WKGF standpunt
Vitamine D suppletie bij kwetsbare ouderen

Fysiologie

De term 'Vitamine D' is een verzamelnaam voor verschillende vitamine D-moleculen. In de praktijk treedt vaak verwarring op doordat niet wordt vermeld of men het heeft over vitamine D2, vitamine D3 of metabolieten daarvan. Wanneer een vitamine D spiegel wordt vermeld, wordt normaliter de calcidiolspiegel (25OHD3 = 25-hydroxycolecalciferol) bedoeld. Belangrijk is te vermelden dat er (inter)nationaal verschillende analysemethoden worden gehanteerd voor bepaling van de calcidiolspiegel. Deze verschillende technieken kunnen een grote spreiding in uitkomst geven, waardoor ze onderling slecht te vergelijken zijn.[1]

Colecalciferol (vitamine D3) wordt voor meer dan 90% gemaakt uit zonlicht in de huid (dus seizoensafhankelijk). Bij blanken stijgt de calcidiolspiegel na 25 minuten blootstelling aan zonlicht van onderarmen en gelaat (tussen de middag in de zomer) equivalent aan een inname van 2000 IE colecalciferol. Bij mensen met een gepigmenteerde of oudere huid, is de aanmaak veel trager. De opname van ergocalciferol (vitamine D2) en colecalciferol uit voedsel is verwaarloosbaar klein.
Colecalciferol wordt in de lever omgezet in calcidiol. Calcidiol wordt in de nier door 1-alfa-hydroxylase onder strenge terugkoppeling naar behoefte omgezet tot calcitriol (1,25-dihydroxycolecalciferol = 1,25-OH_2D_3), de meest actieve metaboliet.[2, 3]

Het circulerend calcitriol oefent een endocriene functie uit, gericht op een goede status van bot en spieren (verhoogt de calcium- en fosfaatconcentratie in het bloed).
Vitamine D heeft echter ook een autocriene functie, waarbij circulerend calcidiol *lokaal* in de weefsels wordt omgezet in calcitriol, dat na binding aan de vitamine D receptor zorgt voor de juiste reactie op specifieke prikkels en daarna lokaal wordt geïnactiveerd door 24-hydroxylering. De autocriene functie speelt oa een rol bij de spierfunctie en bij de preventie van infecties, carcinomen, metabole aandoeningen en auto-immuunziekten.[2-4] De autocriene functie metaboliseert lokaal meer dan 85% van het calcidiol tot calcitriol, maar levert geen bijdrage aan de concentratie van circulerend calcitriol.

Interventiestudies met vitamine D laten een gunstig effect zien op valpreventie, spierkracht en osteoporotische fracturen.[5-8] Een lage vitamine D spiegel lijkt samen te gaan met een hogere mortaliteit.[9]

Streefwaarde

Er bestaat veel discussie over de optimale streefwaarde van de calcidiolspiegel, maar de ondergrens schuift steeds verder naar boven op. De Gezondheidsraad houdt nog een streefwaarde aan van 30 nmol/L bij mensen tot 70 jaar.[10] Boven die leeftijd hanteert de Gezondheidsraad een streefwaarde van 50 nmol/L. De Gezondheidsraad hanteert lagere streefwaarden dan de ons omringende landen.[11] In een aantal publicaties wordt een ondergrens van 60-75 nmol/L aangehouden.[1, 6, 8, 12] Er zijn aanwijzingen dat een spiegel boven de 60-75 nmol/L pas resulteert in fractuur-preventie,[6, 8] en dat een spiegel boven de 60-65

nmol/L pas leidt tot valpreventie en/of verbeterde spierkracht.[1, 7, 8] Er zijn steeds meer aanwijzingen dat een nog hogere streefwaarde de voorkeur verdient.[12] Bischoff toont aan dat het effect op preventie van non-vertebrale fracturen groter wordt bij het verder stijgen van de spiegel tot tenminste 105 nmol/L.[6] Mensen die in de tropen frequent worden blootgesteld aan zonlicht, hebben calcidiolspiegels tot 225 nmol/L. Deze hoge waardes zijn wellicht meer fysiologische waardes.[2] Pas bij een spiegel van 75-80 nmol/L wordt een normalisatie van de PTH-waarde gezien.[8, 12]

