



Inhoud oktober 2024 volume 23 nummer 8

Duiding

- Geheeroverlies en gebruik van een hoorapparaat geassocieerd met dementie bij oudere personen?
Eveline Vanhoof 177
- Verder vitamine K-antagonisten gebruiken of overschakelen naar directe orale anticoagulantia bij fragiele oudere personen met voorkamerfibrillatie?
Lorenz Van der Linden 181
- Psychotherapie voor depressie bij oudere personen in langdurige residentiële zorg.
Pauline Stas 185
- Effect van het traditioneel Atlantisch dieet op gezondheid en leefmilieu.
Paul De Cort 191
- Invloed van voeding en tijdstip van inname op absorptie van ijzersupplementen.
Gert Laekeman 195

Gehoorverlies en gebruik van een hoorapparaat geassocieerd met dementie bij oudere personen?

Referentie

Cantuaria ML, Pedersen ER, Waldorff FB, et al. Hearing loss, hearing aid use, and risk of dementia in older adults. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2024;150:157-64. DOI: 10.1001/jamaoto.2023.3509

Duiding

Eveline Vanhoof, logopedist, lid van expertisecel WOREL
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Is gehoorverlies geassocieerd met dementie bij volwassenen van 50 jaar of ouder, en beïnvloedt het gebruik van een hoorapparaat deze associatie?

Achtergrond

In Europa lijdt ongeveer 30% van de mannen en 20% van de vrouwen ouder dan 70 jaar aan een gehoorverlies van minstens 30 dB in het dagelijks leven (1). Bij een gehoorverlies van 30 dB heeft men moeite met het horen van zachte geluiden (ritselende bladeren, fluisteren) en het volgen van gesprekken in een omgeving met achtergrondgeluid. Prospectieve cohortstudies toonden aan dat gehoorverlies geassocieerd is met een hogere prevalentie van dementie (2-4). Bovendien bleek uit een cross-sectioneel onderzoek bij personen met gehoorverlies het risico van dementie ook groter te zijn zonder gebruik van een hoorapparaat (5). Een multicenter open-label RCT, besproken in Minerva, toonde aan dat een hoorapparaat in combinatie met ondersteunende technologie na 3 jaar geen effect had op het cognitieve functioneren bij ouderen met gehoorverlies in vergelijking met gezondheidseducatie. In een subgroep met meer risicofactoren voor cognitieve achteruitgang bleek de interventie echter wel zinvol te zijn (6,7). Een recent grootschalig prospectief cohortonderzoek onderzocht opnieuw de relatie tussen gehoorverlies en dementie en de invloed van het dragen van een hoorapparaat op dit verband (8).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering via het woon- en rijksregister van volwassenen van 50 jaar of ouder die tussen 2003 en 2017 in Zuid-Denemarken woonden
- exclusie van personen met een diagnose van dementie, waarvan de adresgegevens niet volledig waren of die al 5 jaar niet meer in de regio woonden en waarbij informatie over covariabelen ontbrak
- uiteindelijk includeerde men 573 088 volwassenen met een gemiddelde leeftijd van 60,8 jaar (SD 11,3); 52% vrouwen; meestal alleenwonend (72,9%); ongeveer 20% met een laag en 22% met een hoog inkomen; 44,4% gepensioneerd; 15,8% hoger opgeleid.

Onderzoeksopzet

Prospectief cohortonderzoek

- identificatie van personen met gehoorverlies na inclusie op basis van:
 - de Hearing Examinations in Southern Denmark (HESD)-databank die individuele audiometrische gegevens van 145 000 personen uit 3 door de overheid gesubsidieerde poliklinieken verzamelde: (1) **PTA's (pure tone averages)** gebaseerd op de gehoordrempels (in dB) voor 500 Hz, 1 000 Hz, 2 000 Hz en 4 000 Hz voor het beste en het slechtste oor; (2) wel of geen gehoorverlies gedefinieerd als een drempelwaarde van >20 dB voor alle frequenties in het beste oor; (3) ernst van het gehoorverlies gebaseerd op PTA (≤ 25 dB voor normaal gehoor, tussen 26 en 40 dB voor mild

- gehoorverlies, tussen 41 en 60 dB voor matig gehoorverlies en >60 dB HL voor ernstig gehoorverlies)
- twee regionale databanken die informatie verzamelden over alle personen die een aanvraag deden voor de terugbetaling van hoorapparaten of batterijen voor hoorapparaten
- diagnose van gehoorverlies geregistreerd in het nationaal patiëntenregister
- audiometrisch onderzoek of aanpassing van een hoorapparaat in een private NKO-polikliniek geregistreerd in het nationaal gezondheidszorgregister
- identificatie van dementie tijdens de follow-up op basis van: diagnose van dementie in het nationaal patiëntenregister en eerste voorschrift voor medicatie tegen dementie (rivastigmine, donepezil, memantine, galantamine) in het nationaal voorschrijfregister.

Uitkomstmeting

- verband tussen gehoorverlies en ontstaan van dementie
- Cox proportional hazards model met correctie voor leeftijd en geslacht en met correctie voor andere covariabelen (al dan niet samenwonen, opleidingsniveau, inkomen, land van oorsprong, werkstatus, regioafhankelijke socio-economische variabelen, aanwezigheid van cardiometabole aandoeningen (diabetes, CVA, ischemische hartziekte, hartfalen)
- subgroepanalyse voor personen met gehoorverlies die een hoorapparaat gebruikten.

Resultaten

- van de 573 088 deelnemers hadden er 41 104 (7,2%) gehoorverlies ('drempelwaarde van >20 dB voor alle frequenties in het beste oor (HESD-databank)' of 'diagnose van gehoorverlies en/of audiometrische gegevens in een private NKO-polikliniek plus aanvraag voor terugbetaling hoorapparaat of batterijen voor hoorapparaat) en 61 317 (5,5%) een vermoeden van gehoorverlies (geen gegevens in HESD-databank maar wel minstens één van de drie andere criteria)
- de mediane follow-up was 10 jaar (range 0,25 tot 15,0 jaar)
- gehoorverlies was geassocieerd met een hoger risico van dementie in vergelijking met geen gehoorverlies na correctie voor covariabelen (HR 1,07 met 95% BI van 1,04 tot 1,11); er was geen statistisch significant verband tussen vermoeden van gehoorverlies en incidentie van dementie (HR 1,03 met 95% BI van 0,99 tot 1,07)
- ernstig gehoorverlies (>60 dB), zowel gemeten in het beste als in het slechtste oor, was geassocieerd met een hoger risico van dementie in vergelijking met geen gehoorverlies (respectievelijk HR 1,20 met 95% BI van 1,09 tot 1,32 en HR 1,13 met 95% BI van 1,06 tot 1,20); er was geen statistisch significant verband tussen licht en matig gehoorverlies enerzijds en incidentie van dementie anderzijds
- in vergelijking met personen zonder gehoorverlies hadden personen met gehoorverlies die geen hoorapparaat gebruikten een hoger risico van dementie (HR 1,20 met 95% BI van 1,13 tot 1,27) dan personen met gehoorverlies die wel een hoorapparaat gebruikten (HR 1,06 met 95% BI van 1,01 tot 1,10).

Besluit van de auteurs

De resultaten van deze cohortstudie suggereren dat gehoorverlies geassocieerd is met een verhoogd risico van dementie, vooral bij personen die geen hoorapparaat gebruiken. Dat suggereert dat hoorapparaten het ontstaan en de progressie van dementie zouden kunnen voorkomen of vertragen. De risicoschattingen waren lager dan in eerdere studies, wat wijst op de noodzaak van meer longitudinale studies van hoge kwaliteit.

Financiering van de studie

Subsidie van de William Demant Foundation, dit is een globale hoorgezondheidszorg- en audiotechnologiegroep en grote aandeelhouder van hoorapparaten en -implantaten tot diagnostische apparatuur en diensten in hoorzorg.

Belangenconflicten van de auteurs

Drie auteurs ontvingen subsidies van het William Demant Foundation, een van hen ontving bovendien subsidies van het Innovation Foundation Denmark, Interfond, Oticon, GN Hearing en Widex-Sivantos en niet-financiële ondersteuning van Interacoustics, los van het huidige onderzoek; er werden geen andere belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Voor de rapportering van deze prospectieve cohortstudie maakten de onderzoekers gebruik van de **STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) richtlijnen**, wat toelaat om de validiteit van de resultaten nauwkeuriger te beoordelen. Selectiebias is weinig waarschijnlijk daar bijna de volledige bronpopulatie deelnam aan het onderzoek en de exclusiecriteria beperkt waren tot reeds aanwezige diagnose van dementie en onvoldoende gegevens over covariabelen. De populatie zonder gehoorverlies had wel een hoger inkomen en hoger opleidingsniveau, terwijl de populatie met gehoorverlies ouder was en ook meer gepensioneerd omvatte. De auteurs hielden met deze covariabelen rekening bij de statistische analyse. Andere belangrijke covariabelen die een rol kunnen spelen in het ontstaan van dementie, zoals dieet, fysieke activiteit en roken zijn echter niet meegenomen. Men gebruikte verschillende databanken om zo volledig en accuraat mogelijk gegevens over gehoorverlies, gebruik van hoorapparaten en dementie te bekomen. Tonale audiometrie is de gouden standaard voor het meten van gehoor en wordt niet beïnvloed door relevante patiëntgebonden factoren die samenhangen met een hogere leeftijd (9). Tonale audiometrie is bovendien een procedure waaraan weinig risico's of kosten verbonden zijn om cruciale informatie te verschaffen in functie van diagnose en behandeling van gehoorverlies (10). De volledige cohorte werd prospectief opgevolgd tot de diagnose dementie (gebeurtenis), overlijden, verhuizing uit Zuid-Denemarken of de einddatum (31 december 2017), afhankelijk van wat zich het eerst voordeed. De kans op detectiebias is daardoor zeer klein.

