

Geneesmiddelenbrief

Formul R info

Uitgave van vzw Farmaka asbl
Jaargang 17 • nr 3 • september 2010

Afgiftekantoor Gent X
P 408505
verschijnt 4 x per jaar (februari, mei, september, november)

Vitamines en mineralen

Voorwoord

Het gebruik van vitaminesupplementen is wijdverbreid. Een toenemend gamma klachten en moeilijk te verklaren fysieke en psychische verschijnselen worden met vitaminegebrek in verband gebracht. Het lijkt dan ook logisch hiervoor vitaminepreparaten toe te dienen. Daarnaast worden aan diverse vitamines preventieve effecten op ernstige aandoeningen (kanker, cardiovasculaire aandoeningen, ...) toegeschreven. Ook dit wordt vaak als argument voor het gebruik van vitaminesupplementen aangewend. Tot slot wordt vaak geredeneerd vanuit de overtuiging dat indien vitamines geen baat hebben ze zeker niet schaden. Naast de klassieke indicaties ijzergebreksanemie en osteoporose worden ook mineralen (zoals magnesium en selenium) in toenemende mate voorgesteld in preventie of behandeling van bepaalde aandoeningen.

In vele gevallen is het onduidelijk welke evidentie het gebruik van vitamine- en mineralensupplementen ondersteunt. De redactie doet in deze Geneesmiddelenbrief een ernstige poging om via degelijk literatuuronderzoek klaarheid in deze materie te scheppen.

Er bleek een ontstellend gebrek aan betrouwbaar en consistent onderzoek. Vaak bestaat er al geen eensgezindheid over wanneer er al dan niet sprake is van een specifiek vitaminetekort, laat staan over de eventuele gevolgen en noodzaak tot behandeling ervan, zodat we in veel gevallen geen duidelijke uitspraak konden doen over nut of nutteloosheid van het gebruik van één of ander vitaminesupplement. Wel bleek dat vitaminepreparaten niet steeds zo onschuldig zijn en in sommige gevallen kwaad kunnen aanrichten zonder veel voordeel mee te brengen.

Het blijft verbazingwekkend dat het gebruik van deze middelen door heel wat professionelen in de gezondheidszorg nog frequent aangemoedigd wordt, zonder stil te staan bij het werkelijke nut en de veiligheid ervan. Ook de kosten kunnen flink oplopen, weliswaar niet voor de gemeenschap, maar wel voor de individuele gebruiker, want vitaminepreparaten zijn niet goedkoop en worden doorgaans langdurig toegediend. Vooral de kwetsbare ouderen, die de redactie steeds als doelgroep voor ogen houdt, kunnen hiervan dan het 'slachtoffer' zijn.

De redactie hoopt dat deze kritische kijk verhelderend zal werken en wenst u veel leesgenot.

Inleiding

Ernstige vitaminedeficiënties komen zelden voor in onze streken behalve bij sommige risicogroepen (bv. alcoholisten). Subtielere tekorten worden voor sommige vitamines (vitamine B6, foliumzuur, vitamine B12 en vitamine D) vaak aangetroffen bij ouderen maar wegens het gebrek aan standaardisatie van testen en consensus over grenswaarden zijn er geen eenduidige prevalentiecijfers. Bovendien zijn de gezondheidsrisico's van deze tekorten niet goed gekend. De laatste jaren zijn er veel gerandomiseerde studies verschenen die de mogelijke rol van vitamines in de preventie en behandeling van chronische aandoeningen bestuderen zoals cardiovasculaire aandoeningen, kanker, dementie en leeftijdsgebonden maculadegeneratie. We gaan in deze Geneesmiddelenbrief na in welke indicaties supplementen van vitamines en mineralen nuttig zijn bij een oudere populatie. Een selectief gebruik is belangrijk, vermits er ook talrijke ongewenste effecten zijn.

In het gedeelte over vitamines bespreken we eerst van elke vitamine afzonderlijk in welke voedingsproducten men het kan terugvinden, welke de aanbevolen dagelijkse inname is en wat de mogelijke gevolgen zijn van tekorten. Daarna wordt samengevat voor welke indicaties suppletie onderzocht werd en wat de resultaten hiervan zijn. Tenslotte is er aandacht voor ongewenste effecten bij inname van vitaminesupplementen en wat de gevolgen kunnen zijn van overdosering. In een tweede deel worden de verschillende aandoeningen waarvoor onderzoek bestaat naar het effect van vitaminesuppletie uitgebreid besproken.

1. Vitamines

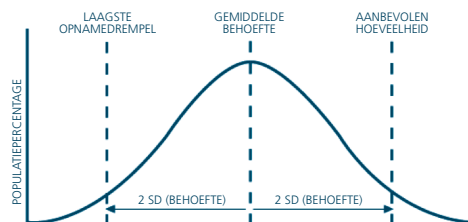
1.1. Bespreking per vitamine

Overzicht: Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheden bij 60-plussers¹

Vit A	600 µg (uitgedrukt in retinolequivalenten [RE]: 1µg retinol= 1RE; 1 internationale eenheid [IE] = 0,3µg retinol; 1µg β-caroteen [provitamine van vitamine A]= 0,167 RE)
Vit D	15 µg of 600 IE (1 µg= 40 IE)
Vit E	15 mg (in α-tocoferolequivalenten [TE]; vroeger gebruikte IE: 1,49 IE = 1 mg α-TE)
Vit K	50-70 µg
Vit B1 (thiamine)	1,1 mg
Vit B2 (riboflavine)	♂ : 1,6 mg ♀ : 1,3 mg
Vit B3 (nicotinamide)	16 mg (uitgedrukt in niacine-equivalenten)
Vit B5 (pantotheenzuur)	5-12 mg
Vit B6 (pyridoxine)	♂ : 2,0 mg ♀ : 1,8 mg
Vit B8 (biotine)	30-70 µg
Vit B11 of B9 (foliumzuur)	200 µg (uitgedrukt in voedingsfolaat met een disponibiliteit van 50% in vergelijking met die van foliumzuur)
Vit B12	1,4 µg
Vit C (ascorbinezuur)	110 mg

Bij het bepalen van de Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheid (ADH) wordt er van uitgegaan dat de individuele behoeften zich voor de meeste nutriënten verdelen volgens een Gauss-achtige curve. De bepaling van de aanbevelingen bestaat erin één enkele waarde te kiezen die twee standaard afwijkingen hoger ligt dan de gemiddelde behoefte. De aanbevolen dagelijkse inname dekt zo de behoeften van bijna alle leden van de groep (> 97,5%). In tegenstelling tot wat dikwijls is verondersteld, is de ADH geen minimum wenselijk niveau maar een waarde hoger dan de individuele behoefte voor het grootste deel van de bevolking¹. Gegevens over de gemiddelde behoefte zijn echter in vele gevallen niet beschikbaar^{2,3}.

Fig. 1: Bepaling van de Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheid (ADH)



Figuur overgenomen uit: Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België. Herziening 2009. www.health.fgov.be/HGR_CSS1

1.1.1. Vitamine A

Vitamine A is in de vorm van retinol aanwezig in producten van dierlijke oorsprong (zoals in lever van jonge dieren, visleveroliën zoals levertraan, eigeel, volle melk, zuivelproducten en boter) en als provitamine A (bv. β-caroteen) in producten van plantaardige oorsprong (groene bladgroenten, rode en gele groenten en gele en oranje vruchten)¹. Een gevarieerde voeding verzekert een voldoende inname van vitamine A⁴. Vitamine A deficiëntie is zeldzaam in onze streken en leidt o.a. tot nachtblindheid⁵. Het wordt enkel aangetroffen bij ernstige malabsorptie. Supplementen worden aangeraden bij patiënten met cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie zoals mucoviscidose⁶.

In de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft β-caroteen (in combinatie met vitamine C, E en zink) mogelijk een plaats⁷. In de preventie van cardiovasculaire aandoeningen⁸⁻¹⁰ en kanker¹⁰⁻¹⁴ is er geen gunstig effect aangetoond. Bij rokers werd zelfs een verhoogde incidentie van longkanker vastgesteld na suppletie met β-caroteen^{15,16}, dus supplementen zijn in deze groep zeker te mijden.

Een meta-analyse vond een verhoogde mortaliteit met vitamine A en β-caroteen in hoge doses¹⁷. Verder werd in observationele studies jarenlange inname (via voeding of supplementen) van relatief lage dosissen (1500 µg retinolequivalenten) vitamine A geassocieerd met osteoporose en heupfracturen^{1,18}. Vanaf 7500 tot 15000 µg per dag kan chronische intoxicatie optreden met o.a. leverbeschadiging en neurologische verschijnselen. Acute vitamine A-intoxicatie met hersenoedeem treedt bij volwassenen op na inname van meer dan 300000 µg^{1,5}. Met provitamine A (bv. β-caroteen) in hoge doses blijkt er geen probleem van toxiciteit te bestaan¹⁹.

Vitamine A heeft geen plaats in de preventie van cardiovasculaire mortaliteit en kanker. Mogelijks is er wel een plaats voor vitamine A (onder de vorm van β -caroteen) in de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Vitamine A supplementen zijn te mijden bij rokers. Hoge dosissen vitamine A zijn niet zonder gevaar.

