies combined; different results with regard of the rate of falls, by combining results if two studies positive outcome in favour of the combination VitD3 + Ca: -1 Directness: treatment regimen comparable: no change in rating Imprecision: no change in the rating

Table 18

De Cochrane meta-analyse van Cameron van 2012¹² levert gegevens over 2 studies die het effect van vitamine D en calcium op vallen onderzoeken bij geïnstitutionaliseerde patiënten, ten opzichte van behandeling met calcium alleen. Patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 80+ en waren vooral vrouwen. Wanneer vitamine D-status gemeten werd, bleek ongeveer 90% van de patiënten deficiënt.

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

Grade : LOW level of evidence

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

Grade : LOW level of evidence

4.2.4 Andere vitamine D dosisschema's

Meerdere studies konden geïdentificeerd worden in de meta-analyse van Gillespie et al. (2012)¹¹ die verschillende behandelingschema's van vitamine D vergeleken. Eén studie bekeek het verschil tussen twee doseringen (Bischoff et al 2010)³⁴. Andere studies waren RCT's met behandelingschema's die niet gebruikelijk zijn in België. In België wordt suppletie met vitamine D vooral dagelijks, wekelijks of maandelijks gepland. Twee van de studies werken met één enkele dosis per jaar (Latham 2003³⁵ and Sanders 2010³⁶), één met een 4-maandelijks schema (Trivedi 2003³⁷).

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

4.2.4.1 Ongewone Vitamine D₃ dosis versus placebo bij thuiswonende patiënten.

Vitamin D3 versus Placebo in non-habitual dosing schedule			
Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012 ¹¹			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Rate of falling	2501 (2) 6 months to 5 years follow-up	RR = 1.14 (1.03-1.27) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE All studies are RCT: +4 No concern about study quality: no change in rating The results of both studies differ. The largest study prevails in the outcome: -1 Directness: all studies used high intermittent doses of VitD3: no change in rating Imprecision: no change in rating
Number of fallers	4416 (3) 6 months to 5 years follow-up	RR = 1.08 (0.93-1.26) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE All studies are RCT: +4 No concern about study quality: no change in rating The results of both studies differ. The largest study prevails in the outcome: -1 Directness: all studies used high intermittent doses of VitD3: no change in rating Imprecision: no change in rating

Table 19

Conclusie

De Cochrane meta-analyse van Gillespie van 2012¹¹ levert gegevens over studies die het effect van voor België ongewone dosisschema's van vitamine D op vallen onderzoeken bij thuiswonende patiënten, ten opzichte van een placebobehandeling. Patiënten in de studies hadden een gemiddelde leeftijd van 70+ en waren vooral vrouwen. Wanneer vitamine D-status gerapporteerd werd, bleek het merendeel van de patiënten deficiënt. De dosis vitamine D werd intermitterend gegeven. Injecties waren minstens 100,000 IU in één gift (over een periode van 4 maanden) tot 500,000 IU als een jaarlijkse dosis.

Behandeling met vitamine D, vergeleken met placebo, in een schema van één dosis van minstens 300,000 IU of meer per jaar, verhoogt op significante wijze de valfrequentie bij thuiswonende populaties.

Grade : MODERATE quality of evidence

Behandeling met vitamine D, vergeleken met placebo, in een schema van minstens één dosis van 100,000 IU elke 4 maanden, vermindert het aantal valls bij thuiswonende populaties niet significant.

