

STAND VAN ZAKEN

Calciumsuppletie bij patiënten met maagzuurremmers

CALCIUMCITRAAT OF CALCIUMCARBONAAT?

H.J.M. (Henk-Marijn) de Jonge, R.O.B. (Rijk) Gans en Gerwin Huls

- Voor calciumsuppletie zijn verschillende calciumsupplementen beschikbaar.
- Amerikaanse richtlijnen en UptoDate adviseren calciumcitraat voor te schrijven aan patiënten met een indicatie voor calciumsuppletie wanneer zij ook een maagzuurremmer gebruiken.
- De achterliggende gedachte van dit advies is dat het in water onoplosbare calciumcarbonaat zuur nodig heeft om geabsorbeerd te kunnen worden.
- Het advies om calciumcitraat voor te schrijven in plaats van calciumcarbonaat aan patiënten met maagzuurremmers is onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd en verdient additioneel onderzoek.
- Het omgekeerde, dat calciumcarbonaat geen zuur nodig heeft om geabsorbeerd te worden, is evenmin hard aangetoond.
- Voor de klinische praktijk is het belangrijk om te weten dat absorptie van calcium verbetert als calcium tijdens de maaltijd wordt ingenomen.

De opname van calcium en de invloed van de zuurgraad van de maag hierop staan al meer dan 40 jaar in de belangstelling. In 1967 verscheen in *Annals of Internal Medicine* een studie over de absorptie van calciumcarbonaat.¹ Min of meer als toevalsbevinding bleek dat 4 patiënten zonder maagzuursecretie radioactief gelabeld calciumcarbonaat niet tot nauwelijks opnamen. Hierop kregen 2 patiënten betazole hydrochloride (H_2 -receptoragonist) toegediend 45 min voorafgaand aan calciumcarbonaatsuppletie. De pH van de maag daalde hierdoor van 6,5 naar 1,0 en de calciumabsorptie steeg aanzienlijk. De auteurs stelden daarom dat maagzuur een voorwaarde moest zijn voor calciumcarbonaatabsorptie.

In dit artikel bespreken we de relatie tussen de opname van calcium uit verschillende calciumpreparaten en de zuurgraad: maakt het uit welk calciumhoudend preparaat (calciumcarbonaat of calciumcitraat) we voorschrijven als een patiënt ook maagzuurremmers gebruikt?

RICHTLIJNEN

De richtlijn van de American Society of Parenteral & Enteral Nutrition adviseert om aan patiënten met maagzuurremming calciumcitraat voor te schrijven in plaats van calciumcarbonaat, omdat calciumcarbonaat een zure omgeving vereist om geabsorbeerd te worden.² Ook in *UptoDate* wordt dit geadviseerd (bron: <http://www.uptodate.com/index>). In de CBO-richtlijn 'Osteoporose' worden hierover geen uitspraken gedaan. Het advies van Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) is om calciumcitraat voor te schrijven aan patiënten met hypocalciëmie ongeacht of zij een maagzuurremmer gebruiken.

Universitair Medisch Centrum Groningen.

Afd. Interne Geneeskunde:

dr. H.J.M. de Jonge, aios mdl.

Interne Geneeskunde:

prof. dr. R.O.B. Gans, internist.

Afd. Hematologie:

dr. G. Huls, internist-hematoloog.

Contactpersoon: dr. H.J.M. de Jonge

(h.j.m.de.jonge@umcg.nl).

CALCIUMCARBONAAT EN CALCIUMCITRAAT

Calciumcarbonaat (CaCO_3) is niet oplosbaar in water; calciumcitraat ($\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$) lost makkelijker op in water. De gedachte is dat calciumcarbonaat reageert met maagzuur om vervolgens te worden omgezet in calciumchloride waarvan een deel wordt geabsorbeerd in de dunne darm. Het overgebleven deel wordt daarna opnieuw omgezet in calciumcarbonaat in het colon.³ De constatering dat calciumcarbonaat alleen oplosbaar is in een zuur milieu en dan in de darm kan worden opgenomen, zou grote klinische implicaties hebben. Immers, calciumcarbonaat is het meest voorgeschreven calciumsupplement. Ook worden maagzuurremmers in grote hoeveelheden voorgeschreven en is er een hoge prevalentie van patiënten met hypo- of achloorhydrie, deze patiënten zijn voornamelijk oudere vrouwen.