1.1.2. Vitamine D

Strikt genomen is vitamine D geen vitamine, gezien het in onze contreien van april tot oktober gevormd wordt in de huid onder invloed van zonlicht. Het wordt aanbevolen om tussen april en oktober dagelijks minstens een kwartier overdag buiten te zijn. Het blootstellen van ten minste hoofd en handen zou al voldoende zijn, maar het kortdurend blootstellen van grotere delen van het lichaam zoals armen en benen levert een grotere productie op. In de rest van het jaar is de hoeveelheid vitamine D in het lichaam afhankelijk van de in de zomer opgebouwde reserves en de inname uit de voeding (vette vis en eierdooiers)^{1,20}. Het serumgehalte aan 25-hydroxyvitamine D (of calcidiol) wordt als eerste keuze marker beschouwd om de vitamine D-status te bepalen¹. Ernstig vitamine D-tekort (<25 nmol/l of 10 ng/ml) leidt bij volwassenen tot osteomalacie²¹. Milder vitamine D-tekort kan via secundaire hyperparathyreoidie ook verlies van botmassa veroorzaken, wat waarschijnlijk een rol speelt bij osteoporose. Het verband tussen vitamine D-deficiëntie en fractuurrisico is evenwel niet eenduidig²⁰. Hoewel er geen consensus is over het optimale vitamine D-gehalte wordt in recente bronnen 50 nmol/l (20 ng/ml) voorgesteld als minimum streefwaarde voor vrouwen vanaf 50 jaar en mannen vanaf 70 jaar. Dit cijfer is gebaseerd op RCT's die een lager risico op fracturen vonden met de combinatie van vitamine D en calcium (zie verder) en waar in de interventiegroep het minimumgehalte aan calcidiol na substitutie ongeveer 50 nmol/ml bedroeg. Volgens deze definitie (< 50 nmol/l) zou vitamine D-tekort in Europa en de USA voorkomen bij 40 tot 100% van niet-geinstitutionaliseerde ouderen, in Nederland zou het over 50% gaan. Cohortonderzoeken daarentegen geven geen eenduidig beeld van het minimale serum calcidiolgehalte dat nodig is om het fractuurrisico te verlagen^{20,22}. Belangrijke risicogroepen zijn geinstitutionaliseerde ouderen, hoogbejaarden in het algemeen, personen met een donkere huidskleur en gesluierde vrouwen. Andere oorzaken van deficiëntie zijn o.a. chronisch nierlijden, een uiterst deficiënt dieet en vetmalabsorptie^{20,23}.

Wegens het gebrek aan een gestandaardiseerde test en internationale consensus over het optimale gehalte, is het momenteel niet mogelijk om aanbevelingen te geven i.v.m. screening²¹. Ook op de vraag wie er supplementen moet krijgen is er voorlopig geen duidelijk antwoord. De Nederlandse Gezondheidsraad doet verregaande aanbevelingen i.v.m. substitutie, nl. 400 IE dagelijks bij alle vrouwen ouder dan 50 jaar²⁰. Hoewel vitamine D-deficiëntie vaak voorkomt, is de link met fracturen niet eenduidig en is een gunstig effect van substitutie op de incidentie van heupfracturen enkel duidelijk aangetoond bij geinstitutionaliseerde ouderen, bij wie dagelijkse supplementen van 800 IE worden aanbevolen²⁴.

Wat betreft andere belangrijke eindpunten zoals cardiovasculaire aandoeningen, kanker en mortaliteit is er onvoldoende bewijs voor een klinisch relevant effect van vitamine D^{21,25,26}.

Er wordt geadviseerd om geen dosis hoger dan 2000 IE vitamine D per dag in te nemen. Waarschijnlijk ligt de dosis waarbij toxiciteit optreedt hoger, maar deze dosis is niet goed gekend²⁰. Vitamine D-intoxicatie wordt gekenmerkt door neerslag van calciumfosfaat in de nier (nierstenen en nefrocalcinose, hetgeen kan leiden tot nierinsufficiëntie), in de ooglenzen (cataract), in bloedvatwanden, longen, pancreas en huid. Een verhoogde bloedcalciumspiegel kan misselijkheid, braken, obstipatie, polydipsie, polyurie en verlaging van het bewustzijn veroorzaken⁵. Langdurige blootstelling aan ultraviolette straling veroorzaakt geen vitamine D vergiftiging, omdat in dat geval pre-vitamine D3 wordt omgezet in steroïden zonder vitamine D activiteit²⁰.

Het verband tussen milde vitamine D-tekorten en fractuurrisico is onduidelijk. Enkel bij geinstitutionaliseerde ouderen is een gunstig effect aangetoond van vitamine D-suppletie in voldoende hoge dosis op de incidentie van fracturen. Vitamine D-suppletie heeft geen bewezen effect op de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen of kanker en op mortaliteit.

1.1.3. Vitamine E

Vitamine E is overvloedig in een normaal dieet aanwezig (o.a. plantaardige oliën, granen, groenten en fruit), zodat een deficiëntie doorgaans niet voorkomt⁵. Supplementen van vitamine E worden wel aangeraden bij patiënten met cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie zoals mucoviscidose⁶.

In de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft vitamine E (in combinatie met vitamine C, β -caroteen en zink) mogelijk een plaats⁷. Wat betreft de preventie van cardiovasculaire aandoeningen^{8-10,27-29} en kanker^{10,13-15,27,29-31} is er geen gunstig effect aangetoond. Evenmin is er bewijs voor een effect op de cognitieve functie³²⁻³⁵. Twee RCT's vinden geen preventief effect tegen respiratoire infecties^{36,37}.

Een meta-analyse vond een verhoogde mortaliteit met vitamine E in hoge doses¹⁷. Uit de HOPE studie blijkt vitamine E-suppletie gepaard te gaan met een gestegen risico van hartfalen bij patiënten met diabetes of vasculaire ziekte²⁹. Vermoedelijk versterkt vitamine E in hoge doses het effect van vitamine K-antagonisten⁶.

Er is geen evidentie voor een gunstig effect van vitamine E-supplementen op de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen, kanker of cognitieve achteruitgang. Mogelijks is er wel een plaats voor vitamine E in de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Voorzichtigheid met vitamine E-supplementen is aangewezen bij personen met cardiovasculaire aandoeningen of diabetes, wegens een mogelijk verhoogd risico op hartfalen.

1.1.4. Vitamine K

Vitamine K is ruim aanwezig in een normale voeding (vooral kool, spinazie en soja) en via bacteriële synthese in het colon¹. Hypovitaminose K door onvoldoende inname is zeldzaam. Langdurig gebruik van breed spectrum antibiotica kan leiden tot verminderde productie van vitamine K door de darmflora. De resorptie van vitamine K is gestoord in bepaalde ziekte toestanden zoals galwegenobstructie⁶. Deficiëntie wordt gekenmerkt door hemorragische diathese⁵.

Voor een effect van vitamine K-supplementen in de preventie van osteoporotische fracturen is er onvoldoende bewijs³⁸. Vitamine K wordt gebruikt als antidotum bij overdosering van coumarinederivaten. Na toediening van hoge doses vitamine K wordt het effect van de vitamine K-antagonisten dagenlang tegengegaan, en zal men daarom soms tijdelijk heparine moeten toedienen⁶.

De enige indicatie voor toediening van vitamine K is overdosering van coumarinederivaten.

1.1.5. Vitamine B1 (thiamine)

De belangrijkste voedingsbronnen zijn vlees, gevogelte, vis, volle granen en rauwe groenten¹. In de westerse wereld worden deficiënties vooral gezien bij chronisch alcoholisme samen met voortdurende onvolwaardige voeding of bij langdurige totale parenterale voeding. Bij alcoholisme kunnen verschillende vitaminedeficiënties optreden, waarvan thiaminedeficiëntie de belangrijkste is³⁹. Wernicke-Korsakoff syndroom is de best gekende neurologische complicatie van thiaminedeficiëntie en refereert naar twee syndromen. Wernicke encefalopathie is een acuut neurologisch syndroom (gekenmerkt door nystagmus, ataxie en amnestisch syndroom) dat reversibel is indien onmiddellijk behandeld met parenteraal thiamine in hoge dosis (500 mg per dag gedurende 3 tot 5 dagen). Zonder snelle, adequate behandeling kan dit resulteren in irreversibele hersenschade met belangrijke geheugenstoornissen, gekend als het Korsakoff syndroom⁴⁰⁻⁴².

Bij ernstige vormen van chronisch alcoholisme raden richtlijnen aan om perorale thiamine supplementen toe te dienen. Een richtlijn uit de UK beveelt een onderhoudsdosis aan van 50 mg per dag^{39,43}. Bij alcoholontwenning kan thiaminedeficiëntie leiden tot kleine bloedingen in de hersenen met irreversibele schade. Daarom wordt door het NHG aanbevolen om bij vermindering of bij beëindiging van alcoholgebruik en een insufficiënt dieet 1 tot 2 maal daags een tablet vitamine B1 van 100 mg te geven. Als de patiënt weer een gezond voedingspatroon volgt, kan de dosis in de loop van een maand worden afgebouwd³⁹. Perifere neuropathie komt vaak voor bij alcoholici. Hiervoor wordt o.a. behandeling met orale thiamine supplementen voorgesteld, naast verbeterde voeding en stoppen met drinken⁴⁴. Hiervoor is echter weinig bewijs⁴⁵. Er zijn geen aanwijzingen voor een invloed van thiaminetekorten op het ontstaan van chronische ziekten².

Er wordt geen enkele toxiciteit toegeschreven aan thiamine behalve een erg klein risico van anafylaxie bij parenterale toediening^{1,42}.

Thiaminedeficiëntie is de belangrijkste vitaminedeficiëntie bij alcoholici. Suppletie wordt aangeraden bij ernstige alcoholafhankelijkheid. Snelle toediening van hoge doses thiamine is noodzakelijk bij het optreden van Wernicke-encefalopathie.