Grade : MODERATE quality of evidence

4.2.4.2 Vergelijking van verschillende dosissen vitamine D bovenop calciumsuppletie bij thuiswonende patiënten

Different vitamin D doses (2000 IU vs 800 IU)			
Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012 ¹¹			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Rate of falling	n = 173 (1) Follow-up of 12 months	RR = not given Reduction of rate of falling :28%; (95% CI, -4% to 68%) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW EVIDENCE Only one RCT: +4 Quality: no change in rating Consistency: only one study: -1 Directness: only one study with different dose regimens: -1 Imprecision: relatively low number of patients: -1
Number of fallers	n = 173 (1) Follow-up of 12 months	RR = not given	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW EVIDENCE Only one RCT: +4 Quality: no change in rating Consistency: only one study: -1 Directness: only one study with different dose regimens: -1 Imprecision: relatively low number of patients: -1

Table 20

Conclusie

De Cochrane meta-analyse van Gillespie van 2012¹¹ levert gegevens over 1 studie die het effect van een hoge dosis ten opzichte van een normale dosis vitamine D op vallen onderzoekt bij thuiswonende patiënten. De behandeling met vitamine D werd toegevoegd aan een dagelijkse calciumsupplement. Met een gemiddelde leeftijd van 84 jaar, kunnen de geïncludeerde patiënten beschouwd worden als een groep met een constitutioneel risico op vallen. Enkel vrouwen met vitamine D-deficiëntie werden geïncludeerd.

Behandeling met een dosis van 2000 IU versus 800 IU vitamine D3 bij thuiswonende patiënten verminderde de valfrequentie niet significant.

GRADE : VERY LOW level of evidence

4.2.4.3 Ongewone dosisschema's bij geïnstitutionaliseerde patiënten

De meta-analyse van Cameron van 2012¹² bevatte geen resultaten over deze specifieke interventie en populatie. De zoekstrategie leverde geen aanvullende studies op.

4.2.5 Vitamin D en calcium versus placebo, calcium of andere behandelingen

4.2.5.1 Vitamin D en calcium versus placebo, calcium of andere behandelingen bij thuiswonende patiënten

Dit zijn de gepoolde resultaten van alle voorgenoemde studies over thuiswonende patiënten. Gegevens werden uit de forest plot van de Cochrane-analyse van Gillespie et al. (2012)¹¹ gehaald.

Vitamin D and Ca versus placebo, calcium or other treatments			
Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012 ¹¹			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Rate of falling	N = 9324 (7) Follow-up of 6 months to 5 years	RR = 1.00 (0.90-1.11) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW EVIDENCE Not all trials were randomized, controlled and double blind: +3 Quality: no change in rating Consistency: only one study lead to positive results, all other studies were consistent: no change in rating Directness: important differences in intervention: cole- and ergocalciferol, different doses, different therapeutic regimens and one study using injections: -1 Imprecision: important differences in the number of patients between the studies: -1
Number of fallers	n = 26747 (13) Follow-up of 6 months to 5 years	RR = 0.96 (0.89-1.03) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW EVIDENCE Not all trials were randomized, controlled and double blind: +3 Quality: no change in rating Consistency: only one study lead to positive results, all other studies were consistent: no change in rating Directness: important differences in intervention: different doses, different therapeutic regimens and one study using injections: -1 Imprecision: important differences in the number of patients between the studies: -1

Table 21

4.2.5.2 Vitamin D en calcium versus placebo, calcium of andere behandelingen bij geïnstitutionaliseerde patiënten

Gegevens komen uit de forest plot van de Cochrane-analyse van Cameron et al. (2012)¹² en zijn de gepoolde resultaten van alle voorgenoemde studies over geïnstitutionaliseerde patiënten.

Vitamin D and Ca versus placebo, calcium or other treatments			
Bibliography: meta-analysis CAMERON et al. 2012 ¹²			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Rate of falling	n = 4603 (5) 12 weeks to 2 years or until discharge from hospital	RR = 0.63 (0.46-0.86) SS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW EVIDENCE All trials were randomized, controlled and double blind: +4 Quality: no change in rating Consistency: only one study lead to negative results; all other studies gave a positive outcome in the intervention group; although pooling of the vitamin D2 with a positive outcome led to negative results: -1 Directness: important differences in intervention: cole- and ergocalciferol, different doses, different therapeutic regimens and one study using a multivitamin complex: -1 Imprecision: important differences in the number of patients between the studies: -1
Number of fallers	N = 5186 (6) 12 weeks to 2 years or until discharge from hospital	RR = 0.99 (0.90-1.08) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW EVIDENCE All trials were randomized, controlled and double blind: +4 Quality: no change in rating Consistency: no positive outcomes in the intervention group: no change in rating Directness: important differences in intervention: cole- and ergocalciferol, different doses, different therapeutic regimens and one study using a multivitamin complex: -1 Imprecision: important differences in the number of patients between the studies: -1