VERGELIJKENDE ONDERZOEKEN

Wij zochten op PubMed met de zoektermen 'antacids AND calcium carbonate AND calcium citrate'; dit leverde 103 artikelen op. Het veranderen van 'antacids' in 'proton pump inhibitor OR H₂ blocker' leverde geen additionele hits op. Tevens bekeken wij de richtlijnen over dit onderwerp van het CBO, het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en The Cochrane Collaboration. Er bleek slechts 1 artikel te bestaan waarin de opname van calciumcarbonaat en calciumcitraat bij het gebruik van maagzuurremmende medicijnen werd vergeleken.⁴ In 2 artikelen werd de opname van calciumcarbonaat en calciumcitraat bij patiënten met hypo- of achloorhydrie beschreven.^{5,6}

Hoewel er argumenten zijn dat maagzuur nodig is voor de absorptie van calcium uit voeding en uit calciumzouten, is dit tot halverwege de jaren 80 van de vorige eeuw nooit systematisch onderzocht.⁴ Echter, in 1983 werd de absorptie van calcium uit voedsel bestudeerd en in het bijzonder de absorptie van calciumcarbonaat en calciumcitraat; dit gebeurde bij 16 gezonde vrijwilligers bij verschillende pH-waarden in de maag. Als maat voor calciumabsorptie werd de hoeveelheid calcium na colonlavage in de ontlasting bepaald met behulp van atoomspectrometrie. Het bleek dat cimetidine geen effect had op de calciumabsorptie; de pH van de maag steeg met deze H₂-receptorantagonist van 3,7 naar 4,9. Daarnaast was de calciumcarbonaatabsorptie niet anders wanneer de zuurgraad van de maag van eenzelfde gezonde vrijwilliger op verschillende dagen kunstmatig op 7,4 of 3,0 werd gehouden door middel van in-vivo-titratie met respectievelijk NaHCO_3 en HCl. In dezelfde studie bleken de absorptie van calciumcarbonaat en de absorptie van calciumcitraat hetzelfde te zijn bij een patiënte met perniciëuze anemie en achloorhydrie. Deze studie laat dus geen relatie zien tussen calciumabsorptie en de zuurgraad van

de maag en ondersteunt niet de claim dat het beter is om bij gebruik van maagzuurremmer calciumcitraat in plaats van calciumcarbonaat voor te schrijven.

Omstreeks datzelfde jaar verscheen een publicatie waarin de absorptie van calciumcitraat en calciumcarbonaat vergeleken was bij 12 gezonde vrijwilligers door de hoeveelheid calcium in de urine te analyseren.⁶ De 4 patiënten met de minste endogene maagzuursecretie bleken een hogere calciumuitscheiding in de urine te hebben na suppletie met calciumcitraat dan met calciumcarbonaat. Deze studie lijkt dus te bevestigen dat calciumcitraat bij een hogere zuurgraad beter wordt geabsorbeerd. Wel was de variabiliteit van de secretie van maagzuur in deze studie relatief groot. In welke mate de calciumuitscheiding via urine correleert met gastro-intestinale calciumabsorptie, werd niet beschreven.

De bovengenoemde studies verschillen in de meting van calciumabsorptie. Verondersteld wordt dat de 'dual-isotope'-techniek de adequaatste manier is om de absolute biologische beschikbaarheid van calciumionen vanuit calciumverbindingen vast te stellen.⁷ Hierbij worden 2 verschillende isotopen van calcium intraveneus en oraal toegediend. Daarna wordt de ratio van deze isotopen met massaspectrometrie in de urine bepaald. Alleen de eerder genoemde studie uit *Annals of Internal Medicine* maakte gebruik van deze techniek.¹