Beoordeling van de resultaten:

Hoewel gehoorverlies en dementie op verschillende manieren in kaart zijn gebracht, is een risico van informatiebias niet uitgesloten. Zo legt de meting van gehoorverlies op basis van audiometrie geen moeilijkheden vast die oudere volwassenen kunnen ervaren met spraak in een lawaaierige omgeving (11). Dit kan tot een onderschatting van het verband tussen licht tot matig gehoorverlies en cognitieve achteruitgang geleid hebben omdat de impact van gehoorverlies op de communicatie en op het vermogen om te functioneren in het dagelijks leven niet is meegenomen. Het gebruik van een hoorapparaat werd bepaald op basis van de aankoop van een apparaat en/of de nodige batterijen. Dat zegt weinig over de therapietrouw waardoor het eigenlijke gebruik mogelijk overschat werd.

Een diagnose van dementie werd bepaald op basis van informatie uit patiëntenregisters en voorschriftenregisters. De validiteit van de diagnose dementie in Deense registers kan echter in twijfel getrokken worden. Na een opvolging van drie jaar bleek de diagnose van dementie correct te zijn in 85,8% van de gevallen (12). Er werd in deze studie bovendien geen rekening gehouden met verschillende gradaties van dementie of cognitieve achteruitgang. Personen met een verminderd gehoor scoren mogelijks ook slechter op auditieve cognitieve testen. Bovendien gaat veel van de cognitieve inspanning bij deze testen naar luisteren, waardoor minder ruimte is voor andere cognitieve belasting. Dat kan de sensitiviteit en de specificiteit van de gebruikte cognitieve screeningsinstrumenten aanzienlijk beïnvloed hebben. Het is daarom dus mogelijk dat personen met gehoorverlies verkeerdelijk de diagnose van dementie kregen en dat het risico van dementie overschat werd. Deze hypothese zou bovendien ook een alternatieve verklaring kunnen zijn voor het feit dat een hoorapparaat de kans op dementie verkleinde. Een multicenter open-label RCT vond immers met een hoorapparaat in combinatie met ondersteunende technologie na 3 jaar geen effect op het cognitieve functioneren bij ouderen met gehoorverlies in vergelijking met gezondheidseducatie. In een subgroep met meer risicofactoren voor cognitieve achteruitgang bleek de interventie dan wel

zinnig te zijn (6,7). Vandaar dat grootschalig gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar de invloed van een hoorapparaat op het risico van dementie bij personen met gehoorverlies onontbeerlijk is alvorens hierover definitieve conclusies te trekken.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de richtlijn van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO, 2019) wordt gesteld dat zorgverleners aangemoedigd moeten worden om oudere volwassenen te screenen op gehoorverlies door hen regelmatig te ondervragen over hun gehoor. Ook otoscopisch onderzoek, de fluisterstemtest en audiologisch onderzoek worden aanbevolen. Hoorapparaten kunnen de kwaliteit van leven verbeteren, maar er is volgens de WHO-richtlijn van 2019 onvoldoende bewijs om hoorapparaten aan te raden om het risico van cognitieve achteruitgang of dementie te verminderen (13). In de richtlijn dementie van NICE (NICE, 2018) wordt zintuiglijke achteruitgang (gehoorverlies) beschreven als omkeerbare oorzaak van cognitieve achteruitgang en reden voor doorverwijzing naar een gespecialiseerde diagnostische dienst (14). Volgens JBI (2020) bestaat er een onderbouwd verband tussen gehoorverlies en cognitieve achteruitgang en dementie. Gehoorverlies zou dan ook een risicofactor kunnen zijn voor cognitieve achteruitgang en dementie (GRADE A) (15).

Besluit van Minerva

Dit methodologisch correct uitgevoerd grootschalig prospectief cohortonderzoek suggereert dat gehoorverlies in vergelijking met een normaal gehoor geassocieerd is met een verhoogd risico van de diagnose van dementie rekening houdend met relevante covariabelen. Bij personen met gehoorverlies die hoorapparaten gebruiken leek het risico kleiner te zijn, maar om de effectiviteit van hoorapparaten in deze context te evalueren is verder gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met een accurate classificatie van gehoorverlies en dementie noodzakelijk.

Referenties zie website

Verder vitamine K-antagonisten gebruiken of overschakelen naar directe orale anticoagulantia bij fragiele oudere personen met voorkamerfibrillatie?

Referentie

Joosten LP, van Doorn S, van de Ven PM, et al. Safety of switching from a vitamin K antagonist to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail older patients with atrial fibrillation: results of the FRAIL-AF randomized controlled trial. *Circulation* 2024;149:279-89.
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485

Duiding

Lorenz Van der Linden, ziekenhuisapotheek, UZ Leuven; Departement van Farmaceutische en Farmacologische Wetenschappen, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de veiligheid op vlak van bloedingen wanneer fragiele oudere personen met voorkamerfibrillatie overschakelen naar directe orale anticoagulantia (DOAC's) in plaats van verder vitamine K-antagonisten (VKA) in te nemen?

Achtergrond

Voorkamerfibrillatie (VKF) is een ritmestoornis met een prevalentie van meer dan 10% bij personen ouder dan 80 jaar. Het risico van een beroerte is vijfmaal hoger bij personen met voorkamerfibrillatie, maar dit verhoogde risico wordt met 2/3^e gereduceerd door gebruik van anticoagulatie (1). Initieel werden er alleen vitamine K-antagonisten (VKA) gebruikt, maar wegens de nauwe therapeutische marge en de vele interacties zijn er alternatieven ontwikkeld (2). In verschillende eerdere duidingen van Minerva werd aangetoond dat de werkzaamheid van directe orale anticoagulantia (DOAC's) niet significant verschilt van vitamine K-antagonisten om recidief veneuze trombo-embolie, recidief diepe veneuze trombose en longembolie te voorkomen tijdens een follow-up van 12 maanden (3-6). In een andere duiding van een studie bij oudere personen in woonzorgcentra met voorkamerfibrillatie bleken DOAC's wel geassocieerd te zijn met een lagere mortaliteit in vergelijking met warfarine (7,8). In alle duidingen werd echter benadrukt dat meer onderzoek nodig is naar de veiligheid van verschillende DOAC's zeker met betrekking tot majeure bloedingen (3-8). In registratiestudies met DOAC's zijn patiënten vaak jonger, minder gepolymediceerd en klinisch robuuster dan patiënten in de klinische praktijk (9-11). Fragiele oudere personen werden bovendien in de regel uitgesloten (11). Het is bijgevolg niet zeker of de voordelen van DOAC's zonder meer te vertalen zijn naar oudere fragiele personen met voorkamerfibrillatie. Dit werd onderzocht in een recente pragmatische RCT (12).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: fragiele (**Groningen Frailty Indicator (GFI) ≥ 3**) oudere personen (≥ 75 jaar) die wegens voorkamerfibrillatie in behandeling zijn met vitamine K-antagonisten in 8 Nederlandse trombosediensten en bereid zijn om over te schakelen naar directe orale anticoagulantia
- exclusiecriteria: valvulaire voorkamerfibrillatie (= mechanische kunstklep en/of ernstige mitraalklepstenose), reeds deelnemen aan geneesmiddelenonderzoek, geen getekende geïnformeerde toestemming, ernstige nierfunctievermindering (eGFR < 30 ml/min/1,73m²)
- uiteindelijke inclusie van 1 323 personen met een gemiddelde leeftijd van 83 jaar (SD 5,1), 36% tot 41% vrouwen, met een mediane GFI van 4 (IQR 3-6); de **CHA2DS2-VASc-score** bedroeg mediaan 4 (IQR 3-5) en de **eGFR** was gemiddeld 63 ± 16 ml/min/1,73m².

Onderzoeksopzet

Multicenter pragmatische open-label 1:1 gerandomiseerde gecontroleerde superioriteitsstudie

- met stratificatie volgens trombosedienst en nierfunctie (eGFR \geq 50 versus eGFR tussen 30 en 50 ml/min/1,73m²)
- interventiegroep (n=662): stop vitamine K-antagonisten en overschakelen naar directe orale anticoagulantia (DOAC's) wanneer INR <1,3
 - keuze van DOAC werd bepaald door de behandelende arts; dosering en dosisaanpassingen gebeurden op basis van de samenvattingen van de productkenmerken
 - mediane tijd van randomisatie tot overschakelen naar DOAC's bedroeg 52 (IQR 35-72) dagen
 - respectievelijk kregen 332, 115, 109 en 57 patiënten rivaroxaban, apixaban, edoxaban en dabigatran
- controlegroep (n=661): verderzetten van vitamine K-antagonisten (1 mg acenocoumarol of 3 mg fenprocoumon) op geleide van INR (range 2-3).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: majeure of klinisch relevante niet-majeure bloeding (respectievelijk gedefinieerd als 'fatale bloeding, bloeding in een belangrijk gebied of orgaan (zoals intracranieel), bloeding met een daling van hemoglobine \geq 2 g/dl of waarvoor een transfusie met \geq 2 units vol bloed nodig is' en 'niet-majeure bloeding waarvoor een dringende consultatie en/of een medische interventie en/of hospitalisatie vereist is')
- secundaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, majeure bloedingen, klinisch relevante niet-majeure bloedingen, trombo-embolische gebeurtenissen (ischemisch CVA, TIA, perifeer arterieel lijden), combinatie van majeure of klinisch relevante niet-majeure bloedingen en trombo-embolische gebeurtenissen, combinatie van ischemisch en hemorragisch CVA
- patiënten werden telefonisch opgevolgd 1, 3, 6, 9 en 12 maanden na randomisatie; wanneer zich een eindpunt voordeed werd bijkomend medische informatie opgevraagd
- analyses volgens intention-to-treat
- Cox proportional hazards model.

