

Standpunt cardiovasculaire veiligheid van calciumsuppletie bij osteoporose bij kwetsbare ouderen



Inleiding

De aanleiding voor het schrijven van dit standpunt is de ongerustheid omtrent mogelijke cardiovasculaire bijwerkingen van calciumsuppletie. Bolland et al legden in 2008 een verband tussen calciumsuppletie en een verhoogd risico op een myocardinfarct.¹

De standaard behandeling van osteoporose bestaat momenteel uit inname van voldoende calcium en behandeling met vitamine D. Daarnaast wordt doorgaans aanvullende medicatie gegeven, zoals bisfosfonaten. Omdat veel patiënten (en zeker kwetsbare ouderen) onvoldoende calcium via de voeding binnen krijgen, wordt vaak calcium gesuppleerd.

De CBO richtlijn 'osteoporose en fractuur preventie' adviseert 500 mg calcium suppletie per dag bij patiënten die minder dan 1000 mg calcium per dag via de voeding binnen krijgen, en alleen suppletie met 1000 mg calcium per dag indien patiënten helemaal geen calcium via de voeding binnen gebruiken.²

Calciumsuppletie vermindert de kans op non-vertebrale fracturen, maar het effect is groter in combinatie met vitamine D. Calcium reduceert alleen het optreden van heupfracturen wanneer het in combinatie met vitamine D wordt gegeven. De relatieve risicoreductie op niet-wervel fracturen bij gebruik van calcium en vitamine D suppletie ligt rond de 10-20%.²

Echter, naast het positieve effect dat calciumsuppletie heeft op fractuurpreventie, zijn er ook bijwerkingen. Bekende bijwerkingen zijn nierstenen en gastro-intestinale klachten. Maar er zijn ook aanwijzingen dat calciumsuppletie gepaard zou gaan met cardiovasculaire complicaties. Calciumsuppletie zou tevens enig effect hebben op het risico op het ontwikkelen van een maligniteit. Deze laatste associatie is nog onvoldoende duidelijk, en daarom richt dit standpunt zich alleen op de cardiovasculaire risico's.

Fysiologie calcium-metabolisme

Calcium is een belangrijke bouwsteen voor de botopbouw. Calcium is tevens bij veel andere processen betrokken zoals bij neurologische geleiding, spiercontractie, bloedstolling, enzymactiviteit, celgroei en celdifferentiatie. Een volwassen lichaam bevat circa 1000-1300g calcium, waarvan zo'n 99% zich in het skelet en gebit bevindt. In het plasma is calcium voor ongeveer 40% gebonden aan albumine, en circa 10% in complexvorm met citraat of fosfaat aanwezig. De serumconcentratie wordt binnen nauwe grenzen gehouden oiv het parathyroidhormoon (PTH), calcitonine en vitamine D.

PTH wordt door de bijnier gevormd en verhoogt de calciumconcentratie. Calcitonine wordt geproduceerd in de schildklier en verlaagt de calciumconcentratie. Vitamine D stimuleert de intestinale calciumabsorptie en de renale terugresorptie. Vitamine D en PTH reguleren de ossale calciummobilisatie.

Farmacokinetiek calcium

De absorptie van calcium vindt met name plaats in de dunne darm en voor een kleiner deel in de dikke darm. Ongeveer 25-35% van het beschikbare calcium wordt opgenomen in de darm. Dit betreft deels een *actief* transcellulair proces en een deels *passief*, paracellulaire proces. Het *actieve* transcellulaire proces is vitamine D afhankelijk. Bij een vitamine D deficiëntie zal de calcium absorptie afnemen. De calciumabsorptie zal toenemen tot een serumspiegel van vitamine D van 80 nmol/L, daarna wordt een plateau bereikt.^{3,4} Vooral bij een lage inname van calcium is de bijdrage van vitamine D afhankelijke actieve absorptie groter.

Calcium wordt ook door *passieve*, paracellulaire, diffusie opgenomen. De pH en mate van oplosbaarheid beïnvloeden de intestinale opname.

Calciumcarbonaat, calciumcitraat, calciumfosfaat, calciumlactaat en calciumgluconaat zijn calciumzouten die worden gebruikt bij de behandeling van osteoporose. Calciumcarbonaat wordt verreweg het vaakste voorgeschreven.⁵

Uit klinische studies blijkt dat calciumcitraat beter wordt geabsorbeerd (toename van circa 24%) dan calciumcarbonaat (Calcichew ®, Cacit ®, Calcium Bruis ®) door een betere oplosbaarheid in het ileum, waardoor het passief transport toeneemt.⁶ Het is niet bekend of het type preparaat leidt tot een betere botopbouw of tot een verschil in bijwerkingen.

De absorptie van calciumsupplementen is hoger wanneer de supplementen tijdens de maaltijd worden ingenomen.⁷ Het wordt tevens langzamer opgenomen, waardoor er minder fluctuaties zijn in de serum calcium spiegel.⁸

Contra-indicaties voor calciumsuppletie

Gastro-intestinale klachten: Calciumsuppletie kan gastro-intestinale klachten geven of verergeren.

Nierinsufficiëntie en vitamine D: In het farmacotherapeutisch kompas wordt ernstige nierinsufficiëntie genoemd als contra-indicatie voor calciumsuppletie.⁹ Echter, in het KNMP boekje ‘verminderde nierfunctie’, ‘the renal drug handbook’ en in de KDIGO richtlijn wordt dit niet als contra-indicatie beschreven.^{10,11,12} Bij nierfalen (met name bij een hoog fosfaat) lijkt het verstandig om niet te hoge serum calciumwaarden na te streven (expert opinion is een maximale serum calciumwaarde van 2.40-2.45 mmol/l) in verband met het risico op calcificaties.