Ten slotte verscheen in 1985 in de *New England Journal of Medicine* een publicatie waarin werd beschreven dat de absorptie van calciumcarbonaat lager was bij patiënten met achloorhydrie dan bij gezonde vrijwilligers. Ook bleek bij beide groepen de opname van calciumcarbonaat lager te zijn dan de opname van calciumcitraat.⁵ Interessant was de observatie dat de absorptie van calciumcarbonaat in patiënten met achloorhydrie volledig normaliseerde wanneer het supplement tijdens de maaltijd werd ingenomen. Dit is in overeenstemming met een meta-analyse die laat zien dat de calciumcarbonaatabsorptie toeneemt wanneer het medicament bij de maaltijd wordt ingenomen.⁸ In het Farmacotherapeutisch Kompas wordt ook geadviseerd calciumcarbonaat tijdens de maaltijden in te nemen, bijvoorbeeld aan patiënten met hyperfosfatemie (bron: www.fk.cvz.nl). Overigens is het mechanisme achter toegenomen absorptie van calcium bij de maaltijd niet geheel bekend. Er wordt gesuggereerd dat peptidefragmenten die vrijkomen bij eiwitdigestie, zoals caseïne-fosfopeptiden, bijdragen in het oplosbaar maken van calciumzouten.⁹

CALCIUM, FRACTUREN EN MAAGZUURREMMERS

In de lijn van de discussie of calcium uit de verschillende beschikbare preparaten goed geabsorbeerd wordt, ligt het vraagstuk of het gebruik van maagzuurremmers geassocieerd is met een verhoogd risico op heupfractuur.

ren. Er zijn verschillende theorieën over de achterliggende pathofysiologie. De eerste theorie is dat maagzuurremming de calciumabsorptie bemoeilijkt met als resultaat een verlaagde botmineraaldichtheid en daardoor een verhoogd fractuurrisico.¹⁰ Hierover bestaat echter geen consensus in de literatuur.^{5,11} Een tweede idee, hoewel ook controversieel, is dat maagzuurremming hyperparathyreoïdie zou kunnen induceren door hypergastrinemie.¹² Een derde mogelijk mechanisme is de verandering van botremodelering.¹³ Protonpompen zouden op het niveau van de osteoclast de zuurgraad reguleren en deze lokale zuurhuishouding zou van belang zijn voor botremodelering.¹³ Al deze mechanismen zijn alleen geëvalueerd in geselecteerde populaties.¹⁴

Grote patiënt-controlestudies beschrijven een verhoogd risico op een heupfractuur bij gebruik van protonpompremmers.^{15,16} Er is echter ook een prospectieve cohortstudie die deze associatie tussen het gebruik van protonpompremmers en het optreden van een heupfractuur niet laat zien.¹⁷ Ook voor H₂-receptorantagonisten is het effect op heupfracturen niet duidelijk: in sommige studies is het gebruik van deze medicijnen geassocieerd met een verhoogd risico op heupfracturen,^{15,16,18} in andere met een onveranderd,¹⁷ of zelfs een verlaagd risico.¹⁹ Deze studies waren observationeel en bewijzen geen causaliteit. Ook verschilde de follow-upduur.

ONBEANTWOORDE VRAGEN

Op basis van argumenten gebaseerd op chemische kennis wordt verondersteld dat de absorptie van calciumcarbonaat zuur vereist. Op basis van fysiologie is de noodzaak van zuur voor calciumabsorptie volgens ons niet goed te begrijpen. Immers, 90% van alle calciumabsorptie vindt plaats in de dunne darm.^{20,21} Intestinale calciumabsorptie gebeurt via 2 verschillende routes: een transcellulaire route die voornamelijk plaatsvindt in het duodenum en een paracellulaire route verderop in de dunne darm. Het is met name de passagetijd van de spijsbrij (chymus) die uitmaakt hoeveel calcium wordt geabsorbeerd in welk segment; in het duodenum is de passagetijd minuten en in de dunne darm is die tot meer dan 2 uur. Wanneer de calciumintake niet-afwijkend tot hoog is, vindt absorptie met name plaats in de distale dunne darm (ileum).²² Het maagzuur wordt geneutraliseerd door circa 3500 ml alkalisch vocht per dag (1500 ml speeksel, 500 ml gal en 1500 ml pancreassappen).²⁰ Daardoor is de zuurgraad in het proximale gedeelte van het duodenum 6,0-7,0. Zelfs zonder gebruik van zuurremming heeft de spijsbrij in het duodenum dus een ongeveer neutrale zuurgraad.