Resultaten

- tijdens een mediane follow-up van 344 dagen stierven 44 personen in de interventiegroep en 46 personen in de controlegroep
- primaire uitkomstmaat: groter risico op een majeure of klinisch relevante niet-majeure bloeding in de interventiegroep dan in de controlegroep: 15,3% versus 9,4%; HR 1,69 met 95% BI van 1,23 tot 2,23, p=0,001; het ging om 17 (2,6%) versus 4 (0,6%) gastro-intestinale bloedingen en 20 (3,0%) versus 11 (1,7%) urogenitale bloedingen in de interventie- versus de controlegroep
- secundaire uitkomstmaten:
 - geen verschil in majeure bloedingen
 - meer klinisch relevante niet-majeure bloeding in de interventiegroep dan in de controlegroep: 12,7% versus 7,4%; HR 1,77 met 95% BI van 1,24 tot 2,52
 - geen verschil in aantal trombo-embolische gebeurtenissen en globale mortaliteit tussen de interventie- en de controlegroep
- sensitiviteitsanalyse voor de primaire uitkomstmaat: HR 1,17 (95% BI van 0,70 tot 1,96) van dag 0 tot dag 100 en HR 2,10 (95% BI van 1,40 tot 3,16) van dag 100 tot 365
- geen andere resultaten met subgroepanalyses op basis van geslacht, leeftijd, type DOAC, niveau van frailty en nierfunctie.

Besluit van de auteurs

Het overschakelen van een internationale genormaliseerde ratio (INR)-geleide behandeling met vitamine K-antagonisten naar directe orale anticoagulantia bij fragiele oudere personen met voorkamerfibrillatie was geassocieerd met meer bloedingen in vergelijking met het verderzetten van de

behandeling met vitamine K-antagonisten en ging niet gepaard met een vermindering van het aantal trombo-embolische gebeurtenissen.

Financiering van de studie

Gefinancierd door de Nederlandse overheid (ZonMw) met extra ondersteuning van Boehringer-Ingelheim, BMS-Pfizer, Bayer, Daiichi-Sankyo en UMC Utrecht.

Belangenvermenging van de auteurs

Vier auteurs melden betalingen van farmaceutische firma's als Bayer (Health Care), BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Sobi en Roche; twee auteurs meldden vergoedingen van organisaties (Nederlands Zorgfonds; Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en Ontwikkeling; de Nederlandse Trombosestichting en de Nederlandse Hartstichting).

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie werd uitgevoerd op basis van een eerder gepubliceerd protocol (13). De auteurs spreken zelf over een pragmatische RCT. Dit design heeft als voordeel onder andere dat het nauw aansluit bij de klinische realiteit. De in- en exclusiecriteria zijn helder beschreven, alsook de uitgevoerde (interim) analyses. Er werd a priori een steekproefberekening uitgevoerd en er waren voldoende deelnemers om een verschil in de primaire uitkomstmaat tussen beide behandelgroepen aan te tonen. Tijdens een interim analyse van 163 primaire gebeurtenissen (101 (15,3%) bij overschakeling naar DOAC's versus 62 (9,4%) bij verderzetting van vitamine K-antagonisten) werd de studie stopgezet op basis van vooraf bepaalde stopregels. Men schatte de kans op een voordelig effect van overschakelen naar DOAC's bij de finale analyse immers als zeer gering in. Het gebruik van dergelijke stopregels voor futiliteit kan patiënten beschermen tegen ineffectieve en onveilige behandelingen en bespaart bovendien tijd en onderzoeksgeld. Door het vroegtijdig stopzetten van de studie moeten we er wel rekening mee houden dat er voor sommige uitkomstmaten mogelijk te weinig power was. Het is dan ook enigszins verwonderlijk dat de onderzoekers post hoc subgroepanalyses uitvoerden.

De gebruikte uitkomstmaten zijn objectieve uitkomstmaten die goed gedefinieerd worden, wat het risico van bias vermindert. Omdat ze bij de patiënt zelf bevraagd werden, kan er echter wel sociale wenselijkheid of herinneringsbias opgetreden zijn. Wanneer men al langer vitamine K-antagonisten tolereert, is de kans niet onbestaande dat er meer bloedingen gerapporteerd zullen worden wanneer wordt overgeschakeld naar een ander geneesmiddel. Maar we mogen de invloed hiervan op de resultaten zeker niet overschatten aangezien er extra informatie aan de behandelende arts gevraagd kon worden wanneer er zich een gebeurtenis voordeed. In welke mate dat systematisch ook gebeurde, is echter niet gerapporteerd.

Beoordeling van resultaten

De resultaten van deze studie kunnen relevant zijn voor de klinische praktijk maar het specifieke kader dient wel in beschouwing genomen te worden. De meeste patiënten in de interventiegroep kregen rivaroxaban. Uit een eerdere studie is gebleken dat rivaroxaban niet minder majeure bloedingen veroorzaakt dan warfarine (14). In een post-hoc-analyse zag men zelfs dat de incidentie van het gecombineerde eindpunt van majeure bloedingen en klinisch relevante niet-majeure bloedingen hoger was bij oudere personen (75+) onder rivaroxaban (HR 1,13 met 95% BI van 1,02 tot 1,25) (15). Zoals ook in andere duidingen van Minerva werd aangehaald, moet er echter meer onderzoek gebeuren naar de veiligheid van verschillende DOAC's. De auteurs van de hier besproken studie voerden een subgroepanalyse uit naargelang het type DOAC, waaruit bleek dat er geen verschillen bestaan tussen de verschillende DOAC's. Zoals hoger reeds aangehaald moeten we echter voorzichtig zijn om hier conclusies uit te trekken wegens een mogelijk tekort aan power.

Het ging in deze studie om klinisch stabiele patiënten waarvan de coagulatie werd opgevolgd door Nederlandse trombosediensten. De Time in Therapeutic Range (TTR) bedroeg gemiddeld 65,3-74%.

De vraag is of we dit kunnen extrapoleren naar onze gezondheidszorg waar de opvolging van INR minder gecoördineerd gebeurt. We kunnen bovendien niets besluiten in hoeverre patiënten met een minder goed geregelde INR toch meer baat zouden kunnen hebben bij een overschakeling naar DOAC's. De resultaten laten ten slotte zien dat het bloedingsrisico pas toenam na 100 dagen. Mogelijk heeft dat te maken met het feit dat het mediaan 52 (IQR 35-72) dagen duurde vooraleer men in de interventiegroep na randomisatie overschakelde naar DOAC's. Maar anderzijds zou dit fenomeen ook verklaard kunnen worden door de mindere tot afwezige opvolging van DOAC-gebruikers door trombosediensten. Het is overigens niet duidelijk in hoeverre doseringen van DOAC's correct waren gedurende de volledige studieperiode.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In afwezigheid van absolute contra-indicaties voor directe orale anticoagulantia (DOAC's) (bij voorbeeld mechanische hartkleppen en/of matige tot ernstige mitralisklepstenose) geven zowel de Europese als de Amerikaanse richtlijnen de voorkeur aan directe orale anticoagulantia boven vitamine K-antagonisten als trombo-embolische preventie bij patiënten met voorkamerfibrillatie wanneer anticoagulatie aangewezen is (1,16). De ESC stelt in haar richtlijn over voorkamerfibrillatie tevens dat de nadelen van antistolling niet groter zijn dan de voordelen bij fragiele ouderen met voorkamerfibrillatie en mogelijk zouden DOAC's meer voordelen kunnen hebben dan vitamine K-antagonisten (1).

Besluit van Minerva

Uit deze pragmatische gerandomiseerde gecontroleerde studie blijkt dat bij een oudere fragiele populatie met voorkamerfibrillatie waarvan de antistollingsbehandeling met vitamine K-antagonisten goed geregeld werd, vitamine K-antagonisten verderzetten veiliger was dan overschakelen naar directe orale anticoagulantia op vlak van een gecombineerd eindpunt van majeure en klinisch relevante niet-majeure bloedingen.

Referenties zie website

Psychotherapie voor depressie bij oudere personen in langdurige residentiële zorg

Referentie

Davison TE, Bhar S, Wells Y, et al. Psychological therapies for depression in older adults residing in long-term care settings. Cochrane Database Syst Rev 2024, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD013059.pub2

Duiding

Pauline Stas, klinisch psycholoog, wetenschappelijk medewerker Vlaams Expertisecentrum Suïcidepreventie
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van (verschillende soorten) psychotherapie in vergelijking met gebruikelijke zorg, wachtlijst of aandachtscontrole als behandeling voor depressie bij oudere personen in langdurige residentiële zorg?