1.1.6. Vitamine B2 (riboflavine)

Riboflavine is ruim aanwezig in de voeding, o.a. in vlees, vis, eieren, melk, groenten en gist⁴⁶. Zuivelproducten dragen bij voor ongeveer 40% van de inname¹. Bij riboflavinedeficiëntie (die zeldzaam is) treden keelpijn, stomatitis en in ernstiger gevallen ook glossitis en cheilosis (rode pijnlijke lippen) op.

Vitamine B2 wordt soms voorgeschreven voor spierkrampen, maar voor deze indicatie is de werkzaamheid niet aangetoond. Ernstig alcoholmisbruik kan vitamine B2-deficiëntie veroorzaken⁵. In een Chinees onderzoek had het gedurende meer dan vijf jaar innemen van riboflavine en nicotinamide geen effect op de totale sterfte of de sterfte ten gevolge van kanker.

Er zijn geen toxische effecten bekend².

1.1.7. Vitamine B3 (nicotinamide)

Nicotinamide is ruim aanwezig in de voeding, o.a. in vlees, gist, granen, groenten en zaden⁴⁶. Deficiëntie veroorzaakt pellagra ("drie d's": dermatitis, diarree, dementie), wat zeer zeldzaam is. Meestal ziet men dit bij alcoholici die zich slecht voeden of ten gevolge van de combinatie van ondervoeding met resorptiestoornissen in de darm. Dit gaat meestal ook gepaard met een vitamine B2-deficiëntie⁵.

Er zijn geen aanwijzingen voor een invloed op het ontstaan van chronische ziekten en er is geen toxiciteit bekend².

1.1.8. Vitamine B5 (pantotheenzuur)

Omdat dit vitamine wijd verbreid in de voeding voorkomt (o.a. in eierdooier, broccoli, melk, vlees, aardappelen, granen), zijn deficiënties uiterst zeldzaam^{5,46}. Er zijn evenmin aanwijzingen voor een invloed op het ontstaan van chronische ziekten².

1.1.9. Vitamine B6 (pyridoxine)

Vitamine B6 wordt aangetroffen in talrijke voedingsbronnen (o.a. vlees, granen, groenten en noten)⁴⁶. Vitamine B6-deficiëntie komt veel frequenter voor dan deficiëntie van riboflavine en nicotinamide. Ernstig alcoholmisbruik samen met chronische onvolwaardige voeding kan pyridoxinedeficiëntie veroorzaken. Men schat dat 20-30% van alle alcoholici een zekere mate van pyridoxinedeficiëntie heeft. Deficiëntie komt ook voor bij chronische isoniazidetoediening. De symptomen zijn o.a. anemie, dermatitis, stomatitis, glossitis, perifere neuropathie en convulsies^{5,19}. Bij ouderen worden vaak relatief lage vitamine B6 waarden aangetroffen, maar het is onduidelijk of dezelfde biochemische parameters kunnen worden gehanteerd als voor jongvolwassenen. Er zijn ook geen aanwijzingen voor klinisch relevante gevolgen van deze tekorten⁴⁷.

Er is geen bewijs voor een gunstig effect op cognitie⁴⁸, cardiovasculaire preventie^{49,50} en kankerpreventie^{51,52}. Mogelijk is er (in combinatie met foliumzuur en vitamine B12) een beperkte plaats in de preventie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie⁵³. Het overdoseren van vitamine B6 kan toxisch zijn en neuropathie uitlokken⁵. Hoeveelheden van 1000 mg per dag of meer zijn zeker schadelijk, maar ook bij gebruik van 100 tot 300 mg per dag is neuropathie gemeld⁵⁴.

Er is geen evidentie voor een gunstig effect van vitamine B6 op cognitie en op de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker. Mogelijks is er wel een plaats voor vitamine B6 in de preventie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Het overdoseren van vitamine B6 kan neuropathie uitlokken.

1.1.10. Vitamine B8 (biotine of vitamine H)

Biotine is ruim aanwezig in de voeding (o.a. in gist, bonen, linzen, noten, brood, zuivelproducten, vlees, vis, groenten en fruit) waardoor deficiëntie uiterst zelden voorkomt. Symptomen hiervan zijn o.a. anorexia, misselijkheid, braken, glossitis, droge schilferige dermatitis, bleekheid, mentale depressie en haaruitval^{1,5}.

Er zijn geen aanwijzingen voor een invloed op het ontstaan van chronische ziekten en er is evenmin toxiciteit bekend².

1.1.11. Foliumzuur (Vitamine B11 of B9)

Foliumzuur bevindt zich in zowel plantaardige als dierlijke voedingsmiddelen (vooral in lever, asperges, spinazie, volkoren producten en peulvruchten). Doordat er van een foliumzuurvoorraad in het lichaam nauwelijks sprake is, kan bij onvoldoende opname of toegenomen verbruik snel foliumzuurdeficiëntie ontstaan. De meest gebruikte onderste referentiewaarde voor serumfolaat is 3 µg/l. Het folaat in de rode bloedcel (RBC) (meest gebruikte onderste referentiewaarde 180 µg/l) is theoretisch een betere test dan serumwaarden om de foliumzuurvoorraad te meten omdat RBC-folaat constant blijft gedurende de levensduur van de RBC en niet beïnvloed wordt door een recent dieet en medicatie. Vergeleken met serumfolaat wordt RBC-folaat meer beïnvloed door de vitamine-B12-status en is de bepaling onnauwkeuriger door de gebruikte analysemethoden. Om deze redenen wordt in de Amerikaanse literatuur de voorkeur gegeven aan de serumfolaatbepaling⁵⁵. Gezien de afwezigheid van een "gouden standaard", is de diagnostische waarde van deze testen niet goed gekend⁵⁶.

Foliumzuurdeficiëntie wordt meestal veroorzaakt door een eenzijdige voeding, alcoholisme of geneesmiddelen zoals methotrexaat, pyrimethamine, trimethoprim en fenytoïne. Het klinisch beeld wordt voornamelijk gevormd door macrocytaire anemie. Omdat rode bloedcellen ongeveer 4 maanden in de bloedcirculatie blijven, kan het maanden duren voordat mensen met een foliumzuurtekort macrocytaire anemie ontwikkelen⁵⁷.

Behandeling met foliumzuur mag in principe pas worden ingesteld indien vitamine B12-deficiëntie is uitgesloten, aangezien dan wel de anemie genormaliseerd wordt maar niet de neurologische afwijkingen t.g.v. vitamine B12-deficiëntie^{5,6}. Dit is echter enkel waargenomen in patiënten met ernstig vitamine B12-gebrek als gevolg van een pernicious anemie (auto-immuunaandoening), waarbij er nagenoeg geen vitamine B12 wordt geabsorbeerd en de vitamine B12-deficiëntie meestal veel ernstiger

is dan bij andere ouderen, veganisten en macrobioten⁵⁷. Onder ouderen varieert het percentage met een onvoldoende foliumzuurstatus van 2 tot 23 procent, waarbij ouderen die niet zelfstandig wonen of verzwakt zijn het grootste risico lopen op een onvoldoende foliumzuurstatus. Het is echter moeilijk percentages te vergelijken o.a. omdat grenswaarden variëren. Bovendien is het onduidelijk wat de klinische gevolgen hiervan zijn⁵⁷.

Sommige richtlijnen raden aan om foliumzuur te bepalen bij ouderen met delier of dementie⁵⁸⁻⁶⁰, hoewel hier geen evidence voor is. In één studie werd een positief effect van foliumzuursupplementen gezien op het cognitief functioneren bij ouderen zonder dementie met hyperhomocysteinemie en normaal vitamine B12. De klinische relevantie van dit effect is waarschijnlijk niet groot en bovendien gaat het om een erg geselecteerde populatie⁶¹. Foliumzuur heeft geen plaats in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen^{49,50,62} of kanker^{52,62-65}. Sommige studies melden zelfs een verhoogd risico van kanker^{66,67}. Mogelijk is er (in combinatie met vitamine B6 en B12) een beperkte plaats in de preventie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie⁵³. Foliumzuur als supplement wordt over het algemeen goed verdragen. Gastro-intestinale symptomen en allergische reacties komen zelden voor. Er zijn enkele gevallen van verlaagde serumconcentratie van fenytoïne bij foliumzuursupplementen, wat convulsies kan veroorzaken^{19,68}.

Foliumzuurdeficiëntie leidt tot macrocytaire anemie. Een behandeling met foliumzuur wordt pas ingesteld nadat een (ernstige) vitamine B12-deficiëntie uitgesloten werd. Er is zeer weinig evidentie voor de suppletie van foliumzuur bij ouderen met delier of verminderde cognitieve functies. Foliumzuur heeft geen plaats in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker, maar mogelijks wel in de preventie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie.