Vitamine D deficiëntie geeft een secundaire hyperparathyreoïdie. Dit kan bijdragen aan een hypercalciëmie. Daarom wordt bij nierfalen geadviseerd eerst vitamine D te suppleren met controle van het calcium.¹² Dit advies wordt gegeven omdat vitamine D de calciumabsorptie in de darm en de renale terugresorptie verhoogt. Calcium suppletie is dan de 2^{de} stap.

Doseringsadvies Vitamine D suppletie bij nierfunctiestoornis:

- 1) Bepaal de vitamine D spiegel, het serum calcium, fosfaat en PTH.
- 2) Bereken het vitamine D tekort (in IE) met de formule van ‘Van Groningen’:
 $40 \times (75 - \text{gemeten vitamine D spiegel}) \times \text{lichaamsgewicht (Kg)}$.
- 3) Laad het ‘berekende vitamine D tekort’ op met 25.000 IE colecalciferol per week, totdat het berekende tekort is aangevuld. Geef daarna een onderhoudsdosis colecalciferol.
- 4) Indien na 3 maanden de PTH waarde boven de streefwaarde blijft, dan continueert men colecalciferol, maar voegt alfacalcidol of calcitriol 0.25 µg 3x per week of 1x per dag toe. Controleer de serumcalcium- en fosfaatspiegel na 4 weken en verhoog de dosering z.n. bij hypocalciëmie en/of stijging van PTH tot 2x boven de normaalwaarde.

Hypercalciurie, hypercalciëmie en nierstenen: In het farmacotherapeutisch kompas worden ernstige hypercalciurie en hypercalciëmie genoemd als contra-indicaties voor calciumsuppletie.⁹ Hierbij worden geen grenswaarden vermeld, en die vinden we ook niet terug in richtlijnen. Het is derhalve moeilijk aan te geven vanaf welke waardes de voordelen van calciumsuppletie bij osteoporose niet meer opwegen tegen de nadelen.

Tevens wordt terughoudendheid geadviseerd bij nierstenen. Indien toch wordt gekozen voor behandeling met calciumsupplementen, wordt geadviseerd voldoende te drinken.

Interacties met medicatie

Protonpompremmers en calciumopname: Onderzoeken naar de effecten van protonpomp remmers op de opname van calcium, geven tegenstrijdige uitkomsten en zijn methodologisch van matige kwaliteit.^{7, 14} De CBO richtlijn osteoporose en fractuur preventie concludeert dat er weinig bewijs is voor protonpompremmers als fractuur-inducerende medicatie.²

Calciumsuppletie en opname van andere medicamenten: Calciumsupplementen verminderen de absorptie van de volgende medicamenten: bisfosfonaten, tetracyclines (oa doxycycline), fluorochinolonen (oa ciprofloxacine), thyreomimetica, levodopa, raltegravir en eltrombopag. Het advies is om deze middelen minstens 2 uur, maar liever minstens 4 uur (zeker bij chinolonen) vóór inname van het calciumsupplement in te nemen.¹⁴

Glucocorticosteroïden: Glucocorticosteroïden verhogen de kans op osteoporose door een negatief effect op de botaanmaak en botafbraak. Daarnaast hebben glucocorticosteroïden ook een negatief effect op het calciummetabolisme door een afname van de intestinale calciumopname en een toename van de renale uitscheiding. Daarom dient bij osteoporose preventie in het kader van behandeling met glucocorticosteroïden, een hogere dosering calciumsuppletie ($\geq 1000\text{mg/dag}$) te worden gegeven.^{2, 14}

Cardiovasculair risico

Samenvatting van de literatuur (zie tabel 1: evidentie tabel)

Onderzoeken van Bolland e.a. (BMJ 2008, 2010 en 2011) hebben geleid tot ongerustheid bij artsen en patiënten, maar wat is nu het werkelijke bewijs voor een verhoogd cardiovasculair risico bij calciumsuppletie?^{1,15,16}

Belangrijk is te realiseren dat alle suppletiestudies zijn opgezet voor de behandeling van osteoporose. Het effect van calciumsuppletie op cardiovasculaire events betreft altijd secundaire eindpunten. In een RCT van Bolland e.a. in 2008 wordt een verhoogd risico op myocardinfarct (RR 2,24; 1,2-4,17 en $p < 0,01$) gevonden bij postmenopauzale vrouwen bij behandeling met calciumcitraat (1000 mg elementair calcium /dag). De inname van calcium met dieet is ruim 850 mg/dag in zowel interventie als placebo groep. Het secundaire eindpunt myocardinfarct is vastgesteld middels zelfrapportage, wanneer een geverifieerd myocardinfarct als uitkomst wordt genomen verliest dit risico zijn significantie (RR 1.49: 0.86-2.57 en $p=0,058$). Ander punt van commentaar op deze studie is dat er verschillen in cardiovasculaire risicofactoren zijn tussen beide groepen. In een re-analyse van de WHI dataset onderzocht dezelfde onderzoeksgroep (Bolland 2011) het cardiovasculaire risico van calcium (1000 mg) met en zonder vitamine D (400IE) bij patiënten die geen calcium supplement gebruikten op moment van randomisatie. De onderzoeksgroep concludeert dat calcium in combinatie met vitamine D een toename van relatieve risico op myocard infarct

geeft (HR 1.25; 1.08-1.45). In 9 andere RCTs (Reid 1993, Baron 1999, Brazier 2005, Grant 2005, Prince 2006 en 2008, Reid 2008, Lappe 2007, Hsia 2007) waarin cardiovasculaire risico als secundaire uitkomstmaat wordt onderzocht bij behandeling met calciumsuppletie (≥ 1000 mg) in vergelijking met placebo wordt geen significant verhoogd cardiovasculair risico gevonden.