Achtergrond

Depressieve gevoelens en symptomen komen regelmatig voor bij oudere personen die langdurig in residentiële zorg, zoals in woonzorgcentra verblijven. Een eerdere meta-analyse van cross-sectionele studies toonde aan dat bewoners van dergelijke residentiële zorginstellingen een significant hoger risico van depressie hebben dan thuiswonende oudere personen (1). Zo tonen reviews aan dat 10 tot 18,9% van deze populatie een majeure depressie heeft en tot wel 29% lijdt aan subklinische depressieve symptomen (2,3). Uit Belgische cijfers blijkt dat het gebruik van antidepressiva bij personen van 65 jaar of ouder in woonzorgcentra oploopt tot 48,5% tegenover 33,5% in de thuiszorg (4). Het gebruik van antidepressiva bij oudere personen kwam reeds meermaals aan bod in Minerva (5-13). In dit verband wezen we ook op het feit dat er methodologisch sterkere studies nodig zijn om de plaats van psychotherapie te bepalen in de behandeling van depressieve symptomen bij oudere personen (5-11). Uit een eerdere duiding van Minerva bleek dat cognitieve gedragstherapie doeltreffend is voor de behandeling van depressie binnen een brede context, alsook dat er superioriteit bestaat boven het gebruik van geneesmiddelen (14,15). Er werd echter geen significant verschil in effectiviteit gevonden tussen cognitieve gedragstherapie (CGT) en andere vormen van psychotherapie (14,15). In een andere studie bleek CGT wel effectiever te zijn dan ‘gewoon praten’, maar er was geen verschil met gebruikelijke zorg (16,17). Uit nog een andere studie bleek dat CGT depressieve symptomen reduceert en globaal welbevinden verhoogt, maar deze studie werd uitgevoerd bij een zeer selecte doelgroep oudere personen met veel somatische comorbiditeit, beperkte financiële middelen en een geïsoleerd leven, wat de extrapolatie bemoeilijkt (18,19). Gelet op de verhoogde prevalentie van depressie bij oudere personen in langdurige residentiële zorg, is het belangrijk om de rol van psychotherapie bij deze specifieke doelgroep na te gaan, wat in een recente studie ook gebeurde (20).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Common Mental Disorders Group Controlled Trials Register, CENTRAL, MEDLINE, PsycINFO, Embase, Cochrane Library trials, CINAHL, PubMed, Social Services Abstracts (ProQuest), Sociological Abstracts (ProQuest), AgeLine (EBSCO), internationale registers van studies (ICTRP, ClinicalTrials.gov); tot 31 oktober 2021
- opsporen van grijze literatuur in ProQuest Dissertations and Theses database, Open Access Theses and Dissertations, DART-Europe E-theses portal, EThOS, Open Grey

- referentielijsten van geïncludeerde studies en relevante systematische reviews
- contact met onderzoekers en experts voor opsporen van niet-gepubliceerde of lopende studies
- geen restricties qua taal, datum of publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's en cluster-RCT's die eender welke psychologische behandeling voor depressie bestudeerden bij oudere personen (gemiddelde leeftijd ≥ 65 jaar) met een majeure depressie of (subklinische) depressieve symptomen, verblijvend in een langdurige residentiële zorgsetting:
 - de geïncludeerde (zowel groeps- als individuele) psychologische interventies waren: **gedragstherapie, cognitieve gedragstherapie, Acceptance and Commitment Therapy (ACT)/Mindfulness Based Cognitive Therapy (MBCT), psychodynamische therapie, humanistische therapie, integratieve therapie, systemische therapie, reminiscentietherapie**
 - wat betreft de geïncludeerde therapieën was er geen beperking in duur, frequentie, intensiteit en ze mochten door verschillende hulpverleners gegeven worden, zoals psychologen, sociaal werkers, ergotherapeuten, verpleegkundigen, therapeuten, enzovoort
 - de geïncludeerde controlecondities waren: gebruikelijke zorg, wachtlijst, aspecifieke aandachtcontrolegroep, andere actieve psychotherapie, co-interventie met beweging of farmacotherapie (indien de interventie ook als aparte arm in de studie werd opgenomen)
- exclusiecriteria: studies die de volgende interventies bestudeerden: farmacotherapie, therapie met dieren, fysieke activiteit, muziek/kunst/drama-therapie, andere psychosociale therapieën die geen duidelijke psychologische component hadden, zelfhulp zonder begeleiding, groepsdiscussies of contacten met peers of vrijwilligers zonder aanwezige therapeut (mag wel als controlegroep), interventies gegeven door opgeleide vrijwilligers in plaats van professionele therapeuten/opgeleide medewerkers van de zorginstellingen
- uiteindelijke inclusie van 19 gerandomiseerde gecontroleerde studies, waarvan er 18 in de meta-analyse zijn opgenomen:
 - psychotherapie (gedragstherapie, cognitieve gedragstherapie en reminiscentietherapie) werd vergeleken met gebruikelijke zorg (N=13), wachtlijst (N=1), controlegroep met aandacht of sociaal contact (N=3); 1 studie had 3 en 1 studie 6 studiearmen
 - de meeste studies vonden plaats in Amerika (N=11)
 - psychotherapie werd gegeven door sociaal werkers, mentale gezondheidsconsulenten, klinisch gespecialiseerd verpleegkundigen, therapeuten, verpleegkundigen in de geestelijke gezondheidszorg, of studenten
 - interventies werden aangeboden in groep (N=9), individueel (N=6), een combinatie van beide (N=2) of als zelfhulp met begeleiding van therapeut (N=2)
 - 1 tot 5 sessies per week met meestal 2 tot 10 sessies in het totaal over een periode van 2 tot 24 weken.

Bestudeerde populatie

- 873 deelnemers (gemiddeld 46 per studie en 4 tot 67 per studiearm) met een gemiddelde leeftijd tussen 70,5 en 85,2 jaar, meestal vrouwen (58,6 tot 100%); in de meeste studies sloot men deelnemers met cognitieve beperkingen of dementie uit.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - depressieve symptomen gemeten met verschillende gevalideerde instrumenten: zelfrapportage, gestructureerd interview met de oudere persoon, rapportage door medewerker van zorginstelling of familielid
 - niet deelnemen aan de interventie
- secundaire uitkomstmaten:

- remissie (depressie): aan-/afwezigheid van diagnose van majeure depressie (volgens DSM of ICD; op basis van semigestructureerd interview)
- levenskwaliteit of psychologisch welbevinden
- angstsymptomen
- fysiek functioneren
- agitatie
- ongewenste effecten
- de uitkomstmeting gebeurde meteen na de interventie, op korte termijn (tot 3 maanden), middenlange termijn (3-6 maanden) en lange termijn (langer dan 6 maanden)
- subgroepanalyses (voor uitkomstmaat depressieve symptomen meteen na interventie) naargelang de ernst van de depressie bij aanvang, soort psychotherapie, soort controlegroep, cognitief functioneren en dementie, hulpverlener die de psychotherapie verleende, duur, intensiteit en frequentie van de behandeling
- 3 a priori sensitiviteitsanalyses voor bias, studie-uitval, ontbrekende gegevens en therapietrouw en 1 post-hoc sensitiviteitsanalyse waarbij men 3 studies excludeerde wegens het studiedesign.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - significante daling van depressieve symptomen met psychotherapie in vergelijking met controlegroep, zowel meteen na de interventie (SMD -1,04; 95% BI van -1,49 tot -0,58; N=18, n=644) als op korte (SMD -1,03; 95% BI van -1,49 tot -0,56; N=16, n=512) en middellange termijn (SMD -0,43; 95% BI van -0,81 tot -0,06; N=8, n=355); geen significant effect op lange termijn
 - significant meer personen die niet deelnamen aan de interventie meteen na randomisatie in vergelijking met de controlegroepen (OR 3,44; 95% BI van 1,19 tot 9,93; N=5, n=313); onvoldoende gegevens over opvolging op korte, middellange of lange termijn
 - zeer lage graad van evidentie voor alle resultaten
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - psychotherapie zorgde voor een significante remissie van majeure depressie (daling van 4,2%) in vergelijking met controlegroepen (toename van 50,0%) (verschil van 54,2% in remissie; N=1, n=82; zeer lage zekerheid van bewijs); dit effect bleef aanwezig op korte termijn (54,2%), middellange termijn (47,2%) en lange termijn (32,3%)
 - de levenskwaliteit was niet significant hoger met psychotherapie in vergelijking met controlegroepen meteen na de interventie (N=6, n=195) maar wel op korte termijn (SMD 0,51; 95% BI van 0,19 tot 0,82; N=5, n=170; zeer lage zekerheid van bewijs)
 - geen significante verschillen in angstsymptomen meteen na de interventie; onvoldoende gegevens over de verdere follow-up
 - zeer lage zekerheid van evidentie voor alle resultaten
 - onvoldoende data beschikbaar over fysiek functioneren, agitatie en ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

Deze systematische review suggereert dat cognitieve gedragstherapie, gedragstherapie en reminiscentietherapie depressieve symptomen kunnen verminderen in vergelijking met gebruikelijke zorg bij bewoners van langdurige residentiële zorgcentra, maar het bewijs is van zeer lage zekerheid. In vergelijking met controlegroepen kunnen psychologische therapieën op korte termijn ook de levenskwaliteit en het psychologische welbevinden van depressieve bewoners van langdurige residentiële zorginstellingen verbeteren, mogelijk zonder effect op de symptomen van angst bij deze bewoners. Het bewijs voor deze effecten is echter van zeer lage zekerheid, waardoor ons vertrouwen in de bevindingen beperkt blijft.