Alhoewel op theoretische gronden een hogere streefwaarde van de calcidiolspiegel (en derhalve onderhoudsdosering) logisch lijkt, zijn er weinig interventiestudies verricht waarin dit op harde uitkomstmaten wordt onderbouwd.
Intoxicaties met colecalciferol worden niet gezien bij een onderhoudsdosis < 4000IE/dag.[13] Waarschijnlijk ligt deze waarde veel hoger, aangezien mensen door blootstelling aan zonlicht, een colecalciferolaanmaak van 10.000-25.000 IE per dag kunnen hebben.[14] Het geneesmiddel alfacalcidol (synthetisch vitamine D derivaat) wordt echter itt colecalciferol zonder terugkoppeling omgezet in calcitriol waardoor vaker hypercalciemieën voorkomen.

Oplaaddosis

De halfwaardetijd van calcidiol is ongeveer 2 maanden (langer dan 1 maand zoals in veel literatuur beschreven staat), dus de steady state wordt pas bereikt na ongeveer 8 maanden.[13] Derhalve kan een oplaaddosis worden overwogen. Met een oplaaddosis van 100.000 IE colecalciferol stijgt de calcidiol spiegel (gemiddeld) ongeveer met 37 nmol/L in een week bij niet obese personen.[15] In de literatuur wordt vaak gebruik gemaakt van oplaadschema's met *ergocalciferol* (vitamine D2). Echter ergocalciferol is minder potent dan colecalciferol (vitamine D3).[1, 13] Zo adviseert Holick een oplaaddosis met ergocalciferol van 50.000IE/week gedurende 8 weken.[2] Bij opladen met colecalciferol (zoals in Nederland gangbaar is) moeten derhalve minder hoge oplaaddoseringen worden gebruikt. Een oplaaddosis bij een vitamine D tekort lijkt theoretisch wenselijk, al is het nut van deze ´stootkuren´ volgens de gezondheidsraad nooit aangetoond.[10]

Om snel tot een adequate vitamine D concentratie te komen, kan de volgende formule worden gebruikt tav opladen:[16]

Hoeveelheid colecalciferol internationale eenheden (IE) =
40 x (75 - gemeten vitamine D spiegel) x lichaamsgewicht

Onderhoudsdosis

Per 1000 IE colecalciferol per dag stijgt de calcidiol spiegel gemiddeld met 25 nmol/L tot aan 50 nmol/L en boven de 50 nmol/L met 15 nmol/L. Voor een spiegel van 75 nmol/L is dus gemiddeld 1700 IE méér nodig dan voor een spiegel van 50 nmol/L, in totaal 3700 IE per dag uit voedsel, zonlicht en (zo nodig) suppletie. Intoxicaties zijn niet beschreven bij een onderhoudsdosis < 4000 IE.[4, 13, 14, 17] De CBO richtlijn osteoporose en fractuurpreventie adviseert als onderhoudsdosering niet meer dan 2000IE/dag toe te dienen.[18]

Er bestaat ongerustheid over het nut en de veiligheid van hoge intermitterende toediening van hoge dosis colecalciferol oraal of parenteraal in een frequentie van 1 of meerdere malen per jaar. Recente studies laten een ongunstig effect van hoge onderhoudsdoseringen zien (1x/jaar 500.000 IE geeft méér osteoporotische fracturen;[19] 1x/jaar 300.000 geeft géén afname van non-vertebrale fracturen en van het valrisico tov lagere doseringen).[20]

De gezondheidsraad adviseert dagelijkse inname van 800IE colecalciferol bij mensen boven de 70 jaar.[10] Hiermee zal echter slechts de helft van de populatie een streefwaarde van 75 nmol/L bereiken. Bij veel ouderen met een osteoporotische fractuur is de calcidiol spiegel vaak zo laag dat met 800 IE colecalciferol per dag geen spiegel van 50 nmol/L wordt bereikt. Dit pleit voor (minstens) een verdubbeling van de onderhoudsdosering.[14, 21]