Vervolgens zijn in verschillende meta-analyses de resultaten van de bovengenoemde RCTs gepooled. De geselecteerde RCTs verschillen per meta-analyse, er worden niet gepubliceerde data en verschillende wegingsfactoren gebruikt waardoor de gepoolde relatieve risico's verschillend zijn. In de meta-analyse van Bolland e.a. in 2010 wordt een verhoogd risico op myocard infarct gevonden (pooled RR 1.27; 1.01-1.59) bij calcium suppletie (500 -1200mg). Er werd geen relatie gevonden tussen dagelijkse dosis en het risico op een hartinfarct. Studies waarin geen cardiovasculaire gebeurtenissen optraden werden weggelaten in de analyse. Voor totale sterfte en CVA waren de verschillen tussen calciumsuppletie en placebo groep niet significant. Wanneer de auteurs de resultaten van de re-analyse van WHI dataset aan de herziene meta-analyse toevoegen geeft calcium of calcium in combinatie met vitamine D een verhoogd risico op myocardinfarct (RR 1.24; 1.07-1.45). In de meta-analyse van Bolland in 2011 is NNH 240 bij behandeling met calcium of calcium met vitamine D gedurende 5 jaar. Wanneer de analyse wordt gestratificeerd in persoonlijk gebruik van calcium supplementen bij aanvang van de studie en zonder, verdwijnt het risico op cardiovasculaire events in de groep bij die bij aanvang calcium supplementen gebruikten. In deze herziene meta-analyse van Bolland wordt geen verhoogd risico op sterfte gevonden. Belangrijkste commentaar op studies van Bolland e.a. zijn het deels gebruik maken van ongepubliceerde data, de uitkomst myocard infarct welke grotendeels gebaseerd is op zelfrapportage, de verschillen in risicofactoren (o.a. overgewicht) en het weglaten van studies waarin geen cardiovasculaire gebeurtenissen optraden in de meta-analyses.

In een **meta-analyse** van **Mao et al** gepubliceerd in 2013 worden 11 RCTs geïncludeerd (N=50252, leeftijd range 56,5-77,2 jaar en follow up 12-84 mnd) waarin effect van calcium (500-1200mg/dag) of in combinatie met vitamine D (400IE – 1000IE/dag) op vasculair risico werd geanalyseerd.¹⁷ In vergelijking met placebo werd bij calcium of vitamine D suppletie geen verhoogd risico gevonden op zowel cardiovasculair uitkomsten (OR 1.03; BI 0.94-1.12), op myocard infarct (OR 1.08; 0.96–1.22) als op CVA (OR, 1.01;0.91–1.13). Ook subgroep analyse van behandeling met alleen calcium of calcium in combinatie met vitamine D toonde in vergelijking met placebo een niet significant verhoogd risico op cardiovasculaire uitkomsten (OR 1.16; 0.97-1.4 en OR 1.06; 0.94-1.19 respectievelijk), myocard infarct (OR, 1.28; 0.97–1.68 en OR 1.06; 0.92–1.21 resp.) en CVA (OR 1.14; 0.90–1.46 en OR 0.98; 0.86–1.13 resp).

In de meta-analyse van **Lewis e.a.** gepubliceerd in 2015 worden 6 RCT met primaire uitkomst ischemische hartziekten en 8 RCT met secundaire uitkomst myocard infarct geïncludeerd.¹⁸ Op geen van de uitkomsten word een verhoogd risico gevonden bij vergelijking van gebruik van calcium met of zonder vitamine D in vergelijking met placebo door postmenopauzale vrouwen.

In een **review** van **Rojas-Fernandez e.a.** 2012 worden 7 RCTs (6 ook door Mao et al geselecteerd en 1 RCT met observationele follow-up van Lewis 2011) en 2 meta-analyses geïncludeerd (Bolland 2010 en 2011).²¹ In 3 van de 9 geïncludeerde studies (allen van Bolland e.a.) wordt een verhoogd CV risico gevonden bij gebruik van calcium supplementen.

Zij stellen dat het voordeel van calcium op fractuur preventie opweegt tegen het inconsistente bewijs voor cardiovasculaire risico's.

In een **review en meta-analyse** van **Wang** e.a. in 2012 worden zowel RCTs als observationele studies geselecteerd. Met het combineren van de resultaten van de geselecteerde RCTs wordt een niet significant risico op CVD gevonden voor zowel calcium supplementen ((Baron 1999, Prince 2008 en Bolland 2008) als combinatie van calciumsupplementen met vitamine D (Brazier 2005, Hsia 2007, Lappe 2007) in vergelijking met placebo (RR 1.14; BI 0.92-1.41 en 0.99; 0.79-1.22).²⁰

In de review worden tevens vijf prospectieve studies naar risico op CVD bij gebruik van calcium supplementen ($\geq 400 - 1000$ mg/dag) geselecteerd. In 2 (Bostick 1999, Al-Delaimy 2003) van de 3 studies met coronair aandoeningen (CHD) als uitkomstmaat werd geen significante associatie gevonden. In de Finse studie met 10555 vrouwen met leeftijd van 52-62 jaar werd wel een verhoogd risico op coronaire aandoeningen gevonden (RR1,24 ; 1,02-1,52). Gegevens over dosis van calcium/vitamine D supplement zijn niet beschikbaar in deze studie. De gemiddelde dietaire calcium intake was 773,8 in calcium supplement gebruikers en 818,2 in niet calcium supplement gebruikers. Het combineren van de data van deze prospectieve studies levert een niet significant risico op CHD (pooled RR 1,01; 0,78-1,30). Zowel de individuele als gepoolde resultaten van 2 prospectieve studies (Ascherio 1998, Iso 1999) met CVA als uitkomstmaat vinden geen significante verschillen tussen wel en geen gebruik van calciumsupplementen.

