

# Fractuurpreventie: vitamine D met of zonder calcium?

- **Klinische vraag** Wat is de werkzaamheid van vitamine D-supplementen met of zonder calcium in vergelijking met placebo of met een niet-medicamenteuze interventie bij ouderen op het vlak van preventie van verschillende fractuurtypes?
- **Achtergrond** Vitamine D-deficiëntie komt vaak voor bij ouderen en vooral bij ouderen in een instelling. Deze populatie heeft het grootste valrisico en een hoger risico van fracturen. Voor de preventie van fracturen worden vitamine D-supplementen toegediend, met of zonder calcium. De werkzaamheid van deze behandeling is reeds herhaaldelijk onderzocht en de resultaten waren soms tegenstrijdig. De hier besproken meta-analyse kan een meerwaarde bieden omdat ze gebaseerd is op individuele patiëntgegevens. De auteurs onderzochten de werkzaamheid van vitamine D en calcium al of niet in associatie, de toegediende doses en het type fractuur (alle fracturen, heupfracturen, klinische wervelfracturen) in functie van de patiëntkenmerken (leeftijd, geslacht, hormonale substitutietherapie, gebruik van bisfosfonaten).

## Duiding

P. Chevalier

## Referentie

The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:b5463.

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse van individuele patiëntgegevens

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (januari 1966 tot juli 2008)
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: individueel gerandomiseerde of **clustergerandomiseerde** studies met minstens één studie-arm met vitamine D en minstens één studie-arm zonder vitamine D, evaluatie van fracturen (heup, klinische wervelfracturen, andere) en inclusie van minstens 1 000 patiënten
- elf studies beantwoordden aan de inclusiecriteria, de auteurs van zeven studies waren bereid om de individuele patiëntgegevens te bezorgen: vijf versus placebo (n van 1 144 tot 36 282), één versus het geven van een informatiebrochure (n=3 314) en één versus een interventie op het vlak van veiligheid thuis en algemene gezondheid (n=9 605).

### Bestudeerde populatie

- 68 517 deelnemers, gemiddelde leeftijd 69,9 jaar (van 62,4 tot 84,7 jaar op basis van de studiepublicaties en gespreid van 47 tot 107 jaar op basis van de individuele patiëntgegevens), 14,7% mannen.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: fractuur
- secundaire uitkomstmaten: heupfractuur, klinische wervelfractuur
- **logistische regressie-analyse** voor leeftijd, geslacht, hormonale substitutietherapie, gebruik van bisfosfonaten, voorgeschiedenis van heup-, wervel- of andere fractuur op volwassen leeftijd
- analyse in functie van de dosis vitamine D (10 of 20 µg per dag), de toedieningsvorm (oraal, I.M. (één studie, toediening

van 300.000 I.E. per 12 maanden)), gelijktijdige toediening van calcium

- evaluatie tot maximum 36 maanden voor de meta-analyse (mediane studieduur van 22,5 tot 85 maanden).

## Resultaten

- Vitamine D (D<sub>2</sub> of D<sub>3</sub>) met calcium
  - alle fracturen: **HR** van 0,92 (95% BI van 0,86 tot 0,99; p=0,025), **NNT** van 213 over drie jaar (111 bij zeventig-plussers)
  - heupfractuur: alle doses vitamine D samen: HR van 0,84 (95% BI van 0,70 tot 1,01; p=0,07); 10 µg vitamine D (400 I.E.): HR van 0,74 (95% BI van 0,60 tot 0,91; p=0,005); NNT van 82 over drie jaar indien voorgeschiedenis van fractuur.
- Vitamine D (D<sub>2</sub> of D<sub>3</sub>) in monotherapie
  - 10 of 20 µg: geen significant effect
  - geen interactie tussen therapeutische respons en voorgeschiedenis van fractuur, leeftijd, geslacht en hormonale substitutietherapie.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze analyse van individuele patiëntgegevens aantoont dat vitamine D in monotherapie aan een dosis van 10 of 20 µg, niet effectief is voor de preventie van fracturen. De associatie van calcium en vitamine D daarentegen vermindert het aantal heupfracturen, het totale aantal fracturen en mogelijk ook het aantal wervelfracturen, ongeacht leeftijd, geslacht of voorgeschiedenis van fracturen.

**Financiering:** WHI-programma gefinancierd door het National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health (V.S.); de UK Medical Research Council en de Scottish Government Health Directorates financierden één auteur.

**Belangenconflicten:** talrijke auteurs ontvingen verscheidene vergoedingen van verschillende farmaceutische firma's.

1. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148:197-213.
2. Michiels B. Welke geneesmiddelen kiezen voor de preventie van osteoporotische fracturen? *Minerva* 2008;7(6):82-3.
3. Sea B, Wells C, Cranney A, et al; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:552-9.

4. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
5. Tang BM, Eslick CD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
6. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.

## Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze meta-analyse van individuele patiëntgegevens is zeer goed: zoektocht in verschillende databanken over een uitgebreide periode, strenge selectiecriteria voor de studies, intention to treat analyse en logistische regressie-analyse, sensitiviteitsanalyse met exclusie van sommige studies, evaluatie van de interacties en effectmeting in functie van de dosis vitamine D waarbij men aannam dat 20 µg ergocalciferol (D<sub>2</sub>) equivalent was aan 10 µg colecalciferol (D<sub>3</sub>). De auteurs vermelden echter niet hoe ze de methodologische kwaliteit van de studies evalueerden en of de gegevensextractie door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar gebeurde. Van vier studies konden ze de individuele gegevens niet verkrijgen, waardoor de gegevens onvolledig zijn. Ze onderzochten het effect van verschillende patiëntkenmerken op de resultaten, maar hielden hierbij geen rekening met de mate van kwetsbaarheid van de ouderen of met hun leefomstandigheden (opname in een instelling), wat zeer leerzaam zou geweest zijn.