Financiering van de studie

Geen financiering vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

Drie auteurs zijn bezig met lopende studies die aan de inclusiecriteria van deze review voldoen; één auteur kreeg financiering voor een studie die niet aan de inclusiecriteria van deze review voldoet; één auteur is een Cochrane-redacteur; de andere auteurs melden geen belangenconflict.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De hier besproken systematische review met meta-analyse werd opgezet volgens de strikte criteria van de Cochrane Collaboration. Er werd een uitgebreide literatuurzoektocht gedaan in een brede waaier aan bronnen. De inclusiecriteria zijn duidelijk weergegeven, maar zijn wel vrij breed gedefinieerd. De mate van zekerheid van bewijs werd geëvalueerd aan de hand van GRADE. Hieruit bleek dat het niveau van zekerheid voor alle resultaten zeer laag was. Sommige resultaten waren gebaseerd op slechts een beperkt aantal studies. Risico van bias werd beoordeeld aan de hand van de Cochrane Risk of Bias 1 tool. Alle studies hadden op minstens één domein een onduidelijk risico van bias wegens het ontbreken van informatie. Het risico was vooral hoog op vlak van performance bias (N=17) en detectiebias (N=9) door gebrek aan blinding van deelnemers, personeel, wat voor dit type van interventies logisch lijkt. In plaats van zelfrapportage had men in sommige studies echter wel geblindeerde uitkomstbeoordelaars kunnen inschakelen om het risico van detectiebias te beperken. Daarnaast was er voor 10 studies een hoog risico van attrition bias door onvolledige resultaten. Er waren echter nog andere bronnen van bias aanwezig: onduidelijkheid over de correcte uitvoering van de behandeling, kleine steekproeven, kwaliteit van randomisatie, zelf ontwikkelde interventies door therapeut of onderzoeker. De auteurs vermelden in dit verband mogelijke belangenvermengingen aangezien auteurs vaak betrokken waren bij zowel het ontwikkelen van de interventie als de onderzoeksopzet. Op basis van de funnel plot waren er geen aanwijzingen van publicatiebias voor de primaire uitkomstmaat. Sensitiviteitsanalyses leverden over het algemeen vergelijkbare resultaten op. Bij de sensitiviteitsanalyse met alleen studies met een laag risico van bias voor concealment of allocation verdween het effect van psychotherapie op depressieve symptomen meteen na de interventie. Er was veel heterogeniteit op vlak van uitkomstmaten omdat het rapporteren van bepaalde primaire/secundaire uitkomstmaten geen inclusie criterium was. Depressieve symptomen en levenskwaliteit werden zowel via zelfrapportage als via rapportage door anderen gemeten. De auteurs gaven zelf aan dat ze voorkeur gaven aan beoordelingen door klinici of anderen, aangezien er twijfels zijn rond de betrouwbaarheid van zelfrapportage bij deze doelgroep. Daarnaast wordt therapietrouw gemeten aan de hand van de studie-uitval. Dit kan een vertekend beeld geven aangezien veel verschillende factoren kunnen bijdragen tot studie-uitval, die niet noodzakelijk te maken hebben met het al dan niet aanvaarden van de behandeling. Daarnaast kan men zich de vraag stellen wat 'aanvaarden van de therapie' betekent in de controlegroep. Studies die uitval rapporteerden maar waarbij men geen uitval zag, werden niet meegenomen in de berekening van deze uitkomstmaat. Aangezien de studies zonder verschil niet werden meegerekend zou het kunnen dat men de hogere uitval in de interventiegroepen overschat heeft. Ongewenste effecten werden niet gerapporteerd omdat hierover onvoldoende gegevens beschikbaar waren. Nochtans is deze informatie relevant voor de interpretatie van de studie-uitval.

Beoordeling van de resultaten

Deze studie toont positieve resultaten voor het gebruik van psychotherapie bij oudere personen in langdurige residentiële zorg. Men bestudeerde zowel majeure depressie, als subklinische depressieve symptomen en levenskwaliteit. De kwaliteit van het bewijs is echter zeer laag en de review heeft nog een aantal andere belangrijke tekortkomingen. Men includeerde slechts een beperkt aantal studies, waardoor er voor een aantal vooraf bepaalde uitkomstmaten, zoals angst, fysiek functioneren, agitatie en ongewenste effecten amper of geen resultaten beschikbaar zijn. Depressie en depressieve symptomen zijn echter de belangrijkste uitkomstmaten in deze context. De onderzoekers hebben geen oog voor de vergelijking met farmacotherapie. Aangezien antidepressiva in deze populatie vaak

worden voorgeschreven, kunnen we dit echter als een belangrijke vergelijking beschouwen die niet werd uitgevoerd. In sommige studies waren personen die antidepressiva gebruikten zelfs uitgesloten en slechts enkele auteurs rapporteerden het medicatiegebruik tijdens de follow-up. Daardoor kunnen we niet achterhalen hoeveel deelnemers al dan niet medicatie gebruikten.

Een belangrijke uitdaging van deze systematische review is de klinische heterogeniteit. Zo includeerden men in deze review een zeer heterogene verzameling van interventies op vlak van inhoud (soort therapie), formaat (individueel, in groep, combinatie of zelfhulp met begeleiding), therapieduur (1-5 sessies) en hulpverleners die de interventie uitvoerden. De subgroepanalyses konden echter geen verschil in effect aantonen naargelang wie de therapie uitvoerde (medewerker van de instelling of externe hulpverlener), de duur, het aantal sessies of de totale dosis therapie. Daarnaast is er ook een belangrijke heterogeniteit in bestudeerde settings. Bij langdurige residentiële zorg kon het zowel gaan om woonzorgcentra, begeleid wonen (bijvoorbeeld serviceflat), psychiatrische instellingen,... Ook de grootte van de instellingen, aantal betrokken hulpverleners, en type van aangeboden zorg, waren zeer verschillend. Dat maakt het moeilijk om de resultaten te extrapoleren. Daarbij aansluitend includeerde men studies die tussen 1976 tot 2020 zijn uitgevoerd. In deze tijdspanne kunnen er zich belangrijke wijzigingen in het zorglandschap en de zorginstellingen hebben voorgedaan, alsook wijzigingen op vlak van gebruikelijke zorg en vormen van psychotherapie. Ook de geïncludeerde populaties waren heterogeen. In sommige studies werden deelnemers pas geïncludeerd vanaf een bepaalde afkapwaarde voor depressieve symptomen, terwijl andere studies personen met een diagnose van een stemmingsstoornis uitsloten. Daarnaast excludeerden veel studies personen met hoge mate van cognitieve beperkingen/achteruitgang. Dementie en depressieve symptomen komen bovendien vaak samen voor bij oudere personen en vertonen aanzienlijke overlap in hun klinische presentatie. Dat maakt het opnieuw moeilijk om de resultaten te extrapoleren naar alle bewoners van langdurige residentiële zorgcentra. Subgroepanalyses toonden echter geen verschil in effect op basis van ernst van depressie en mate van cognitief functioneren bij aanvang. Subgroepanalyses toonden evenmin een verschil in effect op basis van type psychotherapie. Er werd wel een verschil gevonden op basis van type controlegroep. Zo was er een effect van psychotherapie zichtbaar ten opzichte van gebruikelijke zorg, maar niet ten opzichte van een aandachtcontrolegroep (SMD -0,30; 95% BI van -0,83 tot 0,23; N=6, n=208). Wanneer we dit laatste combineren met het feit dat het type psychotherapie geen rol speelde, zouden we kunnen stellen dat het contact met de hulpverlener voldoende is om een positief effect te bekomen, los van de specifieke behandeling. Om dit beter te kunnen beoordelen was het nuttiger geweest dat de resultaten waren uitgedrukt in termen van kans op succes (odds ratio) in plaats van gemiddeld verschil. Ten slotte moeten we benadrukken dat er slechts beperkte resultaten beschikbaar waren op middellange en lange termijn, wat wijst op de nood om meer studies met voldoende lange follow-up uit te voeren.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In het algemeen raden richtlijnen omtrent depressie een combinatie aan van niet-farmacologische therapieën zoals cognitieve gedragstherapie en beperkt voorschrijven van antidepressiva (21,22). Hierbij wordt echter zelden de leeftijd gespecificeerd, laat staan dat men aparte aanbevelingen geeft voor oudere personen in langdurige residentiële zorg. De richtlijn depressie van de Federatie Medisch Specialisten beveelt als eerste keuze psychotherapie voor oudere personen (>60 jaar) cognitieve gedragstherapie en life review therapie aan in de acute fase van depressie (23). In tweede instantie raden ze eveneens mindfulness, gedragsactivatie en probleemoplossende therapie aan. Ze geven aan dat de kwaliteit van bewijs voor deze behandelingen laag tot zeer laag is. Ook hier wordt geen onderscheid gemaakt op basis van al dan niet thuis wonen. De GGZ-Standaarden geven vergelijkbare aanbevelingen, namelijk cognitieve gedragstherapie, life review therapie en oplossingsgerichte therapie bij depressie. Ook hier raadt men aan om voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van psychofarmaca en de voorkeur van de patiënt en de mogelijke contra-indicaties in rekening te brengen (24).

Besluit van Minerva

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration met meta-analyse toont aan dat psychotherapie op korte en middellange termijn depressieve symptomen verlaagt bij oudere personen in langdurige residentiële zorg. De studie vertoont echter heel wat tekortkomingen, zoals een belangrijke klinische heterogeniteit in geïncludeerde interventies, controlegroepen en bestudeerde settings. Ook was het bewijs van zeer lage zekerheid. Op basis van de huidige review kunnen we dus niet veel meer besluiten dan dat er nood is aan meer correct uitgevoerde studies, alsook studies die de werkzaamheid van psychotherapie vergelijken met farmacotherapie.