1.1.12. Vitamine B12

Vitamine B12 komt uitsluitend voor in voedingsmiddelen van dierlijke herkomst zoals vlees, vis, schaal- en schelpdieren, eieren en zuivelproducten¹. De lever bevat grote hoeveelheden vitamine B12, toereikend voor de behoefte van 2 jaar of langer. Een vitamine B12-deficiëntie als gevolg van deficiënte voeding is zeer ongewoon en komt als regel slechts zelden voor na een gedurende jaren volgehouden streng vegetarisch dieet. Vitamine B12 deficiëntie wordt meestal veroorzaakt door malabsorptie⁵. Bij ouderen is eiwitgebonden vitamine B12-malabsorptie de belangrijkste oorzaak (60-70%) en in mindere mate de klassieke pernicieuze anemie (15-20%), een autoimmuunaandoening waarbij antistoffen gevormd worden tegen intrinsic factor en / of tegen de pariëtale cellen van de maag waardoor absorptie verhinderd wordt. Eiwitgebonden vitamine B12-malabsorptie zou voornamelijk geassocieerd zijn aan mildere, asymptomatische vormen van vitamine B12-deficiëntie⁶⁹. Bij deze aandoening kan door maagzuurgebrek vitamine B12 niet meer loskomen van voedingseiwit. De belangrijkste factoren die hiertoe bijdragen zijn atrofische gastritis (al dan niet in aanwezigheid van *Helicobacter pylori* infectie) en chronisch gebruik van antacida en metformine^{70,71}. De differentieel diagnose met pernicieuze anemie gebeurt in principe met de Schillingtest die negatief is bij eiwitgebonden vitamine-B12 malabsorptie. Deze test is vrij omslachtig voor de patiënt en wordt niet meer uitgevoerd in België. Prevalentiecijfers voor vitamine B12-deficiëntie bij ouderen variëren van 5 tot 40%, maar wegens het gebruik van verschillende meetmethodes en grenswaarden zijn deze cijfers weinig zeggend.

Ernstige vitamine B12-deficiëntie manifesteert zich door hematologische (macrocytaire anemie) en neurologische stoornissen. Deze laatste kunnen zich zowel voordoen ter hoogte van de perifere zenuwen (paresthesieën), het ruggenmerg (ataxie) als de hersenen (cognitieve stoornissen). Sommige auteurs leggen ook een verband met neuropsychiatrische stoornissen zoals delier en depressie^{59,72}. De meeste patiënten echter met een lage vitamine B12 serumconcentratie zijn waarschijnlijk asymptomatisch. Het klinisch belang van asymptomatische vitamine B12-deficiëntie is niet duidelijk^{56,69,70,73}.

Bij klassieke hematologische en neurologische symptomen is vitamine B12-bepaling en adequate behandeling aangewezen. Bij patiënten met neuropsychiatrische stoornissen zoals dementie, delier en depressie is dit niet duidelijk. Vitamine B12-deficiëntie is een uiterst zeldzame (1/10000 gevallen van dementie), maar reversibele oorzaak van dementie. Sommige richtlijnen adviseren om vitamine B12 te bepalen bij dementie^{58,59,74}, maar vitamine B12-deficiëntie wordt zeer vaak aangetroffen bij patiënten met dementie en de weinige studies die bestaan tonen geen effect van vitamine B12-supplementen bij dementie⁷⁴. Wat betreft bejaarden met delier raden sommige richtlijnen aan vitamine B12 en foliumzuur te bepalen, hoewel hiervoor geen bewijs is uit studies^{60,75}. Over het nut van eventuele screening en behandeling bij depressie onder bejaarden is weinig literatuur terug te vinden.

Wat betreft biochemisch vastgestelde, asymptomatische vitamine B12-deficiëntie zijn de klinische gevolgen niet bekend en is er evenmin bewijs voor een eventueel preventief effect van suppletie op cardiovasculaire morbiditeit^{49,50,62}, dementie⁷⁴ en kanker^{52,62}. In één studie was er een verhoogd risico van kanker met de combinatie van vitamine B12 en foliumzuur⁶⁷. Mogelijk is er (in combinatie met vitamine B6 en foliumzuur) een beperkte plaats in de preventie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie⁵³. Indien behandeling noodzakelijk is, wordt vitamine B12 klassiek intramusculair gegeven. Vermits 1% van een perorale dosis vitamine B12, onafhankelijk van de toegediende dosis, wordt opgenomen door passieve diffusie, zonder aanwezigheid van intrinsic factor, is substitutie ook peroraal mogelijk^{71,76}. Een Cochrane review suggereert dat perorale vitamine B12 in voldoende hoge dosis even werkzaam is als een parenterale behandeling, maar het gaat slechts om twee kleine studies met methodologische beperkingen. Gezien intramusculaire toediening pijnlijk kan zijn bij magere patiënten en gevaarlijk kan zijn bij geanticoaguleerde patiënten, is perorale toediening een interessant alternatief en bovendien potentieel goedkoper, vermits het een bezoek van / aan een gezondheidswerker onnodig maakt⁷⁷. In theorie zijn hoge doses enkel noodzakelijk bij pernicieuze

anemie, omdat enkel daar intrinsic factor afwezig is⁷¹. Deze differentiaal diagnose wordt meestal echter niet gemaakt (zie hoger). Gezien de individuele absorptievariabiliteit, het geringe prijsverschil en de afwezige toxiciteit worden meestal aan alle patiënten met vitamine B12-tekorten hoge dosissen (bv. 1 mg) gegeven^{71,76}.

Tot op heden werd, zelfs bij langdurige orale of parenterale toediening van hoge dosissen van deze vitamine, geen enkele toxiciteit beschreven, behalve zeldzaam anafylactische reacties bij parenterale toediening^{1,6,78}.

Bij bejaarden is vitamine B12-deficiëntie meestal het gevolg van eiwitgebonden vitamine B12-malabsorptie en vaak mild en asymptomatisch. Ernstige deficiënties leiden tot hematologische en neurologische afwijkingen, waarvoor suppletie zeker noodzakelijk is. Het nut van suppletie bij personen met neuropsychiatrische symptomen en milde deficiëntie is onduidelijk. Bij asymptomatische vitamine B12-deficiëntie is er geen evidentie voor een preventief effect van suppletie op cardiovasculaire morbiditeit, cognitief functioneren en kankerincidentie, maar mogelijks wel voor leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Vitamine B12 wordt klassiek intramusculair gegeven, maar kan ook in hoge dosissen peroraal toegediend worden.

1.1.13. Vitamine C (ascorbinezuur)

Vitamine C komt o.a. voor in citrusvruchten, tomaten, aardappelen, broccoli, spinazie. Vitamine C-deficiëntie veroorzaakt in zijn ernstigste vorm het ziektebeeld scheurbuik met als klinische tekenen vorming van oedemen en bloedingen, o.a. in de mond. Hoewel het complete syndroom van scheurbuik tegenwoordig uiterst zeldzaam is, worden latente hypovitaminose C of lichte deficiëntieverschijnselen (petechieën en verlengde bloedingstijd door capillaire fragiliteit) toch nog gezien bij o.a. alcoholici^{1,5,46}.

Versillende studies tonen geen preventief effect van vitamine C wat betreft cardiovasculaire aandoeningen, mortaliteit en kanker^{9,10,13,14,17,28,31}. In de algemene populatie heeft vitamine C geen preventief effect op het ontstaan van verkoudheden, hoewel in preventieve studies de duur en ernst van verkoudheden wel afneemt. In een specifieke populatie van mensen die korte periodes van zware fysieke inspanning doorstaan (bv. marathonlopers) heeft vitamine C wel een preventief effect op het ontstaan van verkoudheden. Er is geen therapeutisch effect vastgesteld⁷⁹. Voor een effect van vitamine C bij pneumonie is er onvoldoende studiemateriaal van goede kwaliteit. Een aantal studies die meestal niet gerandomiseerd zijn en in zeer specifieke populaties (bv. soldaten) vonden wel een therapeutisch en profylactisch effect⁸⁰.

Vitamine C wordt over het algemeen goed verdragen. Hoge doses kunnen o.a. diarree en een verhoogd risico van oxalaatstenen veroorzaken. Vanwege het effect op het ijzermetabolisme (driewaardig ijzer wordt omgezet in het beter opneembaar tweewaardig ijzer) is grote voorzichtigheid geboden bij ziekten met ijzeroverload zoals hemochromatose, polycythemie en leukemie^{5,19}. De gevolgen op lange termijn van een te hoge inname zijn niet gekend¹.

Vitamine C heeft geen preventief effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en kanker. In de algemene populatie wordt eveneens geen preventief effect op de incidentie van verkoudheden en pneumonieën vastgesteld.

1.1.14. Multivitaminen-supplementen

Het is moeilijk om iets te zeggen over het nut van multivitaminen-supplementen omdat de samenstelling varieert. Gezien in gerandomiseerde studies met monovitaminen-supplementen zelden relevante resultaten gevonden worden, valt dit ook niet te verwachten van combinaties. Verschillende studies vinden geen preventief effect op infecties en kanker⁸¹⁻⁸³.

Gezien de potentieel ernstige ongewenste effecten van sommige vitaminen en het gebrek aan bewijs voor een effect, zijn deze supplementen dan ook tegenaangewezen.

1.2. Effect van vitaminen bij specifieke aandoeningen / eindpunten

1.2.1. Cardiovasculaire aandoeningen

Aangezien oxidatie van LDL-cholesterol een rol speelt in het ontstaan van atherosclerose is de mogelijkheid van een preventief effect van **antioxidanten** zoals vitamine C, E en β -caroteen intensief onderzocht in RCT's, evenwel zonder veel resultaat. In verschillende studies met grote patiëntenaantallen wordt geen overtuigend effect gevonden in primaire noch secundaire cardiovasculaire preventie. Met β -caroteen was er zelfs een lichte stijging van de mortaliteit (globaal en cardiovasculair)^{8-10,27-29}. De HOPE studie toont een verhoogd risico van hartfalen na behandeling met vitamine E bij patiënten met diabetes en vasculaire ziekte²⁹.