Dezelfde auteurs onderzochten in een meta-analyse tevens het effect van dietaire calcium inname en risico op CHD. Zowel de 8 individuele epidemiologische studies als de meta-analyse toonde geen significante verschillen bij vergelijking van hoogste hoeveelheid calcium inname (≥ 1000 mg) ten opzichte van laagste hoeveelheid calcium inname (≤ 500 mg) [RR 0,92; 0,80-1,07].

Heaney e.a. 2012 voerden een review uit namens de IOM Food and Nutrition Board en beoordeelden literatuur m.b.v. criteria van Bradford Hill op statische analyse, consistentie, dosis-responsrelatie en biologische plausibiliteit.²² Zij oordelen dat een aantal studies een zwakke, maar statistisch significante relatie laat zien maar dat even zovele studies juist in de omgekeerde richting wijzen. Beperkingen in de studies zijn de cardiovasculaire gebeurtenissen o.b.v. zelfrapportage (o.a. Li en Bolland 2008), het weglaten van studies waarin geen cardiovasculaire gebeurtenissen optraden (Bolland 2010), dat bij vrouwen die bij baseline al calcium supplement hadden geen verhoogd risico op hartinfarct werd gevonden en bij vrouwen zonder baseline suppletie wel. Er wordt geen relatie tussen dosis en risico gevonden. Op grond van inconsistentie van de resultaten, het gebrek aan een biologische verklaring, het niet kunnen uitsluiten van bias en confounding bij de conclusies in de studies van Bolland en Li e.a. stellen ze dat er onvoldoende bewijskracht is voor een causaal verband tussen consumptie van calcium supplementen en het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen

Aangezien observationele onderzoeken relevant kunnen zijn in het geval van beoordeling van bijwerkingen, bespreken we die ook. Deze studies zijn groot, maar gevoeliger voor bias.

Lewis e.a. 2011 vinden in een 5 jaar durende RCT(N = 1460 vrouwen, leeftijd $75,1 \pm 2.7$ jaar) met daarna 4,5 jaar posttrial observationele follow up geen verhoogd risico op mortaliteit

of hospitalisatie vanwege atherosclerotische/ vasculaire problemen bij 1200mg calciumcarbonaat suppletie (5 jaar RCT:HR 0.94; BI 0,69-1,275 en 9,5 jaar follow-up HR 0.92; 0.737 -1.146).^{18,19}

In een 5 jaar post-trial (Reid 2006/Bolland 2008) follow up (N=1171 vrouwen) van **Radford e.a.** gepubliceerd in **2013** wordt geen verschil in risico op myocardinfarct, CVA of mortaliteit gevonden bij behandeling met calcium citraat 1000 mg/dag in vergelijking met placebo.²³

Li e.a. 2012 onderzochten in het Heidelberg cohort met 23980 deelnemers van 35-64 jaar oud de associatie tussen dietaire calcium en calcium supplement gebruik en optreden van myocard infarct en cardiovasculaire sterfte.²⁴ Dosis van supplement is niet vastgelegd. Na een gemiddelde follow-up van 11 jaar bleken gebruikers van calcium supplementen een verhoogd risico op myocard infarct te hebben (HR 1,86; 1,17-2,96) in vergelijking met geen gebruik. Het risico was groter in de groep die alleen een calcium supplement (met ATC code) gebruikten (HR 2,39; 1,12-5,12). De studie laat zien dat een hoger totaal dieet calcium gebruik (3^e kwartiel= gem. 820 mg/dag) het risico op myocard infarct met 30% verlaagt in vergelijking met het laagste kwartiel (= gem. 513 mg/dag) (HR 0,69; 0,5-0,94). Na stratificatie voor geslacht blijft het risico alleen significant verlaagd voor vrouwen (HR 0,43; 0,22-0,82). De auteurs kunnen niet uitsluiten dat niet beschikbare confounders dit resultaat hebben beïnvloed. Calcium inname is in deze studie niet geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire sterfte of CVA.

Xiao e.a. vinden in een prospectieve studie met gemiddelde follow-up van 12 jaar (N=388229, leeftijd 50-71 jaar) gepubliceerd in **2013** bij mannen een verhoogd risico op cardiovasculaire sterfte (mn cardiaal) bij gebruik van calcium supplementen (≥ 1000 mg in vergelijking met placebo) [RR 1,19; 1,03-1,37].²⁵ Bij vrouwen werd geen verhoogd risico gevonden op cardiovasculaire mortaliteit. Dietaire calcium inname toonde zowel bij mannen als vrouwen geen verhoogd risico op cardiovasculaire sterfte (vergelijking deelnemers uit 1^e kwintiel = mediane calcium intake mannen 478 mg en vrouwen 408 mg/dag met 2^e t/m 5^e kwintiel (= 1247 en 1101 mg/dag respectievelijk).