Referenties zie website

Effect van het traditioneel Atlantisch dieet op gezondheid en leefmilieu

Referentie

Cambeses-Franco C, Gude F, Benitez-Estévez AJ, et al. Traditional Atlantic diet and its effect on health and the environment: a secondary analysis of the GALIAT cluster randomized clinical trial. *JAMA Open* 2024;7:e2354473. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.54473

Duiding

Paul De Cort, em. Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect na 6 maanden van een traditioneel Atlantisch dieet versus de gebruikelijke voeding op gezondheid en leefmilieu, gemeten aan de hand van de incidentie en de prevalentie van het metabool syndroom en het berekenen van de CO₂-emissie?

Achtergrond

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) wijst op het belang van het promoten van diëten die gezond zijn, een lage impact hebben op het milieu en tegelijkertijd sociaal-cultureel aanvaardbaar en economisch toegankelijk zijn voor iedereen (1). In Minerva kwam het belang van gezonde voeding, zoals van het mediterraan dieet, reeds meermaals aan bod (2-11). Het project *Sustainable Development Goals (SDG)* van de Verenigde Naties (12) vestigde de aandacht op de ecologische voetafdruk van voedingspatronen. In dat verband trok een wetenschappelijke publicatie over de gezondheid- en milieuvoordelen van een regionaal dieet, in dit geval van het traditioneel Atlantisch dieet, onze aandacht (13).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 3 500 volwassenen (tussen 18 en 85 jaar) inwoners van een plattelandsstadje in Galicië werden samen met hun gezin uitgenodigd voor deelname
- inclusiecriteria:
 - minstens 2 gezinsleden met een leeftijd tussen 3 en 85 jaar
 - Kaukasische afkomst en Spaanse etniciteit
- exclusiecriteria:
 - zwangerschap, gebruik van hypolipemiërende middelen, alcoholisme, dementie, ernstige cardiovasculaire ziekte, levensverwachting van minder dan 1 jaar
- uiteindelijke inclusie van 250 gezinnen met 720 personen (gemiddeld 2,3 (SD 0,8) per gezin); de gemiddelde leeftijd was 46,8 (SD 15,7) jaar en er waren 59,8% vrouwen.

Onderzoeksopzet

Pragmatische clustergerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) met twee studiearmen:

- interventiegroep (126 families, 287 personen):
 - volgen het traditioneel Atlantisch dieet (van Galicië en Portugal), bestaande uit minimaal bereide, lokale en verse seizoensvoedingsmiddelen zoals fruit, groenten, volle granen, bonen en olijfolie, alsook vis en zeevruchten, zetmeelrijke voedingsmiddelen, gedroogd fruit (vooral kastanjes), melk, kaas en een matige hoeveelheid vlees en wijn*
 - families woonden 3 sessies voedingseducatie (telkens 30 tot 40 minuten) bij in het lokale eerstelijnsgezondheidscentrum en werden bijkomend ondersteund met

kooklessen, geschreven informatie/recepten en kregen regelmatig een mand met traditionele Atlantische voedingsmiddelen

- controlegroep (124 families, 287 personen): aanhouden van de gebruikelijke eetgewoonten.

Uitkomstmeting

- incidentie en prevalentie van metabool syndroom (volgens de criteria van de National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATPIII) guidelines (14) waarbij men spreekt van een metabool syndroom als minstens 3 van de volgende 5 criteria aanwezig zijn: buikomtrek >102 cm bij mannen en >88 cm bij vrouwen; triglyceriden in serum ≥ 150 mg/dl (of gebruik van triglyceridenverlagende medicatie); HDL-cholesterol <40 mg/dl bij mannen en <50 mg/dl bij vrouwen; bloeddruk $\geq 130/85$ mmHg (of gebruik van antihypertensivum); nuchtere glycemie ≥ 110 mg/dl (of gebruik van antidiabeticum))
- voedselinname
- CO₂-voetafdruk, gekwantificeerd op basis van de Life Cycle Assessment (LCA) (15), waarbij men op basis van een literatuurstudie een inschatting maakt van de CO₂-uitstoot bij de productie, het transport en de verwerking van voedingsmiddelen in het dieet en ook rekening houdt met eventuele voedselverspilling
- bij aanvang en na 6 maanden werd door de huisarts (n=20) en de verpleegkundige (n=20) bij alle deelnemers informatie verzameld over voedselinname (voedingsdagboek geverifieerd door voedingsdeskundige), fysieke activiteit, medicatiegebruik en metabole parameters (buikomtrek, triglyceriden, HDL-cholesterol, bloeddruk en nuchtere glycemie)
- intention-to-treat analyse.

Resultaten

- alle personen in de interventie-arm volgden het dieet-educatie-programma
- statistisch significante reductie van de incidentie van metabool syndroom in de interventiegroep versus de controlegroep (OR 0,32 met 95% BI van 0,13 tot 0,79; $p < 0,01$) na 6 maanden
- in vergelijking met de controlegroep zag men in de interventiegroep een statistisch significante afname van het risico op een HDL-cholesterol <40 mg/dl (RR 0,79 met 95% BI van 0,64 tot 0,97; $p = 0,03$); voor de andere componenten van het metabool syndroom was er geen statistisch significant verschil
- geen statistisch significant verschil in afname van de prevalentie van metabool syndroom tussen beide studiegroepen na 6 maanden
- geen statistisch significante afname van de ecologische voetafdruk.

Besluit van de auteurs

Deze bevindingen leveren belangrijk bewijs op dat een familiaal gefocuste dieetinterventie met een traditioneel voedingspatroon versus gewone voeding de incidentie van metabool syndroom kan reduceren. Er is verder onderzoek nodig om de onderliggende mechanismen hiervan te begrijpen. Gezien de variatie in regionale cultuur en voeding moet ook de generaliseerbaarheid naar andere populaties verder bepaald worden.

Belangenvermenging van de auteurs

Geen belangenvermenging vermeld.

Financiering van de studie

Lokaal ontwikkelingsfonds voor Galicië, afhankelijk van het Spaanse ministerie van economie, industrie en concurrentievermogen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat hier om de secundaire analyse van een pragmatische clustergerandomiseerde RCT die het effect van een goed beschreven dieetinterventie in een eerstelijns populatie onderzocht op basis van objectieve metabole parameters. Enkele elementen kunnen echter tot een vertekening van de resultaten geleid hebben. Zo werden potentiële deelnemers samen met hun gezin uitgenodigd voor een informatiesessie, waarna ze zich kandidaat konden stellen voor deelname aan de studie. Het is te verwachten dat vooral ‘gezondheids- en milieubewuste’ geïnteresseerde en gemotiveerde gezinnen zich kandidaat stelden voor deze studie. Dat kan een selectiebias veroorzaken hebben. Bovendien nam de controlegroep deel aan dezelfde informatiesessie en was er globaal veel media-aandacht voor de studie. Het is dus mogelijk dat ook sommige gezinnen van de controlegroep hun voedingspatroon aanpasten in de richting van het Atlantisch dieet. Deze contaminatie heeft mogelijk geleid tot een verdunning van de resultaten. Bovendien had deze secundaire analyse waarschijnlijk te weinig power, waardoor men sommige verschillen niet kon aantonen, zoals het globaal afnemen van de prevalentie van het metabool syndroom in de interventiegroep versus de controlegroep, of het feit dat er geen statistisch significante afname in het risico van sommige componenten van het metabool syndroom kon worden aangetoond. In het protocol van de primaire studie is de steekproefgrootteberekening echter niet op deze uitkomstmaten gebaseerd maar wel op een reductie van de serumcholesterolconcentratie met 10 mg/dl in de interventie-versus de controlegroep. Het feit dat men in een per protocolanalyse, gecorrigeerd voor geslacht en leeftijd, (in tegenstelling tot de intention-to-treatanalyse) wel een statistisch significante daling zag van het risico van hypertensie in de interventiegroep (RR 0,86 met 95% BI van 0,74 tot 0,99, $p=0,04$) illustreert het tekort aan power voor de resultaten van deze secundaire analyse. Toch moeten we hierbij nog vermelden dat 231 van de 250 (=92,4%) deelnemers de studie vervulde. Ook het 3-daagse dieetdagboek werd bij het begin en op het einde van de studie ingevuld door 84% van de deelnemers in de interventie- en 82,9% in de controlegroep.

Bespreking van de resultaten

Het bekende gezondheidsvoordeel van het Middellandse dieet en het algemeen denken en handelen in de richting van duurzame ontwikkeling, vormen de drijfveren voor het wetenschappelijk onderzoek naar regionale traditionele eetpatronen (2-12). De huidige interventie ging trouwens niet alleen over voeding, maar ook over bijvoorbeeld samen eten, rustig aan tafel zitten, aanmoedigen tot een dagelijkse wandeling, zoveel mogelijk gebruik maken van lokale seizoensproducten en zo weinig mogelijk consumeren van eerder schadelijke industrieel bereide voedingsmiddelen (16,17). De resultaten zeggen dus niet alleen iets over een specifiek voedingspatroon, maar ook over een verandering van leefstijl. De voedingspatronen en leefstijl van de controlegroep worden echter niet gerapporteerd, waardoor het onduidelijk is welke component van de interventie nu het meeste invloed had op de resultaten. Ook is het niet duidelijk in hoeverre de gewoonten van de controlegroep aansluiten of verschillen met een Belgische populatie. Met deze leefstijlinterventie lijkt de incidentie van metabool syndroom af te nemen. Het gaat hier echter om een verzameling van intermediaire eindpunten en op langere termijn is het niet duidelijk in hoeverre deze correleren met het ontstaan van diabetes en cardiovasculaire gebeurtenissen. Met andere woorden, de klinische relevantie van het metabool syndroom blijft dus nog onduidelijk (18,19). De duur van de follow-up was trouwens te kort om een verschil in klinisch relevante uitkomstmaten aan te tonen.