Table 22

Conclusie

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

Grade : VERY LOW level of evidence.

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

Grade : VERY LOW level of evidence

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

Grade : VERY LOW level of evidence

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

Grade : VERY LOW level of evidence

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

Valpreventie in het algemeen

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

De meta-analyse door Vlaeyen et al 2015³⁸ die we hier bespreken werd niet geïnccludeerd uit de systematische zoekstrategie, maar werd gesuggereerd door het leescomité. Deze systematische review en meta-analyse van 14 RCT's onderzocht verschillende valpreventie strategieën samen. Er werd geen significant effect gevonden op vallen of aantal vallsers bij geïnstitutionaliseerde patiënten.³⁸

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

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

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

Verschillen tussen meta-analyses

De twee Cochrane analyses^{11,12} die hierboven beschreven zijn vonden geen effect van vitamine D met of zonder calcium bij thuiswonende patiënten, terwijl het effect bij geïnstitutionaliseerde patiënten enkel significant was voor het aantal valincidenten maar niet voor het aantal vallende patiënten.

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

Een meta-analyse uitgevoerd door de Endocrine Society (ES) rapporteerde dat vitamine D met of zonder calciumsupplementen, de Odds Ratio van vallen reduceerde met 14% in een gepoolde analyse van RCT's (Murad et al. 2011)³⁰. De meeste interventie bestonden echter uit vitamine D en calcium. Deze review analyseert eveneens vitamine D₃ en vitamine D₂ interventies samen.

Een meta-analyse uit 2009 van acht RCT's rapporteerde dat bij gebruik van hoge dosis vitamine D en bekomen 25-hydroxyvitamin D levels van meer dan 60 nmol/L vallen voorkomt. (Bischoff-Ferrari et al. 2009³⁹). Een hierna volgend rapport van Institute of Medicine bekritiseerde echter de gebruikte methodologie en heranalyseerde dezelfde gegevens, waarbij men concludeerde dat noch vitamine D supplementen noch een hoger niveau van serum 25-hydroxyvitamine D vallen voorkomt. (Institute of Medicine 2011)⁷.

Bolland et al. (2014)⁴⁰ gebruikten gegevens van 25 RCT's die geïnccludeerd waren in de ES meta-analyse. Ze berekenden het behandelingseffect voor elke studie, vergeleek hem met de gepubliceerde ES meta-analyse en analyseerde de reden voor de verschillen. De Bolland heranalyse resulteerde in een niet-significante risicoreductie van 5% op vallen, dat slechts marginaal klinisch relevant is.

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

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

Wat betreft vallen en zijn relatie met fractures, zijn andere factoren belangrijk zoals osteoartritis en kniepijn. Deze kunnen de ernst van vallen en de er opvolgende fractures beïnvloeden, maar niet noodzakelijk het aantal valincidenten. (Arden et al. (2006)⁴¹)

Bolland et al. (2014⁴⁰) concluderen dat de methodologische verschillen in de manier waarop gegevens van dezelfde studies worden gebruikt leiden tot verschillende conclusies tussen de meta-analyses over de efficiëntie van vitamine D supplementen op vallen. Ze pleiten voor het helder uitleggen van methodologische kwesties bij het maken van een meta-analyse.