Dit wordt ondersteund door een Belgische RCT waarin bij ouderen *zonder* comorbiditeit een gemiddelde colecalciferol dosis van 1667 tot 4167 IE/dag gedurende 8 weken, bij slechts 57% van de deelnemers resulteerde in een calcidiolspiegel ≥75 nmol/L.[22]

Nierfunctiestoornis

Bij slechte nierfunctie kan, door te weinig actief nierweefsel, de beschikbaarheid van renaal 1-alfa-hydroxylase te laag worden voor optimale productie van calcitriol voor de *endocriene* functie. Dit is met name het geval als er ook depletie is van calcidiol. Bij nierfalen moet daarom eerst colecalciferol worden gegeven. Zo nodig moet alfacalcidol worden toegevoegd *naast* colecalciferol.[23] Voor de *autocriene* functie (lokaal in de weefsels) kan alfacalcidol de rol van colecalciferol (als substraat voor calcidiol) niet overnemen. Bovendien kan calcidiol zelf ook de PTH spiegel verlagen, door intracellulaire omzetting in bijschildkliercellen naar calcitriol dmv 1-alfahydroxylase (mits de calcidiol spiegel hoog genoeg is). Indien op deze wijze onvoldoende PTH-daling wordt bereikt, dient alfacalcidol te worden toegevoegd.

De Richtlijn Chronische Nierschade 2009 van de Nederlandse federatie voor Nefrologie (advies NfN) en de Landelijke Transmurale Afspraak (advies LTA) Chronische Nierschade adviseren bij vitamine D-deficiëntie met een verhoogd PTH (streefwaarde PTH afhankelijk van stadium nierschade) colecalciferol suppletie 50.000 IE per week gedurende 3 maanden, daarna 50.000 IE 1x per maand.[24, 25] Echter, dit schema is overgenomen uit de VS, waar het veel minder potente ergocalciferol (vitamine D2) ipv colecalciferol wordt gebruikt.

Doseringsadvies bij nierfunctiestoornis:
Opladen tot een calcidiol spiegel >75 nmol/L, waarna verder kan worden gegaan met een onderhoudsdosis. Indien na 3 maanden de PTH waarde boven de streefwaarde blijft, dan continueert men colecalciferol, maar voegt men alfacalcidol of calcitriol 0.25 µg 3x per week[25] of 1x per dag[24] toe. Controleer de serumcalcium- en fosfaatspiegel na 4 weken en verhoog de dosering z.n. bij hypocalciëmie en/of stijging van PTH tot 2x boven de normaalwaarde.

Calcium
Calciumsuppletie wordt bij ouderen veelal geadviseerd indien ze minder dan 4 porties zuivel per dag gebruiken. In dat advies wordt geen rekening gehouden met het feit dat de calciumresorptie sterk stijgt als de calcidiol spiegel wordt verhoogd.

Wijzigingen huidig standpunt vitamine D suppletie tov versie 2012[26]

- Er is gekozen voor een lagere oplaaddosis en lagere onderhoudsdosis bij intermitterend (wekelijks, maandelijks) doseren, namelijk max. 25.000IE/week. Voor het opladen volgen we hierin het oplaadschema van 'van Groningen'.[16] Deze dosis benadert de fysiologische situatie beter, aangezien de cutane vitamine D productie door zon expositie equivalent is aan een inname van 10.000-25.000 IE colecalciferol.[14] Bovendien is er mogelijk minder risico op hypercalciurie.[27]

-We bieden nog steeds 2 doseringsschema's aan (schema A en B), maar nu zonder daarbij een voorkeur aan te geven.

***** Bij ***Schema A*** wordt de calcidiol spiegel bepaald (vóór start van suppletie en na 6 maanden, waarbij bij een behaalde spiegel <75 nmol/L de onderhoudsdosis wordt opgehoogd met spiegelcontrole).

***** ***Schema B*** is een pragmatisch schema voor situaties waarin geen spiegel bepaling wenselijk is (bv vanuit efficiëntie, kosten of moeilijkheden bij bloedafname). Omdat met een onderhoudsdosis van 800IE per dag bij kwetsbare ouderen vaak geen spiegel ≥75 nmol/L wordt bereikt, wordt een hogere onderhoudsdosis geadviseerd dan in schema A.