Hoge homocysteïnespiegels worden in observationele studies in verband gebracht met een verhoogd cardiovasculair risico. Toediening van **foliumzuur, vitamine B6 en/of vitamine B12** verlaagt de homocysteïnespiegels. De prevalentie van hyperhomocysteinemie wordt geschat op 5% in de algemene bevolking en op 13 à 47% bij patiënten met symptomatische athero-

sclerose. De oorzaken van hyperhomocysteinemie zijn hoofdzakelijk genetische defecten, nierlijden en tekort aan foliumzuur, vitamine B6 en vitamine B12⁸⁴. Een Cochrane meta-analyse van 8 RCT's met in totaal 24210 patiënten toont echter geen werkzaamheid van een homocysteïneverlagende behandeling met vitamine B6, vitamine B12 of foliumzuur⁴⁹, wat verder bevestigd wordt in nog recentere studies^{50,62}.

Voor een effect van **vitamine D** (al of niet in combinatie met calcium) in cardiovasculaire preventie is onvoldoende bewijs^{21,25,26}.

Zowel voor antioxidanten (β -caroteen, vitamine C, vitamine E) als voor homocysteïneverlagende behandeling (vitamine B6, vitamine B12, foliumzuur) is er geen evidentie voor een gunstig effect in cardiovasculaire preventie.

1.2.2. Kanker

Oxidatieve stress speelt mogelijk een rol bij het ontstaan van kanker. Epidemiologische studies suggereren ook een rol van antioxidanta bij het voorkomen van kanker. Vele grootschalige gerandomiseerde studies vinden meestal echter geen effect van **antioxidantia** (vitamine A, C, E, β -caroteen en selenium) in de preventie van kanker (algemeen, gastro-intestinaal, prostaatkanker, longkanker). Twee RCT's vinden zelfs een verhoogd risico van longkanker bij rokers en mensen die aan asbest blootgesteld werden, die gedurende jaren supplementen van β -caroteen namen^{10-17,27,29-31}.

Een recente studie suggereert dat **foliumzuur** (1 mg per dag) het risico van prostaatkanker verhoogt⁶⁶. Een analyse van twee RCT's vindt een verhoogd risico van kanker met een **combinatie van foliumzuur en vitamine B12** bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico (voorgeschiedenis van ischemische hartziekte, 70% rokers of ex-rokers)⁶⁷. In twee andere grote studies wordt er met dergelijke combinaties echter geen verschil gevonden voor kanker bij cardiovasculaire hoogrisicopatiënten^{52,62}. Foliumzuur supplementen blijken het heroptreden van colorectale adenoma's niet te verhinderen⁶³⁻⁶⁵. In een Chinees onderzoek had meer dan vijf jaar innemen van extra **riboflavine en nicotinamide** geen effect op de totale sterfte of de sterfte ten gevolge van kanker².

Voor een effect van **vitamine D** (al of niet in combinatie met calcium) in kankerpreventie is onvoldoende bewijs^{21,25,26}.

Geen enkel vitaminepreparaat (antioxidanten, foliumzuur, B-vitaminen) doet de incidentie van kanker dalen. In bepaalde gevallen lijkt foliumzuur supplementie zelfs het kankerrisico te verhogen.

1.2.3. Mortaliteit

Een meta-analyse die alle RCT's met **antioxidantia** in primaire of secundaire preventie opneemt vindt een licht verhoogd risico van mortaliteit met vitamine A, β -caroteen en vitamine E (in monotherapie of in combinatie met andere vitaminen). Voor vitamine C en selenium werd geen nadelig effect gevonden op mortaliteit. Hierbij dient opgemerkt te worden dat in heel wat studies hogere doses gebruikt werden die boven de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid liggen. Voor verschillende vitaminen werd een dosis-respons relatie gevonden voor mortaliteit^{17,85}.

Uit een meta-analyse van goede kwaliteit blijkt geen effect van **vitamine D** op mortaliteit^{21,25,26}.

Antioxidanten en vitamine D hebben geen invloed op totale mortaliteit.

1.2.4. Leeftijdsgebonden maculadegeneratie (Age related macular disease of AMD)

AMD komt frequent voor en de prevalentie stijgt met de leeftijd (20 tot 30% van de 75-plussers)⁸⁶. De retina is bijzonder kwetsbaar voor beschadiging door oxidatieve processen die gepaard gaan met lichtabsorptie, wat een belangrijke rol zou spelen in het ontstaan van AMD. Twee carotenoïden, luteïne en zeaxanthine, maken deel uit van de retina. **Antioxidanten** zouden deze schade kunnen voorkomen⁸⁷. Twee Cochrane reviews onderzoeken deze hypothese via meta-analyse van RCT's. De eerste Cochrane review vindt geen preventief effect van β -caroteen of van vitamine E. Het beschikbare studiemateriaal is nochtans talrijk: meer dan 20.000 patiënten in totaal die supplementen kregen gedurende 4 tot 12 jaar. Voor andere antioxidanten zoals luteïne en zeaxanthine werden geen RCT's gevonden⁸⁸. Een recente systematisch literatuuroverzicht van observationele studies vond evenmin bewijs voor een preventief effect van antioxidantia (vitamine A, vitamine C, vitamine E, luteïne, zeaxanthine, α -caroteen, β -caroteen, β -cryptoxanthine en lycopene)⁸⁹. Een tweede Cochrane review besluit dat antioxidantia (combinatie van β -caroteen 15 mg, vitamine C 500 mg, vitamine E 400 IU, zink 80 mg en koper 2 mg; koper werd toegevoegd om zink-geïnduceerde anemie te vermijden) mogelijk een matig effect hebben op het remmen van de progressie van AMD. De gunstige resultaten zijn voornamelijk gebaseerd op één Amerikaanse studie⁷. Britse richtlijnen bevelen aan om deze optie te bespreken met de patiënt. Bij rokers of ex-rokers is deze behandeling tegenaangewezen door het verhoogde risico van longkanker (met β -caroteen), bij patiënten met diabetes of vasculair lijden moet het verhoogde risico van hartfalen (met vitamine E) in overweging genomen worden⁹⁰. Voor zink afzonderlijk is er mogelijk eveneens een matig preventief effect, maar de resultaten van verschillende studies waren inconsistent. Voor vitamine E, luteïne en zeaxanthine afzonderlijk zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar⁷.

Epidemiologisch onderzoek wijst op een rechtstreeks verband tussen het homocysteïnegehalte en AMD. Een RCT onderzoekt het effect van een dagelijkse combinatiebehandeling van foliumzuur 2,5 mg, vitamine B6 50 mg en vitamine B12 1 mg bij een groep vrouwen met hoog cardiovasculair risico en vindt een preventief effect met een NNT over gemiddeld 7,3 jaar van 91 voor alle AMD en 164 voor visusverlies door AMD. Het positieve effect op de incidentie wordt duidelijk na 2 jaar behandeling^{53, 86}.

Er is geen evidentie van een preventief effect van antioxidantia op leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Er is wel beperkte evidentie (in een geselecteerde populatie) voor een preventief effect van een combinatiebehandeling met foliumzuur, vitamine B6 en vitamine B12. Een combinatie van β -caroteen, vitamine C, zink en koper kan mogelijk de progressie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie verminderen.

1.2.5. Cataract

Verscheidende studies vinden geen effect van vitaminen (vitamine A, vitamine E, β -caroteen, vitamine C) in de preventie van cataract^{91, 92}.

1.2.6. Perifere neuropathie

Een Cochrane review vindt onvoldoende evidentie voor het gebruik van vitamine B (verschillende types) bij perifere, voornamelijk diabetische neuropathie⁴⁵. Benfotiamine is een synthetisch vitamine B1-derivaat. Twee RCT's (studieduur 3 tot 6 weken) bestuderen 205 patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie en vinden een gunstig effect. De plaats hiervan is voorlopig beperkt wegens het ontbreken van studies op langere termijn⁹³.

1.2.7. Dementie en cognitie

Oxidatieve stress zou een rol kunnen spelen in het ontstaan van dementie. De meeste klinische studies tonen echter geen effect van **antioxidantia** zoals vitamine C, β -caroteen en vitamine E na 3 tot 7 jaar inname, meestal bij patiënten zonder cognitieve stoornissen. In de Physician's Health Study II vonden de onderzoekers geen significant effect van kortdurende (gemiddeld 1 jaar) inname van β -caroteen, maar langdurige inname (gemiddeld 18 jaar) ging wel gepaard met een significant betere score op cognitieve testen. Er zijn echter belangrijke methodologische beperkingen aan deze studie, o.a. een belangrijke selectie-bias^{32-35, 94, 95}.

Het verminderen van de cognitieve functie wordt in verband gebracht met vitaminedeficiënties, evenals met hyperhomocysteinemie. De meeste gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken hebben geen effect laten zien van **foliumzuur, vitamine B12 of vitamine B6** op de cognitieve functies bij ouderen. Een uitzondering hierop vormt een onderzoek onder ouderen (zonder dementie) van 50 tot 70 jaar met een verhoogd homocysteïnegehalte in het plasma en een voldoende vitamine B12 status, waar een supplement van 800 μ g foliumzuur per dag gedurende drie jaar, een positief effect had op het geheugen en informatieverwerkende functies. De resultaten lijken echter weinig klinisch relevant in een bovendien erg geselecteerde populatie^{48, 61, 74, 96-99}.

Er is onvoldoende evidentie voor een gunstig effect van antioxidantia en homocysteïneverlagende behandelingen op cognitie.