4.3 Calcium en cardiovasculair risico

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

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

We analyseerden een meta-analyse van Bolland et al. (2010)¹³ die concludeerde dat er een verhoogd risico van myocardinfarct bestaat, en een van Lewis et al. (2014)¹⁴ die geen cardiovasculair risico vond. Beide meta-analyses werden vergeleken. Als reactie op het artikel van Bolland et al, werden er een groot aantal kritische opmerkingen gepubliceerd, met reacties van de auteurs hierop. Het artikel van Lewis et al., dat nieuwer is, heeft nog niet zo veel reactie uitgelokt.

Een overzicht van de bezwaren aangehaald tegen het artikel van Bolland, en het antwoord van de auteurs, kan gevonden worden in een artikel van Reid en Bolland⁴².

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

Kritische bemerking	Antwoord van auteursgroep
Cardiovasculaire events waren niet het primaire eindpunt van de studies	De gegevens voor deze uitkomsten zijn inderdaad niet op een gestandaardiseerde manier verzameld. Echter, de grootte van het verhoogd risico op MI was consistent tussen trials en de waarschijnlijkheid van differentiële misclassificatie of verkeerd rapporteren is klein, aangezien de geselecteerde trials geblindeerd en placebo-gecontroleerd waren.
Ongewenste effecten zouden kunnen beperkt zijn tot subgroepen	Er was geen interactie tussen leeftijd, gender, baseline vitamine D-status of gebruikt type supplement en risico van myocardinfarct. Er is wel een interactie tussen calcium in het dieet en het risico van myocardinfarct maar niet tussen de andere eindpunten.
De verhoging van het risico op myocardinfarct wordt niet vergezeld met een verhoogde mortaliteit	10-20% van de individuen stierven door een myocardinfarct, dus de gevonden verhoging van 30% van MI door calciumgebruik zou moeten resulteren in een verhoging van 3-6% van mortaliteit. De studie had onvoldoende power om effecten van deze grootte te detecteren.
Studies die calcium en vitamine D samen toedienden werden uitgesloten	Dit argument zou overtuigend zijn als een specifiek mechanisme zou geïdentificeerd worden waardoor vitamine D het effect van calcium zou kunnen tegenwerken, of als er gegevens uit studies zijn die een interactie suggereren.
Lagere dosissen calciumsupplement zouden voldoende kunnen zijn (inname via het dieet + supplementen zorgen voor een gemiddelde totale inname van ongeveer 1800 mg/dag)	Evidentie van klinische studies en observationele gegevens suggereren dat de effecten van enkel calcium op het skelet klein zijn; een bewijs van voordeel is alleen aangetoond in studies die dosissen gebruiken zoals deze in de meta-analyse.

Een andere belangrijke opmerking is dat het artikel van Lewis et al. (2014)¹⁴ alleen gegevens van vrouwen analyseerde, en, als een studie een gemengde populatie omvatte, enkel de gegevens over vrouwen includeerde in de meta-analyse.

Het artikel van Lewis et al. (2014)¹⁴ bekeek ook andere eindpunten dan deze van Bolland et al. (2010)¹³.

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

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

Comparison: Calcium with or without vitamin D versus no calcium			
Bibliography: Bolland 2010 ¹³ and Lewis 2014 ¹⁴			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Myocardial infarction (Bolland)	10,210 (6)	RR = 1.27 (1.01-1.59) SS	⊕⊕⊖⊖LOW Study quality: -1, post-hoc analysis Consistency: -1, mixed interventions (with vit D or not), one study 50% on HRT (Lappe 2007), one study men only (Reid 2008) Directness: OK Imprecision: OK
Myocardial infarction (Lewis)	51,111 (7)	RR = 1.08 (0.93 – 1.25) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1, post-hoc analysis Consistency: -2, Jackson 2006 (WHI) accounts for a large number of patients (36,282), with around 50% on HRT or bisphosphonates. Is also a comparison of Ca+vit D vs other treatment and thus eclipses Ca vs placebo comparison due to its size Directness: OK Imprecision: OK
Stroke (Bolland)	10,584 (7)	RR = 1.12 (0.97 – 1.30) NS	⊕⊕⊖⊖LOW Study quality: -1, post-hoc analysis Consistency: -1, mixed interventions (with vit D or not), one study 50% on HRT (Lappe 2007), one study all patients on alendronate (Bonnick 2007) Directness: OK Imprecision: OK
MI, stroke or sudden death (Bolland)	10,345 (7)	RR = 1.12 (0.97 – 1.30) NS	⊕⊕⊖⊖LOW Study quality: -1, post-hoc analysis Consistency: -1, mixed interventions (with vit D or not), one study 50% on HRT (Lappe 2007), one study men only (Reid 2008) Directness: OK Imprecision: OK