Beschikbare Colecalciferol preparaten in Nederland

A) Colecalciferol voor dagelijkse toediening

- Devaron® tablet 400IE (=10 microgram)
- Divisun® tablet 800IE (=20 microgram)

B) Colecalciferol voor intermitterende toediening (bv per week, maand, 4 maanden, jaar)

Drank

- Colecalciferol unit dose:
  - 25.000 IE (D-Cura®), in plastic drinkampul 1 ml
  - 100.000 IE (D-Cura®), in plastic drinkampul 1 ml
  - 25.000 IE (Fagron), in drinkflesje 15 ml
  - 50.000 IE (Fagron), in drinkflesje 15 ml
  - 100.000 IE (Fagron), in drinkflesje 15 ml

- Colecalciferol drank FNA: - 50.000 IE (1,25 mg)/ml

NB Vanwege de registratie van het product D-Cura is de kans groot dat dranken die magistraal zijn bereid, en de unit dose van Fagron, op termijn zullen verdwijnen van de markt

Tablet/capsule

- Colecalciferol 2800 IE (Fagron) capsule
- Colecalciferol 5600 IE (Fagron) capsule

C) Combinatiepreparaten met colecalciferol

- Combinaties van colecalciferol met calcium: diverse sterktes als bruistablet en kauwtabletten

- Combinaties van colecalciferol met bisfosfonaten: met en zonder calcium, meestal in combinatietablet voor 1x per week

NB Colecalciferol voor parenteraal gebruik is in Nederland niet meer beschikbaar, alleen als ergocalciferol in combinatiepreparaat met vitamine A, E en K (Vitintra®)

NB Vitamine D preparaten kunnen in Nederland worden vergoed indien ze meer dan 600IE bevatten of wanneer ze als combinatiepreparaat met een ander geneesmiddel worden voorgeschreven.

<u>Stroomdiagram A</u>: Bij patiënten MET controle van de vitamine D spiegel

(geen rekening houdend met seizoensfluctuatie)

<u>Controleer vóór vitamine D suppletie de calciumspiegel (voor albumine gecorrigeerd):</u>

-bij hypercalciëmie: advies controle calciumspiegel na vitamine D suppletie.

-bij calciumspiegel ≥ 2.8 mmol/L en afwezigheid van hyperparathyreoïdie: eerst calciumwaarde normaliseren.

Bepaal vitamine D spiegel

↓

Bereken vitamine D tekort (in IE)[16]:

40 x (75 - gemeten vitamine D spiegel) x lichaamsgewicht (Kg)

↓

Opladen: 25.000IE colecalciferol-drank 1x per week, totdat het ´berekende vitamine D tekort´ is aangevuld

Let op (ivm frequente fouten bij opladen) op recept noteren:
- aantal eenheden (IE)
- stopdatum opladen

↓

Onderhoudsdosis:
- 800 IE colecalciferol per dag ***of***
- 5600 IE per week ***of***
- 25000 IE per maand

↓

Controle spiegel: na 6 maanden controle vitamine D spiegel

↓

Spiegel ≥ 75 nmol/L → **Huidige dosis continueren**

Spiegel < 75 nmol/L → **Onderhoudsdosis verhogen**

Controleer spiegel na 6 maanden (Indien spiegel < 75 nmol/L, dan onderhoudsdosis verder ophogen etc)

Doseringsschema bij ernstige nierfunctiestoornissen, zie tekst ´Nierfunctiestoornis'

<u>Stroomschema B</u>: Bij patiënten ZONDER controle van de vitamine D spiegel

Vitamine D suppletie, zònder bepaling van de vitamine D spiegel:

In situaties waarin de voorschrijvend arts geen spiegel wenst te bepalen (ivm efficiëntie, moeilijkheden bloedafname, kosten etc)

Sterke verdenking vitamine D deficiëntie

(bij meerderheid geriatrische patiënten,
oa geïnstitutionaliseerd, weinig buiten, donkere huid)

↓

Opladen: 25.000IE colecalciferol-drank 1x per week, gedurende 6 weken

Let op, ivm frequente fouten bij opladen op recept noteren:
- aantal eenheden (IE)
- stopdatum opladen

↓

Onderhoudsdosis:
- 1600 IE colecalciferol per dag ***of***
- 2x 5600 IE per week ***of***
- 25.000 IE per 2 weken

Literatuur

1. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; Jul;21(7):1151-4.