De ecologische footprint in de interventiegroep is kleiner dan in de controlegroep maar het resultaat bereikt de drempel voor statistische significantie niet. Ook dit kan worden toegeschreven aan een gebrek aan power (*zie hoger*). De auteurs schatten dat men met 2 000 deelnemers een verschil had kunnen aantonen met een significantieniveau van $p<0,05$. Tevens moet opgemerkt dat de gebruikte methode voor het berekenen van de ecologische voetafdruk hiaten vertoont zoals het niet betrekken van de energie gebruikt in de huishoudens voor de bereiding van de gerechten en het gebrek aan cijfermateriaal over voedselverspilling. Bovendien is de extrapolatie van de impact op het milieu moeilijk omdat veel voedingsmiddelen van het Atlantisch dieet bij ons lokaal niet beschikbaar zijn. Anderzijds beschikken ook wij lokaal en in korte keten over heel wat voedingsmiddelen die wel

vergelijkbaar zijn. In onze zee en rivieren zit ook vis, onze landbouw teelt ook fruit, groenten en granen, varkens en runderen... waardoor we heel wat industrieel bereid voedsel kunnen vermijden. Misschien moeten we dan ook streven naar een gezond Belgisch dieet, de voedingsdriehoek invullen met onze producten, ‘dagelijkse kost’ maar dan gezond en lekker en met een zo laag mogelijke ecologische voetafdruk. Tot slot zijn er nog andere argumenten aan te halen die de extrapolatie van de resultaten bemoeilijken: de interventiegroep werd zeer intensief begeleid en de deelnemers ontvingen zelfs driewekelijks gratis lokale traditionele voedingsmiddelen; de onderzoekers focusten zich op de eventuele veranderingen in eetgewoonten van etnisch Spaanse gezinnen, wat impliceert dat we de resultaten niet zomaar kunnen extrapoleren naar alleenwonenden en andere bevolkingsgroepen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Ebpracticienet verwijst de zorgverlener met een vraag over ‘gezonde voeding’ naar de richtlijn ‘Globaal cardiovasculair risicobeheer’ die vermeldt dat de voedingsdriehoek als voedingsvoorlichtingsmodel gebruikt kan worden (niveau van bewijskracht 3) (20). Merk op dat dit instrument behalve het geven van voedingstips ook aanspoort om voedselverspilling te vermijden, een Sustainable Development Goal (SDG) van de Verenigde Naties (12)! De eindconclusie van de Voedingsaanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad luidt: “Een voedingspatroon dat rijk is aan volkorengraanproducten, fruit, groenten, peulvruchten en noten maar laag aan toegevoegde suikers, rood vlees en gesuikerde frisdranken en aangepast aan de smaak en de voorkeuren van het individu zal de meeste kans hebben om een duurzaam gezondheidseffect te bekomen en de mogelijkheid bieden om een onderdeel te worden van de levensstijl van de populatie” (*einde citaat*) (21).

Besluit van Minerva

De secundaire analyse van deze pragmatische clustergerandomiseerde RCT toont aan dat een lokaal verankerd traditioneel eetpatroon dat focust op seizoensgebonden plantaardige voedingsmiddelen en vis, en daarnaast ook aandacht heeft voor andere leefstijlfactoren (zoals samen rustig eten, voldoende bewegen) (in casu het Atlantisch dieet), leidt tot een daling van de incidentie van metabool syndroom in vergelijking met een gebruikelijk eetpatroon. Er kon echter geen statistisch significante winst op vlak van bepaalde componenten van het metabool syndroom en evenmin op vlak van de ecologische voetafdruk aangetoond worden, mogelijk als gevolg van een tekort aan power. Bovendien is momenteel niet duidelijk in hoeverre we de resultaten naar een andere populatie en regio kunnen extrapoleren.

(*) Verschillen met het Mediterraan dieet zijn het matig gebruik van rood vlees en varkensvlees, aardappelen (niet gebruikt in het mediterrane dieet) en meer zeevruchten; er wordt ook meer nadruk gelegd op lokale producten met een kleinere ecologische voetafdruk, die volgens traditionele kooktechnieken worden bereid (gestoomd, gekookt, geroosterd, gestoofd, gegrild of gebakken en zo weinig mogelijk gefrituurd); de nadruk ligt voorts ook op een intensere culinaire beleving in familieverband.

Referenties zie website

Invloed van voeding en tijdstip van inname op absorptie van ijzersupplementen

Referentie

von Siebenthal HK, Moretti D, Zimmermann MB, Stoffel NU. Effect of dietary factors and time of day on iron absorption from oral iron supplements in iron deficient women. *Am J Hematol* 2023;98:1356-63. DOI: 10.1002/ajh.26987

Duiding

Gert Laekeman, em. Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

In welke mate wordt de absorptie van orale ijzersupplementen beïnvloed door het tijdstip van inname en door een gelijktijdige inname van koffie, 80 of 500 mg vitamine C of een ontbijt met koffie, lichtbruin brood, yoghurt en fruitsap?

Achtergrond

De opname van ijzer uit supplementen is onvoorspelbaar. Uit een bespreking van twee open-label gerandomiseerde gecontroleerde studies bleek dat bij vrouwen met matig ijzertekort één dagdosis ijzersupplement om de 2 dagen beter wordt opgenomen dan een dagelijkse inname van 2 dagdosissen (1,2). Sommige substanties in voedsel, zoals fytinezuur (vooral in graanproducten waarin de volledige korrel is verwerkt) en antioxidanten (in thee en koffie), hebben een negatieve invloed op de absorptie van ijzer, terwijl andere, zoals ascorbinezuur, de opname van ijzer bevorderen (3,4). Het is echter onduidelijk in hoeverre we deze bevindingen mogen doortrekken naar ijzersupplementen met hogere hoeveelheden ijzer. Evenmin is onderzocht op welk moment van de dag ijzersupplementen best worden ingenomen om een optimale absorptie te bekomen. Een recente cross-over RCT onderzocht de invloed van voedingsmiddelen en het tijdstip van inname op de absorptie van ijzersupplementen (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van 122 vrouwen uit verschillende universiteiten in Zurich
- inclusiecriteria: vrouwen tussen 18 en 45 jaar oud, niet-anemisch (hemoglobine (Hb) >12 g/dl), met ijzertekort (ferritineserumconcentratie ≤ 30 $\mu\text{g/l}$), zonder systemische inflammatie (C-reactief proteïne (CRP)-serumconcentratie <5 mg/l), een BMI van 18,5 tot 26,5 kg/m² en een lichaamsgewicht <70 kg
- exclusiecriteria: ernstige chronische aandoeningen, zwangerschap of borstvoeding, roken, inname van vitaminen en mineralen 2 weken voor de start en tijdens de studie, bloedtransfusie, bloeddonatie of significant bloedverlies in de afgelopen 4 maanden
- uiteindelijke inclusie van 35 vrouwen met een mediane leeftijd van 28 (IQR 24-33) jaar, een gemiddeld lichaamsgewicht van 56,7 (SD 8,2) kg; een mediane BMI van 20,3 (IQR 19,1-23,2) kg/m², een mediaan Hb van 12,9 (IQR 12,5-13,9) g/dl, een mediaan ferritine van 19,4 (IQR 12,6-25,8) $\mu\text{g/l}$ en een mediaan CRP van 0,54 (IQR 0,23-1,60) mg/l.

Onderzoeksopzet

Open-label gecontroleerde gerandomiseerde cross-over studie

- de deelnemers namen op dag 1,3 en 5 (eerste studieperiode) en op dag 22, 24 en 26 (tweede studieperiode) een tablet in met 100 mg ijzer (Fe) fumarate, samen met 200 ml water
- de onderzoekers creëerden 6 verschillende omstandigheden van inname:
 - 's morgens nuchter, alleen met water (referentie)
 - 's morgens nuchter, samen met 80 mg vitamine C

- 's morgens nuchter, samen met 500 mg vitamine C
- 's morgens nuchter, samen met koffie
- 's morgens nuchter, samen met ontbijt bestaande uit koffie, bruin brood, boter, honing, yoghurt en sinaasappelsap (ongeveer 90 mg vitamine C)
- in de namiddag na 4u vasten, alleen met water
- elke deelnemer werd op basis van een computergegeeneerde lijst toegewezen aan een bepaalde volgorde van deze omstandigheden
- de referentie werd telkens op de eerste dag van een studieperiode gegeven (dus ofwel op dag 1 ofwel op dag 22); de namiddaginname werd dan gegeven op de laatste dag van de andere studieperiode (dus ofwel op dag 5 ofwel op dag 26)
- voor elke studieperiode voegde men aan het toegediende ijzersupplement 3 mg ⁵⁷Fe, ⁵⁴Fe of ⁵⁸Fe fumaraat toe, waardoor het mogelijk werd om de absorptie van ijzer met nuchtere bloedafnames op dag 22 en 43 te linken aan een bepaalde inname
- na elke inname moesten patiënten gedurende drie uur nuchter blijven; ze mochten wel 500 ml water drinken tussen 1 uur en 3 uur na de inname.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: fractionele absorptie van ijzer in de erythrocyten en totale absorptie van ijzer
- secundaire uitkomstmaten: ferritineserumconcentratie, Hb, oplosbare transferrinereceptoren, serumijzer, totale ijzerbindingscapaciteit, hepcidineserumconcentratie en inflammatoire markers zoals CRP en alfazuurglycoproteïne (AGP).