Michaëlsson e.a. 2013 voerden een grote prospectieve studie uit met mediane follow-up van 19 jaar (N= 61433 vrouwen, gemiddelde leeftijd bij aanvang studie 54 jaar).²⁶ Primaire uitkomst is sterfte (alle oorzaken), cardiovasculaire sterfte, sterfte door myocardinfarct en door CVA. De totale calcium inname (supplement, dieet en combinatie) wordt onderverdeeld in 4 groepen (< 600mg, 600-999 mg (referentie), 1000-1399mg en ≥ 1400 mg). Totale inname van ≥ 1400 mg calcium (zowel alleen dieet als combinatie) geeft in vergelijking met 600-999mg een verhoogd risico op sterfte zonder gespecificeerde oorzaak (HR 1,4: 1,17- 1,67 resp HR 1,4: 1,25-1,57), op cardiovasculaire sterfte (HR 1,49: 1.09-2.02 resp HR 1,51: 1,23-1,84) en sterfte door myocard infarct (HR 2,14: 1,48-3,09 resp HR 1,9: 1,45-2,49) niet op sterfte door CVA. Inname van 1000-1399 mg calcium (zowel met dieet als combinatie) gaf geen verhoogd sterfte risico in vergelijking met 600-999 mg. Een calcium intake < 600mg geeft een verhoogd risico op sterfte (HR 1,43: 1,32-1,56), dit risico is niet meer significant verhoogd wanneer er een calciumsupplement van 500 mg wordt gebruikt en totale intake < 600 mg is. Gebruik van calcium supplement (500mg) geeft geen verhoogd risico op sterfte met uitzondering wanneer dietaire calcium intake ≥ 1400 mg (HR 2,57: 1,19-5,55).

Paik e.a. 2014 onderzochten in de Nurse Health study (1984-2008), een prospectief cohort (N=74245 vrouwen, leeftijd bij aanvang studie 30-55 jaar) het risico op ischemische hartziekte en CVA bij vrouwen zonder cardiovasculaire ziekte of kanker op baseline.²⁷ Primaire uitkomsten zijn een gedocumenteerde diagnose coronaire hartziekte of CVA. Tijdens de follow up van 24 jaar traden 2709 coronaire hartziekten en 1856 CVA's op. Na multivariate correctie voor andere risicofactoren, inclusief gebruik van vitamine D werd een

verlaagd risico op coronaire hartziekte gevonden bij gebruik van ≥ 1000 mg calcium in vergelijking met geen calcium supplement (RR 0.71; 0.61 - 0.83) en geen significant verhoogd risico op CVA (RR 1.03; 0.87 - 1.21). Deze studie geeft geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op ischemische hartziekte bij vrouwen bij gebruik van calcium suppletie (≥ 1000 mg).

Mechanisme cardiovasculaire risico

De biologische relatie tussen calciumsuppletie en een mogelijke toename in cardiovasculaire morbiditeit is niet duidelijk.

De absorptie van calcium (via supplementen of voeding) leidt binnen een half uur tot een afname van de PTH spiegel van 30-40%. Afname van de PTH spiegel resulteert in een bloeddrukverlaging. Epidemiologische studies tonen een gunstig effect van calcium inname op de bloeddruk. Calciumsuppletie zou tevens het cholesterol verlagen en een gunstig effect hebben op overgewicht, diabetes en op de plaatjesaggregatie.^{28, 29, 33} Dit alles zou juist moeten resulteren in een gunstiger cardiovasculair profiel. Er wordt gespeculeerd dat de piekspiegels van het serum calcium een rol spelen bij mogelijke cardiovasculaire complicaties. Calciumsupplementen geven een snelle stijging van de calcium piekspiegel in het serum. Calcium ingenomen via de voeding, wordt veel langzamer opgenomen en geeft daardoor veel minder fluctuatie van de spiegel.^{30,31} Elke 100 mg ingenomen calciumsuppletie, geeft een toename van het calciumgehalte van maximaal 0.025 mmol/l. Een mogelijk mechanisme voor vaatschade is het optreden van vaatverkalking. Meerdere studies hebben een associatie gevonden tussen serum calcium niveaus en vaatcalcificatie.^{29,32} Een hoge serum calciumwaarde zou calcificatie modulatoren zoals pyrofosfaat beïnvloeden, en binden aan calcium-receptoren op de gladde spiercellen en endotheelcellen van de vaatwand.²⁹ Daarnaast zijn er ook positieve associaties gevonden tussen serum calcium waarden en insuline en lipiden.²⁹

Overwegingen

De resultaten van verschillende studies naar cardiovasculair risico bij gebruik van calcium supplementen zijn tegenstrijdig. Naast de genoemde methodologische beperkingen is de klinische relevantie van de resultaten van de 2 RCTs van Bolland e.a. twijfelachtig omdat de onderste grens van het betrouwbaarheidsinterval dicht bij de 1 ligt. Hoewel de bewijskracht van observationele studies lager is en uitkomsten ook niet geheel consistent zijn, zijn de resultaten van 4 zeer grote observationele studies suggestief voor een verhoogd risico op cardiovasculaire problemen bij excessief gebruik van calcium supplementen (≥ 1000 mg/dag), maar ook bij een excessieve dietaire intake (≥ 1400 mg/dag) of extreem lage dietaire intake (< 600 mg/dag). Bij gebruik van 4-5 zuiveleenheden per dag (= 1000-1200mg) zijn onvoldoende aanwijzingen voor een verhoogd cardiovasculair risico. Wanneer voldoende zuivelinname niet te realiseren is en beperkt is tot 1-3 eenheden, toont literatuur onvoldoende consistent bewijs dat toevoeging van calcium supplement van 500 mg een verhoogd cardiovasculair risico geeft.

Er bestaat geen consensus over de optimale hoeveelheid calcium suppletie bij patiënten die nauwelijks of geen calcium via de voeding innemen. De CBO richtlijn 'osteoporose en fractuur preventie' uit 2011 adviseert dan suppletie met 1000 mg calcium per dag.² Maar er lijkt een kentering te zijn waarbij vaker maximaal 500mg per dag wordt voorgeschreven ivm bezorgdheid omtrent mogelijke cardiovasculaire bijwerkingen.