Voor de discrepantie tussen chemische en fysiologische argumenten zijn verschillende verklaringen. Oudere studies laten zien dat de pH van jejunumsappen ongeveer

6,1 is.^{23,24} In-vitro-experimenten toonden aan dat een aanzienlijk deel van calciumcarbonaat oplost bij een pH van 6,0.¹⁵ Daarom is het mogelijk dat de zuursecretie vanuit de mucosa van het jejunum, die niet geremd wordt door bijvoorbeeld cimetidine,²⁴ voldoende is om calciumzouten oplosbaar te maken. Een andere verklaring is een lage zuurgraad in de micro-omgeving van intestinale mucosacellen. Geïsoleerde mucosacellen hebben een negatief geladen membraan dat waterstofionen zou kunnen binden, waardoor een micro-omgeving ontstaat met een lage zuurgraad.²⁵ Een andere verklaring is dat calciumcarbonaat oplosbaar zou worden door in contact te komen met biliaire sappen en pancreassappen.

Bovenstaande studies zijn kleine observationele studies met een die een tamelijk grote variatie in zuursecretie en absorptie vonden, en uitgevoerd werden bij relatief jonge gezonde vrijwilligers en patiënten. Vertekende factoren als overig medicamentgebruik, comorbiditeit en vitamine D-status werden niet in beschouwing genomen. Het is dan ook de vraag of we de resultaten van deze observaties mogen extrapoleren naar patiënten in de dagelijkse praktijk. De klinische relevantie van eventueel verminderde absorptie van calciumcarbonaat is nooit onderzocht. Het zou interessant zijn onderzoek te verrichten naar hardere klinische eindpunten; daarbij valt te denken aan botmineraaldichtheid of het optreden van fracturen.

CONCLUSIE

De studies over calciumabsorptie van verschillende supplementen (calciumcitraat en calciumcarbonaat) in relatie tot de zuurgraad van de maag en tot het gebruik van zuurremmers zijn klein en hebben methodologische beperkingen. Het advies van de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) is om calciumcitraat voor te schrijven aan patiënten met een hypocalciëmie ongeacht of zij een maagzuurremmer gebruiken. In de dagelijkse praktijk wordt – voor zover wij weten – echter nauwelijks calciumcitraat voorgeschreven. Het advies om de voorkeur te geven aan het voorschrijven van calciumcitraat boven calciumcarbonaat bij patiënten met maagzuurremmers verdient extra onderzoek. Er is niet voldoende wetenschappelijk bewijs dat laat zien dat de absorptie van calciumcarbonaat afneemt bij gebruik van maagzuurremmers. Omgekeerd is echter ook niet hard aangetoond dat calciumabsorptie kan plaatsvinden zónder zuur. Daarom lijken er onvoldoende redenen te zijn de huidige praktijk te veranderen. Wel dient opgemerkt te worden dat er momenteel veel onderzoek wordt verricht om de relatie tussen het gebruik van maagzuurremmers en het optreden van fracturen te bestuderen. Voor de klinische praktijk is het belangrijk te weten dat het voor de calcium-

LEERPUNTEN

- Calciumcarbonaat zou een lage zuurgraad vereisen om geabsorbeerd te worden.
- Verschillende richtlijnen adviseren dan ook om patiënten met maagzuurremmers die calciumsuppletie nodig hebben, calciumcitraat voor te schrijven in plaats van calciumcarbonaat.
- Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat bij gebruik van maagzuurremmers de hoeveelheid geabsorbeerd calcium uit calciumcarbonaat lager is dan uit calciumcitraat.
- Calciumcarbonaat dient ingenomen te worden met de maaltijd, ook wanneer maagzuurremmers worden gebruikt.

dat de hoeveelheid calcium hoger is dan in calciumcitraat (een factor 2 in de gangbare preparaten), hetgeen de therapietrouw kan verhogen doordat patiënten minder tabletten hoeven te slikken.