Resultaten

- 34 van de 35 vrouwen voltooiden de studie; er waren 204 absorptiewaarden beschikbaar
- primaire uitkomstmaten:
 - vergeleken met de referentie ('s morgens nuchter met water alleen) was de fractionele absorptie van ijzer hoger wanneer het ijzersupplement samen ingenomen werd met 80 mg en met 500 mg vitamine C (respectievelijk mediaan 20,6% (IQR 12,3-25,5) versus mediaan 26,7% (IQR 19,1-32,6) en mediaan 30,5% (IQR 24,9-49,5); p<0,001 voor beide vergelijkingen); er was geen verschil in fractionele absorptie van ijzer tussen gelijktijdige inname van 80 mg versus 500 mg vitamine C (p=0,226)
 - vergeleken met de referentie ('s morgens nuchter met water alleen) was de fractionele absorptie van ijzer lager wanneer het ijzersupplement samen ingenomen werd met koffie alleen en met ontbijt (respectievelijk mediaan 20,6% (IQR 12,3-25,5) versus mediaan 9,5% (IQR 6,2-16,3) en mediaan 6,9% (IQR 4,1-13,0); respectievelijk p=0,001 en p<0,001); fractionele absorptie van ijzer was lager wanneer gelijktijdig ingenomen met ontbijt in plaats van met koffie alleen (p<0,001)
 - vergeleken met de referentie ('s morgens nuchter met water alleen) was de fractionele absorptie van ijzer lager wanneer in de namiddag ingenomen (respectievelijk mediaan 20,6% (IQR 12,3-25,5) versus mediaan 12,9% (IQR 9,9-21,6); p=0,059)
- secundaire uitkomstmaten:
 - in de namiddag (bloedafname op dag 5 en 26) waren ferritineserumconcentratie (p<0,001), hepcidineserumconcentratie (p<0,001), totale ijzerbindingscapaciteit (p=0,049) hoger en waren serumijzer (p=0,001), CRP (p=0,043) en transferrinesaturatie (p<0,001) lager dan in de ochtend (bloedafname op dag 1); geen significante verschillen op vlak van Hb en oplosbare transferrinereceptoren.

Besluit van de auteurs

Om de effectiviteit van ijzersupplementen te vergroten zouden ze 's morgens los van maaltijden of koffie en samen met vitamine C-rijke voeding of dranken ingenomen moeten worden. Vergeleken met de inname van 100 mg ijzer 's morgens samen met koffie of ontbijt, leidt het samen innemen met alleen

sinaasappelsap tot een viervoudige toename van de ijzerabsorptie en ongeveer 20 mg meer opname van ijzer per ingenomen dosis.

Financiering van de studie

Laboratory of Human Nutrition, ETH Zurich, Switzerland

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten vermeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De onderzoeksvraag leent er zich uitstekend toe om een cross-overstudie uit te voeren (6). Omdat men minder rekening moet houden met de variatie tussen deelnemers kon men de studiepopulatie beperken. Voor de steekproefberekening baseerde men zich op een eerdere studie bij vrouwen met overgewicht of obesitas waarbij een verschil van 25% in fractionele absorptie van ijzer werd vastgesteld naargelang vitamine C (dubbel zoveel als ijzer) al dan niet ingenomen werd (7). Voor een power van 80% en een significantieniveau van 0,05 berekende men dat er 26 deelnemers nodig waren. Rekening houdend met een uitval van 20% en onvoorziene omstandigheden verhoogde men dit aantal tot 35 deelnemers. Er vielen echter veel minder deelnemers uit dan verwacht. De studie had dus voldoende power om een verschil in ijzerabsorptie aan te tonen wanneer ijzersupplementen al dan niet samen met vitamine C ingenomen worden. Voor de andere vergelijkingen is het daarentegen niet duidelijk of de studie voldoende power had.

De interventie wordt nauwgezet beschreven. We krijgen een gedetailleerd beeld van welke voedingsmiddelen en dranken wanneer ingenomen mogen worden ten opzichte van de inname van de ijzertabletten. Ook voor de bloedafnames werd een duidelijk protocol afgesproken. Door het gebruik van isotopen kon men het verband tussen de verschillende omstandigheden van inname en de fractionele absorptie van ijzer ondubbelzinnig bepalen. Om de twee studieperiodes van elkaar te scheiden gebruikten de onderzoekers een washoutperiode van 17 dagen. Het is niet duidelijk in hoeverre een carry-over-effect hierdoor vermeden werd. Ten slotte worden niet alle resultaten, vooral voor de secundaire uitkomstmaten, gerapporteerd.

Beoordeling van de resultaten

Het gaat in deze studie alleen over vrouwelijke deelnemers, met optimaal lichaamsgewicht, zonder anemie maar met een laag ijzergehalte. Extrapolatie naar de algemene populatie is daarom niet makkelijk. Bovendien wordt als ijzerpreparaat ijzerfumaraat gebruikt, een vorm die in België niet beschikbaar is. Ogenschoonlijk namen de deelnemers geen geneesmiddelen die kunnen interfereren met de opname van ijzer. De resultaten zelf zijn niet zo verrassend. Het is al langer bekend dat vitamine C de opname van ijzer verhoogt via de omzetting van Fe^{++} naar Fe^{+++} en het verminderen van chelaatvorming (8,9). Dat de opname met een hoge dosis vitamine C (500 mg) niet significant hoger is dan met een lage dosis (80 mg) wijst erop dat we met ongeveer 250 ml sinaasappelsap (90 mg) hetzelfde effect zullen bekomen. Met de dosis van 500 mg vitamine C zien we wel een breed betrouwbaarheidsinterval, wat erop kan wijzen dat sommige personen toch profijt kunnen hebben bij deze hoge dosis. Dat vraagt om verder onderzoek in verschillende populaties. Een daling van de absorptie met 54% door koffie is vergelijkbaar met het negatieve effect van polyfenolen die men met ijzer combineerde in versterkende combinaties. Wat geldt voor koffie, geldt bijgevolg ook voor groene of zwarte thee (10,11). Ongewenste effecten worden niet gerapporteerd. Uit andere bronnen weten we dat patiënten die ijzersupplementen nuchter innemen, vaak klagen over gastro-intestinale stoornissen zoals maaglast, diarree en obstipatie (12). Kiezen voor een combinatie met voedsel zou hieraan ten dele kunnen verhelpen, maar gaat dan weer gepaard met een verminderde absorptie van ijzer, wat deze studie heeft aangetoond. De studie suggereert ook dat ijzer beter geabsorbeerd wordt 's morgens dan 's middags. Dat correleert met de hogere hepcidineserumconcentratie die men

gemeten heeft in de namiddag. Hoe hoger de hepcidineserumconcentratie, hoe minder ijzer immers uit de voeding geabsorbeerd wordt.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Voor de orale toediening van ijzer wordt ascorbinezuur vaak toegevoegd om de resorptie van het ijzer te verbeteren. Het klinisch belang hiervan is echter onduidelijk (12). De resorptie van ijzer verbetert wanneer het wordt ingenomen 1 uur voor of 2 uur na de maaltijd. Toedienen tijdens de maaltijd vermindert de gastro-intestinale stoornissen, maar vermindert ook de resorptie (12).

Besluit van Minerva

Deze open-label gecontroleerde gerandomiseerde cross-over studie bij vrouwen met ijzertekort maar zonder anemie toont aan dat de opname van ijzer uit een ijzersupplement (100 mg elementair ijzer onder de vorm van fumarate) optimaal is wanneer 's morgens nuchter ingenomen zonder gebruik van koffie of een standaard ontbijt. Nuchtere inname zowel met 80 mg als met 500 mg vitamine C kan de absorptie van ijzer verhogen.

Referenties

1. Laekeman G. Hoe optimaal ijzertabletten innemen? *Minerva Duiding* 17/12/2018.
2. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2017;4:e524-e533. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30182-5
3. Hurrell R. How to ensure adequate iron absorption from iron-fortified food. *Nutr Rev* 2002;60:S7-S15. DOI: 10.1301/002966402320285137
4. Lynch S, Pfeiffer CM, Georgieff MK, et al. Biomarkers of nutrition for development (BOND)—iron review. *J Nutr* 2018;148(suppl 1):1001S-1067S. DOI: 10.1093/jn/nxx036
5. von Siebenthal HK, Moretti D, Zimmermann MB, Stoffel NU. Effect of dietary factors and time of day on iron absorption from oral iron supplements in iron deficient women. *Am J Hematol* 2023;98:1356-63. DOI: 10.1002/ajh.26987
6. Lemiengre M. Cross-over studies: wanneer toepassen? *Minerva* 2013;12(6):77.
7. Cepeda-Lopez AC, Melse-Boonstra A, Zimmermann MB, Herter-Aeberli I. In overweight and obese women, dietary iron absorption is reduced and the enhancement of iron absorption by ascorbic acid is one-half that in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1389-97. DOI: 10.3945/ajcn.114.099218
8. Lynch R, Cook JD. Interaction of vitamin C and iron. *Ann NY Acad Sci* 1980;355:32-44. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1980.tb21325.x
9. Teucher B, Olivares M, Cori H. Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids. *Int J Vitam Nutr Res* 2004;74:403-19. DOI: 10.1024/0300-9831.74.6.403
10. Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br J Nutr* 1999;81:289-95. DOI: 10.1017/S0007114599000537
11. Thankachan P, Walczyk T, Muthayya S, et al. Iron absorption in young Indian women: the interaction of iron status with the influence of tea and ascorbic acid. *Am J Clin Nutr* 2008;87:881-6. DOI: 10.1093/ajcn/87.4.881
12. IJzer. Orale preparaten. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI september 2024.