In vrijwel alle osteoporose studies (met bisfosfonaten en andere osteoporosemedicatie) werd 1000 mg calcium gesuppleerd. Het is niet bekend of deze medicatie even effectief is bij minder calciumsuppletie en of er een synergistisch effect bestaat. Er zijn geen goede vergelijkende studies naar het effect van suppletie via de voeding versus via supplementen op osteoporose. Een eventueel voordeel van meer calciuminname via de voeding betreft mede-inname van andere mineralen en verhoging van eiwitconsumptie die eveneens bij veel geriatrie patiënten in het geding is. Er zijn aanwijzingen dat synergistische effecten van (micro)nutriënten op de botopbouw van belang zijn. Bij het ontbreken van goede vergelijkende studies, is er geen wetenschappelijk bewijs voor de mate van effectiviteit van voedingsadvies ten opzichte van suppletie met een medicament.^{33, 34,35} Uit observationele data komen aanwijzingen dat er een negatief gezondheidseffect kan zijn bij vrouwen indien de calciumsuppletie uit alleen (half/halfvolle) melk wordt verkregen.³⁶ In dit licht lijkt een suppletieadvies dat zich richt op een breder palet aan voedingsmiddelen, verstandig (tabel 2). Voorts is er evenmin bewijs dat verhoging van calciuminname via de voeding leidt tot het minder optreden van de gastro-intestinale klachten die gepaard kunnen gaan met het innemen van een supplement.

Aanbevelingen

Bij osteoporose is het advies 1000-1200 mg calcium per dag via de voeding in te nemen. De belangrijkste bronnen zijn zuivelproducten: melk, yoghurt/kwark en (harde) kazen (zie tabel 2).

Indien adequate inname van calcium met voeding niet haalbaar is, is het advies om slechts 500 mg calcium per dag - tijdens de maaltijd - te gebruiken vanwege risico op gastro-intestinale bijwerkingen van calcium suppletie en aanwijzingen voor cardiovasculaire bijwerkingen bij calcium suppletie ≥ 1000 mg/dag. Uitzondering hierop is osteoporose preventie in het kader van behandeling met glucocorticosteroiden. Dan dient een hogere dosering calciumsuppletie (≥ 1000 mg/dag) te worden gegeven.

Voor een goede calcium status is een optimale vitamine D spiegel belangrijk.

Tabel 1: Evidentie tabel calcium gebruik en cardiovasculair risico

Referentie	Design	Subjects	Interventie /control (comparison)	Follow-up	Cardiovasculaire uitkomst
Boland, 2008 ¹	RCT	N tot =1471 gezonde postmenopausale vrouwen N = 732/739 Gem. leeftijd ± SD: 74,2(2,2)/ 74,3(4,3)	Calciumcitraat 1000 mg (+dieet 850 mg/dag) vs. placebo (+850 mg/dag)	5 jaar	Myocardinfarct (MI) RR 2,24; 1,2-4,17 (zelfrapportage) RR 1.49; 0.86-2.57 (geverifieerd MI)
Bolland, 2010 ¹⁵	Meta-analyse 5 studies patient level data 6 studies trial level data	N= 4097/4054 Gem leeftijd: 73 N=2019/1751 Gem leeftijd: 68	Calcium 500-1200mg/dag vs placebo (zonder vitamine D)	Mediaan 3,6 jaar Gemiddeld 4 jaar	Pooled RR 1,31; 1.02- 1.67 Pooled RR 1,27; 1.01-1.59
Bolland, 2011 ¹⁶	Meta-analyse met re-analyse WHI dataset	Meta-analyse N =28072 WHI No personal use Ca N=8429/8289 Gem leeftijd: 62,9 WHI Any personal use Ca N= 9747/9817 Gem leeftijd 63,9	Calcium 1000mg met en zonder 400IE vitamine D Calcium 1000mg met vitamine D 400IE vs placebo Calcium 1000mg met vitamine D 400IE vs placebo	7 jaar 7 jaar	RR 1,24; 1,07-1,45 HR 1.2; 1.00- 1.50 HR 0.92; 0.75- 1.13
Mao, 2013 ¹⁷	Meta-analyse 11 RCTs	N _{tot} = 46492 Leeftijd range 56-77 Subgroep analyse	Calcium 500-1200 mg/dag en/of vitamine D 400-1000IE/dag vs placebo Alleen calcium vs placebo Calcium met vitamine D vs placebo	12-84 mnd	OR 1,08; 0,96-1,22 OR 1,28; 0,97-1,68 OR 1,06; 0,92-1,21
Lewis, 2015 ¹⁸	Meta-analyse	N _{tot} = 63563 Range gemiddelde leeftijd: 62-85	Calcium met of zonder vitamine D vs placebo	>1 jaar	Ischemische hartziekte RR 1,02; 0.96–1.09 <u>Myocard infarct</u> RR 1.08; 0.92–1.26
Wang, 2012 ²⁰	Review en meta-analyse	8 Obs. studies N _{tot} > 60.000 Leeftijd range 34-99 3 obs studies Leeftijd range 40-75 3 RCTs N = 3861	Dietair Calcium < 275- 3000 mg/dag Calcium supplement 0-1000 mg/dag Calciumcitraat 1000 mg of calciumcarbonaat 1200 mg/dag vs placebo	8-28 jaar 6,5-12 jaar 4-5 jaar	RR 0,86; 0,69-1,06 RR 1,01; 0,78-1,30 RR 1,14; 0,92-1,41
Rojas, 2012 ²¹	Review 7 RCTs (1 met obs follow-up 2 meta-analyses				onvoldoende bewijs voor cardiovasculair risico
Heaney, 2012 ²²	Review				Onvoldoende bewijs cardiovasculair risico
Lewis, 2011 ¹⁹	Sec. analyse RCT met 4,5 jaar obs follow-up	N= 1460 vrouwen Gemiddelde leeftijd 75 jaar	Calciumcarbonaat 1200 mg/d vs placebo	9,5 jaar	HR 0,92; 0,74-1,15
Radford, 2014 ²³	Sec. analyse 5 jaar post-trial	N = 698/710 vrouwen Gemiddelde leeftijd 74,1 jaar	Calciumcitraat 1000 mg/d vs placebo	10 jaar	HR 0.82; 0.55–1.23