## Resultaten in perspectief

Minerva publiceerde reeds veel besprekingen van studies over de preventie van fracturen, waarbij de preventie van osteoporotische fracturen vaak de belangrijkste focus was.

In een eerste systematisch literatuuroverzicht vergeleken MacLean et al. het effect van alle behandelingen ter preventie van fracturen bij osteoporose<sup>1</sup>. De publicatie had belangrijke methodologische beperkingen. Als preventie van fracturen bij vrouwen met osteoporose en een hoog fractuurrisico, was alleen een behandeling met alendronaat of risedronaat (in associatie met calcium en vitamine D) versus placebo goed onderbouwd met een gunstige baten-risicobalans<sup>2</sup>.

Andere literatuuroverzichten spitsten zich meer toe op het effect van vitamine D en/of calcium<sup>3-7</sup>. In de commentaren op deze verschillende studies besloten we enerzijds dat dagelijks toedienen van een vitamine D-supplement in de vorm van colecalciferol (in de meeste studies samen met calcium) bij al of niet geïnstitutionaliseerde oudere vrouwen effectief is ter preventie van een primaire heupfractuur of een niet-vertebrale fractuur<sup>8</sup>. Anderzijds besloten we dat calcium  $\geq 1200$  mg/dag voor 50-plussers (meestal vrouwen) nuttig kan zijn voor de preventie van osteoporotische fracturen, zonder een bijkomend voordeel van de associatie met vitamine D (800 I.E. per dag)<sup>9</sup>. Bischoff-Ferrari et al. publiceerden in 2009 een meta-analyse van 12 RCT's met als conclusie: een dagelijks inname van vitamine D >400 I.E. is effectief voor de preventie van niet-vertebrale fracturen<sup>10</sup>. Deze auteurs classificeerden de WHI-studie (de grootste studie met 36282 vrouwen, 400 I.E. vitamine D plus 1000 mg

calcium) echter bij de studies met een hoge dosis vitamine D (765 I.E.), door de supplementaire inname van de deelnemers buiten het studieprotocol in rekening te brengen. De auteurs van de hier besproken meta-analyse brachten de WHI-studie onder in de groep met een lage dosis vitamine D. Bovenstaande resultaten zijn enigszins complex omdat de onderzoeksvragen in de studies niet altijd dezelfde waren. De resultaten van de hier besproken meta-analyse van individuele patiëntgegevens daarentegen geeft ons meer gedetailleerde informatie.

De auteurs stellen vast dat verschillende factoren het globale fractuurrisico verhogen (leeftijd, heupfractuur in de voorgeschiedenis, gebruik van bisfosfonaten) of verlagen (mannelijk geslacht, gebruik van hormonale substitutietherapie). Deze factoren hebben echter geen invloed op de therapeutische respons op vitamine D. De auteurs stellen een duidelijk voordeel vast van de associatie van vitamine D (10 µg/400 I.E. per dag) met calcium. Ze geven echter geen betrouwbaarheidsinterval voor hun NNT. Deze onnauwkeurigheid laat niet toe om de klinische relevantie van het resultaat goed in te schatten. Vitamine D alleen heeft geen preventief effect op fracturen. Het is verwonderlijk dat een dagelijkse dosis van 10 µg vitamine D wel en een dosis van 20 µg niet effectief is, in het bijzonder voor de preventie van heupfracturen bij patiënten met antecedenten van een fractuur (NNT van 82). In de placebogroep van de studies met 20 µg vitamine D was het fractuurrisico evenwel drie maal groter. Toediening van vitamine D via intramusculaire weg had geen significant effect. Dagelijkse inname via orale weg leverde het meeste voordeel op. Er was slechts één studie geïncludeerd met een intramusculaire, niet-dagelijkse toediening. De auteurs wijzen er op dat we geen gegevens hebben over het nut van intermitterende toediening of van hoge doses vitamine D zonder calcium.

## Voor de praktijk

Ongeacht leeftijd, geslacht, al of niet antecedenten van een fractuur en al of niet gebruik van hormonale substitutietherapie bij de vrouw, is bij ouderen een dagelijkse inname van vitamine D via orale weg samen met calcium effectief voor de preventie van elke fractuur en van heupfracturen. Een dosis van 400 I.E. vitamine D per dag aan lijkt voldoende. De resultaten van een andere meta-analyse wijzen op het nut van een dosis van 700 tot 1000 I.E. per dag voor de preventie van vallen bij ouderen<sup>11</sup>. Voor de preventie van fracturen is deze dosis nog onvoldoende geëvalueerd. In de hier besproken studies gebruikte men een dosis calciumsupplement van 1 gram per dag, in een andere meta-analyse beveelt men een dagelijkse dosis aan van minstens 1200 mg per dag<sup>5</sup>.

## ● Besluit Minerva

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit en gebaseerd op individuele patiëntgegevens, toont aan dat het nuttig is om dagelijks vitamine D en calcium toe te dienen aan ouderen voor de preventie van fracturen, in het bijzonder van heupfracturen.

7. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2.
8. Chevalier P. De rol van vitamine D in fractuurpreventie. *Minerva* 2006;5(2):26-8.
9. Chevalier P. Calciumsupplementen ter preventie van fracturen. *Minerva* 2007;6(9):146-7.

10. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;23:551-61.
11. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.