All cause mortality / deaths (Bolland)	10,210 (6)	RR = 1.07 (0.95 – 1.19) NS	⊕⊕⊖⊖LOW Study quality: -1, post-hoc analysis Consistency: -1, mixed interventions (with vit D or not), one study 50% on HRT (Lappe 2007), one study men only (Reid 2008) Directness: OK Imprecision: OK
All-cause mortality / deaths (Lewis)	62,383 (17)	RR = 0.96 (0.91 – 1.02) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1, post-hoc analysis Consistency: -2, Jackson 2006 (WHI) accounts for a large number of patients (36,282), with around 50% on HRT or bisphosphonates. Is also a comparison of Ca+vit D vs other treatment and thus eclipses Ca vs placebo comparison due to its size Directness: OK Imprecision: OK
CHD (Lewis)	48,460 (5)	RR = 1.02 (0.96 – 1.09) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1, post-hoc analysis Consistency: -2, Jackson 2006 (WHI) accounts for a large number of patients (36,282), with around 50% on HRT or bisphosphonates. Is also a comparison of Ca+vit D vs other treatment and thus eclipses Ca vs placebo comparison due to its size Directness: OK Imprecision: OK

Table 66: summary and conclusion for CV safety of calcium

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

Beide meta-analyses gebruikten studies die patiënten onder HRT hebben geïnccludeerd. Oestrogeen wordt een protectief cardiovasculair effect toegeschreven, maar dit blijft een punt van discussie^{43, 44}. Dit is vooral belangrijk voor de analyses van Lewis et al., waarin de resultaten van de WHI trial geïnccludeerd zijn, die patiënten onder HRT insloot. Aangezien het zo'n grote trial is, en een groot aantal patiënten in de analyse van deze trial afkomstig is, maakt dit het moeilijk om tot een duidelijke conclusie te komen voor wat betreft het cardiovasculair risico van calcium.

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

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

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

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

Samenvatting:

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

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

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

Quality of evidence: *LOW*

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

Quality of evidence: *LOW*

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

Quality of evidence: *VERY LOW to LOW*

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

Quality of evidence: *LOW*

5 Bijlage: Zoekstrategie

5.1 Search in the Cochrane library

Vitamin D, calcium

5.2 Search in Pubmed

```
(((((vitamin D[MeSH Terms] OR cholecalciferol[Title/Abstract] OR "vit D"[Title/Abstract] OR "vit D3"[Title/Abstract] OR "vitamin D"[Title/Abstract] OR "vitamin D3"[Title/Abstract] OR cholecalciferol [Title/Abstract]) AND ("Osteoporosis"[Mesh] OR "Fractures, Bone"[Mesh] OR osteoporo*[Title/Abstract] OR bone*[Title/Abstract] OR skelet*[Title/Abstract] OR osteopath*[Title/Abstract] OR osteomalac*[Title/Abstract] OR fracture*[Title/Abstract]) AND ("2012/10/01"[Date - Publication] : "2014/11/30"[Date - Publication])) OR ((vitamin D[MeSH Terms] OR cholecalciferol[Title/Abstract] OR "vit D"[Title/Abstract] OR "vit D3"[Title/Abstract] OR "vitamin D"[Title/Abstract] OR "vitamin D3"[Title/Abstract] OR colecalciferol[Title/Abstract]) AND ("Accidental Falls"[Mesh] OR falls[Title/Abstract] OR "fall risk"[Title/Abstract] OR fall[Title/Abstract] OR falling[Title/Abstract] OR fallen*[Title/Abstract] OR slip*[Title/Abstract]) AND ("aged, 80 and over"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms] OR old[Title/Abstract] OR older*[Title/Abstract] OR senior*[Title/Abstract] OR elder* OR geriatric*[Title/Abstract]) AND ("2012/02/01"[Date - Publication] : "2014/11/30"[Date - Publication])) OR ((vitamin D[MeSH Terms] OR cholecalciferol[Title/Abstract] OR "vit D"[Title/Abstract] OR "vit D3" [Title/Abstract] OR "vitamin D"[Title/Abstract] OR "vitamin D3"[Title/Abstract] OR colecalciferol[Title/Abstract]) AND ("Mortality"[Mesh] OR mortality[Title/Abstract] OR "fatal outcome"[Title/Abstract] OR death [Title/Abstract] OR survival[Title/Abstract]) AND ("2012/01/01"[Date - Publication] : "2014/11/30"[Date - Publication])) OR ((calcium[MeSH Terms] OR calcium compounds[MeSH Terms] OR (calcium*[Title/Abstract] NOT (calcium channel[Title/Abstract] OR calcium antagonists [Title/Abstract]))) AND ("Osteoporosis"[Mesh] OR "Fractures, Bone"[Mesh] OR osteoporo*[Title/Abstract] OR bone*[Title/Abstract] OR skelet*[Title/Abstract] OR osteopath*[Title/Abstract] OR osteomalac*[Title/Abstract] OR fracture* [Title/Abstract]) AND ("2006/12/01" [Date - Publication] : "2014/11/30"[Date - Publication])) OR ((calcium[MeSH Terms] OR calcium compounds [MeSH Terms] OR (calcium*[Title/Abstract] NOT (calcium channel[Title/Abstract] OR calcium antagonists [Title/Abstract]))) AND (cardiovascular [tiab] OR MI [tiab] OR myocardial infarct* [tiab] OR stroke [tiab] OR sudden death [tiab] OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Stroke"[Mesh] OR "Death, Sudden"[Mesh] OR "Mortality" [Mesh] OR mortality[Title/Abstract] OR "fatal outcome"[Title/Abstract] OR death[Title/Abstract] OR survival [Title/Abstract]) AND ("2013/04/24"[Date - Publication] : "2014/11/30"[Date - Publication]))) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[sb] OR medline[TIAB])) NOT ((animals [MeSH Terms] NOT human[MeSH Terms]) OR pregnant woman[MeSH Terms] OR "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh])) NOT ("Tooth Calcification"[Mesh] OR "Tooth Components"[Mesh] OR "Tooth"[Mesh] OR Tooth [Title] OR "Renal Insufficiency"[Mesh] OR "Renal Dialysis"[Mesh])
```