1.2.8. Osteoporotische fracturen

Uit een meta-analyse blijkt dat de combinatie van calcium en vitamine D het risico op heupfracturen verlaagt. Dit is enkel duidelijk bewezen bij geïnstitutionaliseerde vrouwen die dagelijks 700 tot 800 IE vitamine D namen en 1200 mg elementair calcium. Het gaat hier over twee studies met in totaal 3853 patiënten, waarbij het vitamine D-gehalte in de interventiegroep bij aanvang van de studie respectievelijk 40 en 21 nmol/l bedroeg²⁴.

Suppletie met vitamine D (met of zonder calcium) verlaagt tevens het valrisico bij postmopauzale vrouwen met ongeveer 20%¹⁰⁰. Om deze redenen is een supplement van vitamine D (800 IE, wat 200 IE meer is dan de huidige aanbevolen dagelijkse hoeveelheid) en calcium (1200 mg) aanbevolen bij alle geïnstitutionaliseerde ouderen en bij uitbreiding ook te overwegen bij thuiswonende ouderen of andere personen die een belangrijk risico lopen op vitamine D-tekort (bv. gesluierde vrouwen). Wanneer de inname van calcium voldoet aan de voedingsnormen wordt verondersteld dat vitamine D ook zonder extra calcium botverlies bij oudere vrouwen tegengaat, maar hier is geen formeel bewijs voor²⁰. De NHG-standaard Osteoporose adviseert een dagelijkse inname van ongeveer 4 zuivelconsumpties (glazen melk of melkproducten of plakken kaas van 20 g)¹⁰¹.

Voor vitamine K werd een preventief effect t.a.v. heupfracturen gesuggereerd, maar hier is de bewijskracht van bestaande studies onvoldoende. Een recente meta-analyse toont een gunstig effect in de preventie van osteoporotische fracturen, maar

de geïncludeerde studies waren van slechte kwaliteit en het ging alleen om Japanse patiënten. De auteurs stellen dat een dieet rijk aan vitamine K zinvol zou kunnen zijn voor patiënten met een hoog risico van osteoporotische fracturen³⁸.

Enkel bij geïnstitutionaliseerde vrouwen is er goede evidentie voor een gunstig effect van vitamine D (in voldoende dosis en geassocieerd aan calcium) op de incidentie van heupfracturen. Voor homocysteïne verlagende vitamines en vitamine K is er onvoldoende evidentie in deze indicatie.

Hyperhomocysteïnemie wordt geassocieerd met een verhoogd risico van fracturen. Voor een preventief effect van homocysteïne verlagende vitamines (**foliumzuur, vitamine B6, vitamine B12**) is er momenteel onvoldoende evidentie^{102,103}.

2. Mineralen

2.1. Calcium

De combinatie van calcium en vitamine D heeft een bewezen preventief effect tegen osteoporotische fracturen. Dagelijkse supplementen worden aanbevolen bij o.a. alle geïnstitutionaliseerde ouderen (zie hoger). De dagelijkse inname (voeding inbegrepen) mag niet hoger dan 2500 mg liggen om hypercalciëmie, nierstenen en het risico op nierfunctiestoornissen te vermijden¹. Calciumcarbonaat (2,5 g = 1 g elementair Ca)⁶ wordt best ingenomen tijdens of na de maaltijd omdat de biologische beschikbaarheid bevordert wordt door maagzuur. Patiënten met achloorhydrie en mogelijk ook patiënten op protonpompinhibitoren krijgen best geen calciumcarbonaat, maar bv. calciumcitraat (4,74 g = 1 g elementair Ca)¹⁹, waarvan de resorptie onafhankelijk is pH van de maag. Indien met deze factoren wordt rekening gehouden, zijn de verschillen in biologische beschikbaarheid tussen de verschillende calciumzouten waarschijnlijk weinig belangrijk. Men raadt meestal aan de calciumsupplementen 's avonds in te nemen¹⁰⁴.

Zeer recent verscheen een meta-analyse die een relevante stijging toont in de incidentie van myocardinfarct (relatief risico 1,30) na een 2 tot 5 jaar durende behandeling met calciumsupplementen. Het gaat om 15 RCT's met in totaal ongeveer 12000 patiënten, voornamelijk blanke vrouwen met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 75 jaar. In het merendeel van de studies werd calcium in monotherapie vergeleken met placebo. Studies die een combinatie van vitamine D en calcium vergelijken met placebo werden niet opgenomen. Geen enkele studie had cardiovasculaire uitkomsten als primair eindpunt. De precieze betekenis van deze gegevens is momenteel nog niet duidelijk, maar monotherapie met calcium lijkt op basis van deze gegevens momenteel tegenaangewezen. In het algemeen lijkt het ook aangewezen om voorzichtig te zijn met calcium bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico. Mogelijk is een verhoogde incidentie van myocardinfarct enkel te verwachten met supplementen en niet met diëtair calcium¹⁰⁵.

Calcium heeft, in combinatie met vitamine D-suppletie, een preventief effect tegen osteoporotische fracturen.

Magnesium

Toediening van magnesium is slechts aangewezen bij duidelijk magnesiumtekort wat zeldzaam is in de eerste lijn en voornamelijk voorkomt bij gehospitaliseerde patiënten^{6,106}. De oorzaken kan men opsplitsen in gastro-intestinale (bv. malabsorptie, chronische diarree) en renale (bv. ethanoltoxiciteit, diabetische nefropathie, lisdiuretica, thiaziden, aminoglycosiden, digoxine, langdurig gebruik van PPI's)^{106,107}. Klinisch manifesteert hypomagnesiëmie zich o.a. door spierspasmen (tekenen van Chvostek en Trousseau) of spierzwakte, paresthesiën, tremor, ataxie, apathie, bewustzijnsdaling en convulsies¹⁰⁶. Magnesiumtekort kan opgespoord worden door de bepaling van het serum magnesium, maar een normale serumwaarde sluit een intracellulair magnesiumtekort niet volledig uit¹⁰⁷. Hypomagnesiëmie gaat vaak samen met hypokaliëmie en hypocalciëmie¹⁰⁶.

Spierspasmen zonder magnesiumtekort zijn geen indicatie voor magnesiumtoediening^{1,6,108}. Overdreven magnesiuminname is weinig schadelijk, gelet op de efficiënte nieruitscheiding ervan. Een toxische hypermagnesiëmie, gekenmerkt door hypotensie en spierzwakte, komt pas voor bij magnesiuminnamen van meer dan 2.500 mg per dag¹.

Magnesiumtekort is zeldzaam in de eerste lijn. Spierspasmen zonder magnesiumtekort zijn geen indicatie voor de toediening van extra magnesium.

IJzer

Gastro-intestinale resorptie van ijzer gebeurt in functie van de beschikbare ijzerreserve in het organisme: bij normale reserve 10% van het ingenomen ijzer, bij lage reserve 20 tot 30%. Op oudere leeftijd is er geen verminderde resorptie, maar wel een lagere opname van ijzer in de rode bloedcellen¹⁰⁹.

Bij ferriprive anemie zijn de meest aangewezen vormen van ijzer tweewaardige ijzerverbindingen (Fe⁺⁺) zoals ijzerfumaraat, ijzergluconaat en ijzersulfaat omdat ijzer in deze vorm wordt opgenomen¹¹⁰. Vermits in België ijzerfumaraat en ijzersulfaat zonder vertraagde vrijstelling niet beschikbaar zijn, valt de keuze noodzakelijkerwijze op ijzergluconaat. Klassiek wordt 100

tot 150 mg elementair ijzer per dag aanbevolen¹¹⁰⁻¹¹³. Uit een RCT bij 80-plussers blijkt dat ijzer aan een dosis van 15 mg hetzelfde effect heeft op het hemoglobinegehalte met minder ongewenste effecten vergeleken met 50 en 150 mg. In plaats van te starten met de klassieke hoge dosis, kan men dus ook opteren voor een lage dosis en eventueel opdrijven bij onvoldoende respons. Omgekeerd kan men bij ongewenste effecten ook de dosis verlagen^{115,116}. Gelijktijdige inname met de maaltijd vermindert eveneens de gastro-intestinale ongewenste effecten, maar vermindert ook de resorptie met 40% waardoor de dosis moet verhoogd worden^{110,112}.

De belangrijkste ongewenste effecten zijn maaglast, diarree, obstipatie en zwarte stoelgang. Gastro-intestinale klachten kunnen optreden bij 10 tot 20% waardoor de therapie vaak vroegtijdig gestopt wordt¹¹⁴. Er zijn talloze medicamenteuze interacties met ijzer⁶. Bruistabletten zouden theoretisch plaatselijk intensiever contact van de ijzerionen met de darmwand geven. Of hierdoor een snellere stijging van het hemoglobine met minder ongewenste effecten wordt bereikt dan met gewone tabletten is niet goed onderzocht¹¹³. Ijzer wordt vrijwel uitsluitend in het eerste deel van de darm opgenomen, en omdat bij preparaten met vertraagde vrijstelling de grootste afgifte plaatsvindt in het distale deel van de darm, is de ijzeropname bij die preparaten theoretisch geringer, waardoor ze niet aanbevolen worden^{110,112,113}.

Het effect van de behandeling dient opgevolgd te worden. Eerst stijgt de hemoglobineconcentratie (tot 1 à 1,5 g/dl na 4 weken) waarna de ijzerreserve langzaam toeneemt. De totale behandelingsduur bedraagt minstens 3 tot 6 maanden tot de serumferritineconcentratie ten minste 100 µg/l bedraagt¹¹⁴.