Li, 2012 ²⁴	Observationeel, prospectief	N = 23980 zonder CVD bij inclusie Leeftijd 35-64 jaar	Calcium supplement (dosis niet vastgelegd) vs non-users Hoog vs laag dietair calcium (gem 513 mg/d) 2 ^e kwartiel (gem 675 mg/d) 3 ^e kwartiel (gem 820 mg/d) Subgroep analyse geslacht 4 ^e kwartiel (gem 1130 mg/d)	11 jaar	HR 1,86; 1,17-2,96 HR 0.94; 0.70 - 1.25 HR 0.69; 0.50 - 0.94 HR 0.80; 0.56-1.14(mannen) HR 0.43; 0.22-0.82(vrouwen) HR 0.85; 0.63 - 1.16
Xiao, 2013 ²⁵	Observationeel, prospectief	N = 388229 Leeftijd 50-71 jaar	Calcium supplement ≥ 1000 mg vs 0 mg Dietair calcium 2e – 5e kwintiel vs 1e kwintiel	12 jaar	RR 1,19; 1,03-1,37 (mannen) RR 1,05; 0.93-1.18 (vrouwen) Geen significante relatie met overlijden met cardiale oorzaak
Michaëlsson, 2013 ²⁶	Observationeel, prospectief	N= 61433 vrouwen Gem leeftijd bij inclusie 54 jaar	Hoog en laag calcium gebruik vs referentie ((600-999 mg) ≥ 1400 mg vs referentie 1000-1399 vs referentie < 600 mg vs referentie < 600 mg zonder supplement < 600 mg, incl supplement van 500 mg calcium ≥ 1400 mg zonder supplement ≥ 1400 mg incl supplement	19 jaar	<u>Sterfte door ischemische hartziekte:</u> HR 2.14; 1.48 - 3.09 (dieet) HR 1,19; 1,45 – 2,49 (suppl + dieet) HR 1,03; 0.93 - 1.15 (dieet) HR 1,05; 0.94 - 1.16 (suppl. + dieet) HR 1,65; 1.36 - 2.01 (dieet) HR 1,65; 1.35 - 2.01 (suppl. + dieet) <u>Sterfte algemeen</u> HR 1,43; 1,32 - 1,56 HR 0.49; 0.12 - 2.01 HR 1.17; 0.97 - 1.41 HR 2.57; 1.19 - 5.55
Paik, 2014 ²⁷	Observationeel, prospectief	N=74245 vrouwen Leeftijd bij start Nurse's Health Study 30-55 jaar	5 groepen: geen calcium supplement, 1–100 mg/d, 101–500 mg/d, 501–1000 mg/d, and >1000 mg/d >1000mg vs geen supplement	24 jaar	<u>Cardiovasculaire ziekte</u> RR 0.82; 0.74 - 0.92 <u>Ischemische hartziekte</u> RR 0.71; 0.61 - 0.83 <u>CVA</u> RR 1.03; 0.87 - 1.21

Tabel 2.³⁷

**HET CALCIUMGEHALTE VAN DIVERSE VOEDINGSMIDDELEN
(PER PORTIE).**

Zuivelproducten (per portie)	Ca²⁺ (mg)	Eiwit (g)	Vet (g) (verzadigd)
50g mozzarella	202	10	9.0 (5.9)
1 sneetje harde kaas light (30g)	279	8.8	5.5 (3.6)
1 sneetje Belgische Gouda (30g)	256	6.8	9.1 (5.9)
1 potje yoghurt (gemiddeld) (125g)	178	5.6	1.9 (1.3)
1 glas drinkyoghurt (magere) (150ml)	176	4.1	0.3 (0.2)
1 glas melk (gemiddeld) (150ml)	175	5.1	2.3 (1.5)
1 glas karnemelk (150ml)	173	4.5	0.3 (0.3)
1 glas chocolademelk (150ml)	165	5.3	4.2 (2.7)
30g Belgische brie	135	5.1	9.9 (6.5)
100g Volle kwark	125	7.1	8.2 (5.3)
1 hoekje magere smeerkaas (20g)	87	3.4	1.6 (0.9)
Niet-zuivelproducten (per portie)			
1 glas calciumverrijkt fruitsap (150ml)	219	1.1	0
200g broccoli (5 eetlepels)	200	7.8	0.6 (0.2)
1 blik zalm (85g)	130	17.3	6.1 (1.4)
150 g gekookte sojabonen	112	32.3	16.8 (2.6)
200g groene kool (gekookt)	106	2.8	2.0 (0.4)
1 blik sardines (95g)	70	20.6	15.2 (3.4)
een handje amandelen (25g)	63	5.4	14.0 (0.9)
200g wortelen/uien voor hutspot	54	1.6	0.6 (0.1)
150g gekookte witte bonen	46	12.0	1.4 (0.3)
1 portie waterkers (25g)	45	0.5	0
een handje pistachenoten (25g)	34	6.0	12.1 (1.4)
100g rauwkost (gemiddeld)	31	0.5	0.2 (0.1)
een handje walnoten (25g)	21	4.0	17.0 (1.5)
1 schaalpje verse fruitmengeling (125g)	15	0.8	0.4 (0.1)
1 sneede volkorenbrood (30g)	9	3.3	0.7 (0.1)