6 Referenties

1. Health Council of the Netherlands. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. 2012.
2. CBO. Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie. derde herziening. 2011.
3. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1146-52, Apr. DOI: 10.1210/jc.2011-2218.
4. Florence R AS, Benedict L, Compo R, Jensen A, Kalogeropoulou D, Kearns A, Larson S, Mallen E, O'Day, K PA, Webb B. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Updated July 2013. Institute for Clinical Systems Improvement 2013.
5. U.S. Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement: Vitamin D and Calcium to Prevent Fractures: Preventive Medication. *Ann Intern Med* 2013;158:691-6.
6. LeFevre ML. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2014, Nov 25. DOI: 10.7326/M14-2450.
7. IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011.
8. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Cmaj* 2010;182:E839-42, Dec 14. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
9. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub4.
10. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66, Aug 25. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)61342-7.
11. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007146. DOI: 10.1002/14651858.CD007146.pub3.
12. Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD005465. DOI: 10.1002/14651858.CD005465.pub3.
13. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *Bmj* 2010;341:c3691. DOI: 10.1136/bmj.c3691.
14. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* 2015;30:165-75, Jan. DOI: 10.1002/jbmr.2311.
15. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2004;328:1490, Jun 19. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
16. GRADE working group. Available from: www.gradeworkinggroup.org.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008;336:924-6, Apr 26. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
18. Belgisch Centrum voor Farmaceutische Informatie. Geneesmiddelen en risico van vallen:[<http://www.bcfi.be/Folia/2003/F30N09E.cfm> p.]. Available from: <http://www.bcfi.be/Folia/2003/F30N09E.cfm>.
19. Baeyens H DP. Vitamine D-substitutie bij ouderen in woon- en zorgcentra : mission impossible of haalbare uitdaging ? . *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2011;67:1-7.
20. Committee for Medicinal Products for Human use (CPMP). Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003405_2007.

21. van Mierlo LA, Arends LR, Streppel MT, et al. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens* 2006;20:571-80, Aug. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002038.
22. Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV, et al. Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Cd004639. DOI: 10.1002/14651858.CD004639.pub2.
23. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Bmj* 2014;348:g2035. DOI: 10.1136/bmj.g2035.
24. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:Cd007470. DOI: 10.1002/14651858.CD007470.pub3.
25. National Institute For Health and Care Excellence. Assessment and prevention of falls in older people. *Clinical guidance CG 161*. 2013.
26. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1780-90, Dec.
27. Radford LT, Bolland MJ, Mason B, et al. The Auckland calcium study: 5-year post-trial follow-up. *Osteoporos Int* 2014;25:297-304, Jan. DOI: 10.1007/s00198-013-2526-z.
28. Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006;119:777-85, Sep. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.02.038.
29. Lopez-Torres Hidalgo J. Prevention of falls and fractures in old people by administration of calcium and vitamin D, randomized clinical trial. *BMC Public Health* 2011;11:910. DOI: 10.1186/1471-2458-11-910.
30. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2997-3006, Oct. DOI: 10.1210/jc.2011-1193.
31. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, et al. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996;143:1129-36, Jun 1.
32. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, et al. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:234-9, Feb. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01048.x.
33. Law M, Withers H, Morris J, et al. Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. *Age Ageing* 2006;35:482-6, Sep. DOI: 10.1093/ageing/afj080.
34. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Platz A, et al. Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:813-20, May 10. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.67.
35. Latham NK, Anderson CS, Lee A, et al. A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc* 2003;51:291-9, Mar.
36. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *Jama* 2010;303:1815-22, May 12. DOI: 10.1001/jama.2010.594.
37. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Bmj* 2003;326:469, Mar 1. DOI: 10.1136/bmj.326.7387.469.

38. Vlaeyen E, Coussement J, Leysens G, et al. Characteristics and effectiveness of fall prevention programs in nursing homes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:211-21, Feb. DOI: 10.1111/jgs.13254.
39. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:551-61, Mar 23. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.600.
40. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Differences in overlapping meta-analyses of vitamin D supplements and falls. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4265-72, Nov. DOI: 10.1210/jc.2014-2562.
41. Arden NK, Crozier S, Smith H, et al. Knee pain, knee osteoarthritis, and the risk of fracture. *Arthritis Rheum* 2006;55:610-5, Aug 15. DOI: 10.1002/art.22088.
42. Reid IR, Bolland MJ, Avenell A, et al. Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporos Int* 2011;22:1649-58, Jun. DOI: 10.1007/s00198-011-1599-9.
43. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:Cd002229, Mar 10. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
44. Valdiviezo C, Lawson S, Ouyang P. An update on menopausal hormone replacement therapy in women and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:148-55, Apr. DOI: 10.1097/MED.0b013e32835ed58b.

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

Drukwerk: RIZIV