Ijzersupplementen zijn aangewezen bij ferriprive anemie. Ijzer dient toegediend te worden onder de vorm van tweewaardig ijzer en de behandeling dient lang genoeg aangehouden te worden. Een lager dan conventionele dosis ijzer zou, althans bij ouderen, even effectief zijn als de conventionele dosering, maar met minder ongewenste effecten gepaard gaan.

Zink

Een mogelijke rol van zink in combinatie met β -caroteen, vitamine C en vitamine E bij leeftijdsgebonden maculadegeneratie wordt hoger besproken. Soms wordt zink per os voorgesteld bij ulcus cruris maar hiervoor is onvoldoende evidentie¹¹⁷. Voor een effect bij verkoudheden zijn er onvoldoende argumenten wat betreft perorale zinkpreparaten. Intranasale gels zouden wel werkzaam zijn¹¹⁸.

Zinkintoxicatie gaat gepaard met o.a. misselijkheid, braken, hoofdpijn, lethargie, koperdeficiëntie en maagulcera^{68,110}.

Selenium

Er zijn geen bewijzen voor een rol van selenium in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker, evenmin voor een effect op mortaliteit^{10,14,17,30}.

Secundaire analyse van de resultaten van een RCT suggereren een verhoogd risico van diabetes¹¹⁹. Toxiciteit wordt gekenmerkt door o.a. broze nagels en broos haar¹.

De referentielijst kan geraadpleegd worden op de website: www.formularium.be

Hoge versus lage dosis colchicine per os voor de vroege behandeling van een acute jichtaanval.

Bespreking van:

- Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High- vs low-dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four hour outcome results of the first randomized, placebo-controlled, dose comparison colchicine trial. *Arthritis & Rheumatism* DOI 10.1002/art.27327

Hoewel colchicine reeds eeuwen gebruikt wordt in de behandeling van jicht, is er nog steeds weinig bewijs voor de werkzaamheid ervan. We beschikken slechts over één placebogecontroleerde studie met colchicine. Deze studie bij een beperkt aantal patiënten (n = 43) toonde een significante afname van de pijn na 48u met colchicine in vergelijking met placebo (RR: 2,00; 95%BI: 1,09 tot 3,68)¹.

Gezien de frequente ongewenste effecten met colchicine, plaatsen de huidige aanbevelingen het als tweede keuze-middel voor de behandeling van een acute jichtaanval, na ibuprofen. In de bovenvermelde studie klaagden alle patiënten immers over ongewenste effecten (diarree en/of braken)¹.

In een nieuwe gerandomiseerde, placebogecontroleerde en dubbelblinde studie (n = 184) in verschillende centra wilde men onderzoeken of een lager dan gebruikelijke dosis colchicine even werkzaam was als de klassieke dosis en of deze lagere dosis gepaard ging met een meer aanvaardbare frequentie van ongewenste effecten.

De patiënten werden gerandomiseerd in 3 groepen. Een eerste groep kreeg een hoge dosis colchicine (4,8 mg in totaal: verdeeld over een initiële dosis van 1,2 mg, gevolgd door 0,6 mg elk uur gedurende 6 uur); een tweede groep kreeg een lagere dosis colchicine (1,8 mg in totaal: verdeeld over een initiële dosis van 1,2 mg, gevolgd door een éénmalige dosis van 0,6 mg na 1 uur); de derde groep kreeg placebo. Het primaire eindpunt was het aantal responders (patiënten met meer dan 50% pijnreductie (gemeten op een schaal van 0-10) na 24u zonder inname van rescue-analgetica). In de groep met een lage dosis colchicine werden 37,8% van de patiënten beschouwd als responders, vergeleken met 32,7% in de groep met een hoge dosis colchicine en 15,5% in de placebogroep. Beide colchicinedosissen waren significant meer werkzaam dan placebo (p = 0,005 voor de lage en p = 0,034 voor de hoge dosis). Statistische gegevens over de vergelijking van beide dosissen onderling ontbreken echter. Er waren significant meer ongewenste effecten met de hoge dosis, vergeleken met de lagere dosis (76,9% vs 36,5%; OR 5,8; 95%BI: 2,6 tot 12,9). De frequentie van ongewenste effecten in de lage dosisgroep verschilde niet significant van de placebogroep (OR: 1,5; 95%BI: 0,7 tot 3,2).

De auteurs verklaren de vergelijkbare werkzaamheid van beide dosissen door een even hoge serumpiekconcentratie (C_{max}), terwijl een minder lange blootstelling (AUC) aan colchicine de lagere frequentie van ongewenste effecten met de lagere colchicine-dosis kan verklaren.

Commentaar van de redactie:

De resultaten van deze kortdurende, door de industrie gesponsorde studie van goede kwaliteit zien veelbelovend. Meerdere onafhankelijke studies zijn echter nodig om de plaats en dosering van colchicine in de aanpak van een acute jichtaanval te herbekijken. In afwachting lijkt het ons aanvaardbaar om de lagere dosissen uit deze studie te overwegen bij onze oudere patiënten, gezien hun hoger risico op ongewenste effecten. Uiteraard is een blijvende aandacht voor geneesmiddeleninteracties en voorafbestaande of door de behandeling ontstane nierinsufficiëntie vereist.

1. Underwood M. Gout. *BMJ Clinical Evidence*, search date June 2008 [online]. www.clinicalevidence.bmj.com.

Hoofdredactie: Jean Pierre Sturtewagen

Eindredactie: J. Vandenhoven

Redactie: J. Baguet, D. Boudry, T. Christiaens, A. Courtens, K. D'Hollander, T. Gilliet, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, I. Tigra, S. Vanderdonck, J. Van Elsen, K. Verhofstadt.

Correspondentie-adres voor de inhoud van de Geneesmiddelenbrief: redact@formularium.be; fax 09/265 76 49

Correspondentie-adres voor abonnementen, adreswijzigingen: Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09/265 76 40; fax 09/265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

Verantwoordelijke uitgever: K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Website: www.formularium.be

De Geneesmiddelenbrief komt tot stand met financiële steun van het RIZIV, dat de onafhankelijkheid van de redactie respecteert.



1. Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België. Herziening 2009. www.health.fgov.be/HGR_CSS
2. Gezondheidsraad. Voedingsnormen: calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/12.
3. Gezondheidsraad. Voedingsnormen: energie, eiwitten, vetten en verteerbare koolhydraten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/19.
4. Gezondheidsraad. Naar een adequate inname van vitamine A. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatie nr. 2008/26.
5. College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas. Hoofdstuk "Vitamines en mineralen". <http://www.fk.cvz.nl/>
6. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium 2009. www.bcfi.be
7. Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD000254. DOI: 10.1002/14651858.CD000254.pub2.
8. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-23.
9. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM. A randomized factorial trial of vitamins C and E and Beta Carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the women's antioxidant cardiovascular study. *Arch Intern Med* 2007;167:1610-8.
10. Herberg S, Galan P, Preziosi P et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164:2335-42.
11. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1145-9.
12. Lee IM, Cook NR, Manson JE et al. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:2102-6.
13. Lin J, Cook NR, Albert C et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:14-23.
14. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG et al. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD004183. DOI: 10.1002/14651858.CD004183.pub3.
15. ATBC (The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group). The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330:1029-35.
16. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1150-5.
17. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007176. DOI: 10.1002/14651858.CD007176.
18. Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(2):191-201.
19. Martindale: the complete drug reference. 36th edition. ©2009 The Pharmaceutical Press.

20. Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatie nr 2008/09.
21. Medical Advisory Secretariat. Clinical utility of vitamin D testing: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2010 Feb [cited 2010 06 01]; 10(2):1-95. Available from: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_vitamin_d_201002.pdf
22. Holick FH. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
23. Anonymous. Preventie en behandeling van postmenopauzale osteoporose. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:55-9. www.bcfi.be
24. 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 of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub3.
25. Simon JA. Review: evidence for the effectiveness of vitamin D and calcium for reducing CV outcomes, cancer and death is limited. *ACP Journal Club* 2009;151:JC5-5; bespreking van Chung M, Balk EM, Brendel M et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess* 2009;183:1-420.
26. Chung M, Balk EM, Brendel M et al. Vitamin D and Calcium: Systematic Review of Health Outcomes. *Evid Rep Technol Assess* 2009;183:1-420.
27. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study. *JAMA* 2005;294:56-65.
28. Sesso HD, Buring JE, Christen WG et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2123-33.
29. Lonn E, Bosch J, Yusuf S et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer. *JAMA* 2005;293:1338-47.
30. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301:39-51.
31. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:52-62.
32. Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997;336:1216-22.
33. Yaffe K, Clemons TE, McBee WL et al. Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2004;63:1705-7.
34. Kang JH, Cook N, Manson J et al. A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Intern Med* 2006;166:2462-8.
35. Kang JH, Cook NR, Manson JE et al. Vitamin E, vitamin C, beta carotene, and cognitive function among women with or at risk of cardiovascular disease: The Women's Antioxidant and Cardiovascular Study. *Circulation* 2009;119:2772-80.
36. Meydani SN, Leka LS, Fine BC et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:828-36.
37. Graat JM, Schouten EG, Kok FJ. Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:715-21.

38. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1256-61.
39. Meerkerk GJ, Aarns T, Dijkstra RH et al. NHG-standaard Problematisch alcoholgebruik (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2005;48(6);284-85.
40. Raistrick D, Heather N, Godfrey C. Review of the effectiveness of treatment for alcohol problems. National Treatment Agency for Substance Misuse. *NHS* November 2006. Available from http://www.nta.nhs.uk/uploads/nta_review_of_the_effectiveness_of_treatment_for_alcohol_problems_fullreport_2006_alcohol2.pdf
41. Charness ME, So YT. Wernicke's encephalopathy. *UpToDate* 2010. Available from www.uptodateonline.com
42. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. The management of harmful drinking and alcohol dependence in primary care. *SIGN* Publication n° 74, September 2003. www.sign.ac.uk
43. Clinical Knowledge Summaries. Alcohol – problem drinking. *CKS* 2007. www.cks.nhs.uk
44. Charness ME. Overview of the chronic neurologic complications of alcohol. *UpToDate* 2010. Available from www.uptodateonline.com
45. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD004573. DOI: 10.1002/14651858.CD004573.pub3.
46. Pazirandeh S, Lo CW, Burns D. Overview of water-soluble vitamins. *UpToDate* 2009. Available from www.uptodateonline.com
47. Gezondheidsraad. Voedingsnormen: vitamine B6, foliumzuur en vitamine B12. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/04.
48. Malouf R, Grimley Evans J. Vitamin B6 for cognition. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004393. DOI: 10.1002/14651858.CD004393.
49. Martí-Carvajal AJ, Solà J, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub2.
50. Heinz J, Kropf S, Domröse U et al. B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Circulation* 2010;121:1432-8.
51. Ebbing M, Bleie O, Ueland PM et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography. *JAMA* 2008;300:795-804.
52. Zhang SM, Cook NR, Albert CM et al. Effect of combined folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 on cancer risk in women: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:2012-21.
53. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: [the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study](#). *Arch Intern Med* 2009;169:335-41.
54. Katan M. Hoeveel vitamine B6 is toxisch? *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2545.
55. Joosten E. De anemische geriatrische patiënt: diagnostische benadering. *Tijdschr voor Geneesk* 2002;58:379-88.
56. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Intern Med* 1999;159:1289-98.

57. Gezondheidsraad. Voedingsnormen: Naar een optimaal gebruik van foliumzuur. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatie nr 2008/02.
58. Clinical Knowledge Summaries. Dementia. CKS 2010. www.cks.nhs.uk
59. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with dementia. SIGN Publication n° 86, February 2006. www.sign.ac.uk
60. British Geriatrics Society. Guidelines for the prevention, diagnosis and management of delirium in older people in hospital. Published January 2006. Available from <http://www.bgs.org.uk>
61. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004514. DOI:10.1002/14651858.CD004514.pub2.
62. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors. *JAMA* 2010;303:2486-94.
63. Cole BF, Baron JA, Sandler RS et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007;297:2351-9.
64. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC et al. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008;134:29-38.
65. Wu K, Platz EA, Willett WC et al. A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1623-31.
66. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:432-5.
67. Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA* 2009;302:2119-26.
68. Van Vlierberghe H, Bogaert M. Vitaminen en mineralen: wetgeving en toxiciteit. *Tijdschr voor Geneesk* 2003;58:1455-9.
69. Carmel R. Cobalamin, the stomach and aging. *Am J Clin Nutr* 1997;66:750-9.
70. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009;102:17-28.
71. Joosten E, Fabri R. Is er plaats voor perorale therapie bij vitamine-B12-tekort? *Tijdschr voor Geneesk* 2000;56:451-6.
72. Titeca K, Van Heeringen C. Een delirium ten gevolge van een vitamine-B12-deficiëntie. *Tijdschr voor Geneesk* 2001;57:379-81.
73. Wiersinga WJ, De Rooij SEJA, Huijmans JGM et al. De diagnostiek van vitamine-B12-deficiëntie herzien. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2789-94.
74. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD004394. DOI: 10.1002/14651858.CD004394.
75. Van der Weele GM, Van Dijk A, Eekhof JAH et al. NHG-Standaard Delier bij ouderen. *Huisarts Wet* 2003;46(3):141-6.
76. Duyvendak M, Veldhuis GJ. Vitamine B12-suppletie liever oraal dan parenteraal. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:2107-11.

77. Vidal-Alaball J, Butler C, Cannings-John R et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004655. DOI: 10.1002/14651858.CD004655.pub2.
78. Anonymous. Oral or intramuscular vitamin B12. *Drug Ther Bull* 2009;47:19-21.
79. Hemilä H, Chalker E, Douglas B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub3.
80. Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005532. DOI: 10.1002/14651858.CD005532.pub2.
81. El-Kadiki A, Sutton A. Role of multivitamins and mineral supplements in preventing infections in elderly people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2005;330:871.
82. Avenell A, Campbell MK, Cook JA et al. Effect of multivitamin and multimineral supplements on morbidity from infections in older people (MAVIS trial): pragmatic, randomized, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2005;324-9.
83. Neuhouwer ML, Wassertheil-Smoller S, Thomson C et al. Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative Cohorts. *Arch Intern Med* 2009;169:294-304.
84. Anonymous. Hyperhomocysteïnemie en risico van cardiovasculaire aandoeningen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2000;27:53-4. www.bcfi.be
85. Hackam DG. Review: antioxidant supplements for primary and secondary prevention do not decrease mortality. *ACP J Club* 2007 Jul-Aug;147(1):4.
86. Laekeman G. Maculadegeneratie bij de vrouw: zijn antioxidantia effectief? *Minerva* 2009;8:108-9. www.minerva-ebm.be
87. Hall NF, Gale CR. Prevention of age related macular degeneration. *BMJ* 2002;325:1-2.
88. Evans JR, Henshaw KS. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD000253. DOI: 10.1002/14651858.CD000253.pub2.
89. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:755-9.
90. Clinical Knowledge Summaries. Age related macular degeneration. *CKS* 2010. www.cks.nhs.uk
91. Anonymous. Vitamins for cataract prevention. *The Medical Letter* 2008;50:46-7.
92. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY et al. Vitamin E and age-related cataract in a randomized trial of women. *Ophthalmology* 2008;115:822-9.
93. Huysman F, Mathieu C. Behandeling van pijnlikediabetischeneuropathie: overzicht. *Tijdschr voor Geneesk* 2009;7:275-81.
94. Grodstein F, Kang JH, Glynn RJ et al. A randomized trial of beta carotene supplementation and cognitive function in men: the Physicians' Health Study II. *Arch Intern Med* 2007;167:2184-90.
95. Anonymous. Update Transparantiefiches Januari 2009. www.bcfi.be
96. Balk E, Raman G, Tatsioni A et al. Vitamin B6, B12 and folic acid supplementation and cognitive function. *Arch Intern Med* 2007;167:21-30.

97. Aisen PS, Schneider LS, Sano M et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA* 2008;300:1774-83.
98. Laekeman G. Invloed van vitamine B6, B12 of foliumzuur op cognitief functioneren: meer rook dan vuur. *Minerva* 2007;6:114-5. Bespreking van Balk 2007. www.minerva-ebm.be
99. Anonymous. Geneesmiddelen bij dementie. *Transparantiefiche* Juli 2008. www.bcfi.be
100. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stahelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
101. Elders PJM, Leusink GL, Graafmans WC et al. NHG-standaard osteoporose (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2005;48(11):559-570. <http://nhg.artsennet.nl>
102. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J et al. Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke. *JAMA* 2005;293:1082-88.
103. Sawka, AM, Ray, JG, Yi, Q, et al. Randomized clinical trial of homocysteine level lowering therapy and fractures. *Arch Intern Med* 2007;167:2136.
104. Anonymous. Preventie en behandeling van postmenopauzale osteoporose. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:64-70. www.bcfi.be
105. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA et al. [Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis](#). *BMJ* 2010;341:c3691.
106. [van der Sijs IH](#), [Ho-Dac-Pannekeet MM](#). The treatment of hypomagnesemia. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:934-8.
107. Doornebal J, Bijlsma R, Brouwer RML. Een onbekende, maar potentieel ernstige bijwerking van protonpompremmers: hypomagnesiëmie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A711.
108. Young G. Leg cramps. *BMJ Clin Evid* [online] 2009 [cited June 30]. www.clinicalevidence.bmj.com
109. Semla T, Beizer J, Higbee M. Geriatric dosage Handbook. 8th Edition. Lexi-Comp Inc. 2004.
110. College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas 2009. Anemie door ijzergebrek, ijzerpreparaten. www.fk.cvz.nl
111. Van Wijk MAM, Mel M, Muller PA et al. NHG-Standaard Anemie. *Huisarts Wet* 2003;46(1):21-9. Rectificatie algoritme *Huisarts Wet* 2003;46(3):147.
112. Clinical Knowledge Summaries. Anaemia – Iron deficiency. *CKS* 2008. www.cks.nhs.uk
113. Anonymous. Ijzerpreparaten bij ijzergebreksanemie. *Geneesmiddelenbulletin* 2009;43:13-8.
114. Joosten E. Diagnostiek en therapie van niet-oncologische anemie bij ouderen. *Tijdschr voor Geneesk* 2010;66:611-7.
115. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005;118:1142-7.
116. Ioannou G, Debley C. Low dose iron supplementation was effective in older patients with iron deficiency anaemia. *Evid Based Med* 2006;11:89. Discussion of: Rimon E, Kagansky N, Kaansky M et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005;118:1142-7.

117. Wilkinson EAJ, Hawke CC. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 4. Art. No.: CD001273. DOI: 10.1002/14651858.CD001273.
118. Arrol B. Common cold. *BMJ Clin Evid* [online] 2008 [cited June 30]. www.clinicalevidence.bmj.com
119. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2007;147:217-23.