Belangenconflict: G. Huls en het instituut waarvoor hij werkzaam is, ontvangen financiële vergoeding van Celgene voor het geven van lezingen op het MDS Colloquium Vienna 2011. Financiële ondersteuning voor dit artikel: geen gemeld.

Aanvaard op 10 juli 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4343

absorptie goed is om calciumcarbonaat te gebruiken bij de maaltijd. Bijkomend voordeel van calciumcarbonaat is

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- Ivanovich P, Fellows H, Rich C. The absorption of calcium carbonate. *Ann Intern Med.* 1967;66:917-23.
- Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: A review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract.* 2007;22:286-296.
- Clarkson EM, McDonald SJ, De Wardener HE. The effect of a high intake of calcium carbonate in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Clin Sci.* 1966;30:425-38.
- Bo-Linn GW, Davis GR, Buddrus DJ, Morawski SG, Santa Ana C, Fordtran JS. An evaluation of the importance of gastric acid secretion in the absorption of dietary calcium. *J Clin Invest.* 1984;73:640-7.
- Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med.* 1985;313:70-3.
- Hunt JN, Johnson C. Relation between gastric secretion of acid and urinary excretion of calcium after oral supplements of calcium. *Dig Dis Sci.* 1983;28:417-21.
- Eastell R, Vieira NE, Yergey AL, Riggs BL. One-day test using stable isotopes to measure true fractional calcium absorption. *J Bone Miner Res.* 1989;4:463-8.
- Sakhae K, Bhuket T, Adams-Huet B, Rao DS. Meta-analysis of calcium bioavailability: A comparison of calcium citrate with calcium carbonate. *Am J Ther.* 1999;6:313-22.
- Kerstetter JE, O'Brien KO, Caseria DM, Wall DE, Insogna KL. The impact of dietary protein on calcium absorption and kinetic measures of bone turnover in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:26-31.
- O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: A randomized crossover trial. *Am J Med.* 2005;118:778-81.
- Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ, Voytko D, et al. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *J Am Coll Nutr.* 1995;14:364-8.
- Gagnemo-Persson R, Samuelsson A, Hakanson R, Persson P. Chicken parathyroid hormone gene expression in response to gastrin, omeprazole, ergocalciferol, and restricted food intake. *Calcif Tissue Int.* 1997;61:210-5.
- Karsdal MA, Henriksen K, Sorensen MG, et al. Acidification of the osteoclastic resorption compartment provides insight into the coupling of bone formation to bone resorption. *Am J Pathol.* 2005;166:467-76.
- Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology.* 2010;138:896-904.
- Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology.* 2010;139:93-101.
- Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2006;296:2947-53.
- Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: Results from the women's health initiative. *Arch Intern Med.* 2010;170:765-71.
- De Vries F, Cockle SM, van Staa TP, Cooper C. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2009;20:1989-98.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006;79:76-83.
- Barrett KE, Barman SM, Boitano S. Overview of Gastrointestinal function & regulation. In: Brooks H, Barrett K, Barman S. *Ganong's Review of Medical Physiology.* 23 ed. Chapter 26. New York: McGraw-Hill; 2009.
- Bronner F. Recent developments in intestinal calcium absorption. *Nutr Rev.* 2009;67:109-13.
- Marcus CS, Lengemann FW. Absorption of Ca⁴⁵ and Sr⁸⁵ from solid and liquid food at various levels of the alimentary tract of the rat. *J Nutr.* 1962;77:155-60.
- Turnberg LA, Fordtran JS, Carter NW, Rector FC. Mechanism of bicarbonate absorption and its relationship to sodium transport in the human jejunum. *J Clin Invest.* 1970;49:548-56.
- Davis GR, Zerwekh JE, Parker TF, Krejs GJ, Pak CY, Fordtran JS. Absorption of phosphate in the jejunum of patients with chronic renal failure before and after correction of vitamin D deficiency. *Gastroenterology.* 1983;85:908-16.
- Vassar PS. The electric charge density of human tumor cell surfaces. *Lab Invest.* 1963;12:1072-7.