Referenties

1. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336:262-266
2. CBO richtlijn osteoporose en fractuurpreventie 2011 (derde herziening); <http://www.diliguide.nl/richtlijnen/professionals/bewegingsapparaat>
3. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2008; Aug;88(2):537S-40S.
4. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; Aug;25(4):681-91.
5. GIP-databank 2010-2014; <https://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&geg=tk&item=A12AA>
6. Sakhaee K, Bhuket T, Adams-Huet B, Sudhaker Rao D. Meta-analysis of calcium bioavailability: a comparison of calcium citrate with calcium carbonate. *Am J Ther* 1999;6:313-321.
7. de Jonge H, Gans R, Huls G. Calcium suppletion for patients who use gastric acid inhibitors: calcium citrate or calcium carbonate? *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2012;156(34):A4343.
8. Meier C, Kraenzlin M. Calcium supplementation, osteoporosis and cardiovascular disease. *Swiss medical weekly*; 2011; 141:w13260
9. Farmacotherapeutisch kompas ; <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>
10. Verminderde nierfunctie; doseringsadviezen voor geneesmiddelen; KNMP 2014
11. The renal drug handbook; the ultimate prescribing guide for renal practitioners, 4th edition; 2014
12. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease); Kidney disease improving global outcomes (KDIGO); 2012
http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
13. WKGf Standpunt vitamine D suppletie bij kwetsbare ouderen; 2013;
<http://www.ephor.nl/media/1135/wkgf-vitamine-d-standpunt-oktober-2013.pdf>
14. Velde vd R, Brouwers J, Geusens P et al. Calcium en vitamine D-suppletie: nieuwe inzichten met belangrijke implicaties voor de dagelijkse praktijk. *Osteoporose jaarnaal juni 2012* 8-16
15. 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. *BMJ*. 2010;341:c3691
16. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d2040
17. Mao PJ, Zhang C, Tang L, Xian YQ, Li YS, Wang WD, Zhu XH, Qiu HL, He J, Zhou YH. Effect of calcium or vitamin D supplementation on vascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2013;169(2):106-11

18. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, Chen JS, Simpson JM, Lappe JM, Mosekilde L, Prentice RL, Prince RL. 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):165-75
19. Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res.* 2011;26(1):35-41
20. Wang L, Manson J, Sesso H. Calcium intake and risk of cardiovascular disease: A review of prospective studies and randomized clinical trials. *Am j Cardiovasc Drugs;* 2012; 12(2): 105-116
21. Rojas-Fernandez CH, Maclaughlin EJ, Dore NL, Ebsary S. Assessing the potential adverse consequences of supplemental calcium on cardiovascular outcomes: should we change our approach to bone health? *Ann Pharmacother.* 2012;46(5):696-702
22. Heaney RP, Kopecky S, Maki KC, Hathcock J, Mackay D, Wallace TC. A review of calcium supplements and cardiovascular disease risk. *Adv Nutr.* 2012;3(6):763-71
23. Radford LT, Bolland MJ, Mason B, Horne A, Gamble GD, Grey A, Reid IR. The Auckland calcium study: 5-year post-trial follow-up. *Osteoporos Int.* 2014;25(1):297-304
24. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart.* 2012;98(12):920-5
25. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med.* 2013;173(8):639-46
26. Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ.* 2013;346:f228
27. Paik JM, Curhan GC, Sun Q, Rexrode KM, Manson JE, Rimm EB, Taylor EN. Calcium supplement intake and risk of cardiovascular disease in women. *Osteoporos Int.* 2014; 25(8):2047-56.
28. Sleetboom H. Het belang van calcium- en vitamine D-suppletie in de dagelijkse praktijk; *Osteoporose Actueel*; mei 2013, jaargang 12 nr 1
29. Kuanrong L, Kaaks R et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into cancer and nutrition study. *Heart* 2012; 98:920-925
30. Green J, Booth C, Banning R. Postprandial metabolic responses to milk enriched with milk calcium are different from responses to milk enriched with calcium carbonate. *Asia Pac J Clin Nutr* 2003;12:109-19

31. Karp H, Ketola M, Lamberg-Allardt C. Acute effects of calcium carbonate, calcium citrate and potassium citrate on markers of calcium and bone metabolism in young women. *Br J Nutr* 2009;102:1341-7
32. Reid I. Cardiovascular effects of calcium supplements; *Nutrients* 2013, 5, 2522-2529
33. Bonjour JP, Benoit V, Pourchaire O et al. Nutritional approach for inhibiting bone resorption in institutionalized elderly women with vitamin D insufficiency and high prevalence of fracture. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(5):404-9.
34. Robert Y. van der Velde, Jacobus R. B. J. Brouwers, Piet P. Geusens et al. *Food & Nutrition Research* 2014, 58: 21796 Calcium and vitamin D supplementation: state of the art for daily practice
35. Moschonis G, Katsaroli I, Lyritis GP, Manios Y. The effects of a 30-months dietary intervention on bone mineral density: the Postmenopausal Health Study. *Br J Nutr*. 2011;104(1): 100-7
36. Michaëlsson Karl, Wolk Alicja, Langenskiöld Sophie et al. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies; *BMJ* 2014;349:g6015 doi: 10.1136
37. Zuivel, een goede bron van calcium voor sterke botten, *Nutrinews* juni 2005 (12-20), NICE; http://www.nice-info.be/documenten/nutrinews_pdf/02zuivelcalcium0605.pdf

Namens SIG farmacotherapie bij ouderen

Janet Bootsma

Wilma Knol