2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; Jul 19;357(3):266-81.

3. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets* 2011; Jan;12(1):4-18.

4. Holick MF. Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. *Nat Rev Endocrinol* 2011; Feb;7(2):73-5.

5. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006; Feb 27;166(4):424-30.

6. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; Mar 23;169(6):551-61.

7. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; Oct 1;339:b3692.

8. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2008; Aug;88(2):537S-40S.

9. Pilz S, Dobnig H, Tomaschitz A, Kienreich K, Meinitzer A, Friedl C, et al. Low 25-hydroxyvitamin D is associated with increased mortality in female nursing home residents. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; Apr;97(4):E653-7.

10. Gezondheidsraad. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. Den Haag: 2012. Report No.: 1012/15.

11. Muskiet F, Schuitenaker G, Veer van der E, Wielders J. Een kritische beschoudwing van de aanbevelingen en de rationale van het Gezondheidsraad rapport 'Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D' 2013;38(3):169.

12. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; Aug;25(4):681-91.

13. Vieth R. The pharmacology of vitamin D, including fortification strategies. In: Feldman D, Glorieux F, editors. Vitamin D. 2nd ed.academic press; 2005.

14. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D defiency; an Endocrine Society clinical practice guideline. Available at: https://www.endocrine.org/~/media/endosociety/Files/Publications/Clinical%20Practice%20Guidelines/FINAL-Standalone-Vitamin-D-Guideline.pdf., 2011.

15. Ilahi M, Armas LA, Heaney RP. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2008; Mar;87(3):688-91.

16. van Groningen L, Opdenoordt S, van Sorge A, Telting D, Giesen A, de Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 2010; Apr;162(4):805-11.

17. Dietary reference intakes for calcium and vitamin d; an Institute of Medicine (IOM) report. Available at: http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-calcium-and-vitamin-D.aspx., 2010.

18. Osteoporose en fractuurpreventie; CBO richtlijn. Available at: http://www.cbo.nl/Downloads/1318/Definitieve%20richtlijn%20Osteoporose%2028-04-2011.pdf.

19. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; May 12;303(18):1815-22.

20. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007; Dec;46(12):1852-7.

21. Berg van den J, Geel van T, Geusens P. bij alle fracturen vitamine D bepalen?. *NTVG* 2010;154(18):840.

22. Cavalier E, Fache W, Souberbielle JC. A Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Parallel Study of Vitamin D3 Supplementation with Different Schemes Based on Multiples of 25,000 IU Doses. *Int J Endocrinol* 2013;2013:327265.

23. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. Evidence for persistent vitamin D 1-alpha-hydroxylation in hemodialysis patients: evolution of serum 1,25-dihydroxycholecalciferol after 6 months of 25-hydroxycholecalciferol treatment. *Nephron Clin Pract* 2008;110(1):c58-65.

24. Richtlijn voor de behandeling van patienten met chronische nierschade; Nederlandse federatie voor Nefrolofie (NfN) . Available at: http://www.kwaliteitskoepel.nl/assets/structured-files/NIV/Betrokkenbij/Chronische-nierschade-2009.pdf., 2009.

25. Grauw de W, Kaasjager H, Balen van J. Landelijke transmurale afspraak chronische nierschade. *H&W* 2009;52(12):586.

26. Werkgroep Klinische GerontoFarmacologie (WKGF) van de Nederlandse Vereniging van Klinische Geriatrie (NVKG). Standpunt vitamine D suppletie. ; 2012.

27. Zwart SR, Parsons H, Kimlin M, Innis SM, Locke JP, Smith SM. A 250 mug/week dose of vitamin D was as effective as a 50 mug/d dose in healthy adults, but a regimen of four weekly followed by monthly doses of 1250 mug raised the risk of hypercalciuria. *Br J Nutr* 2013; Apr 18;:1-7.

Acknowledgement
M. Emmelot en H. Vollaard

Auteur
Namens de Werkgroep Klinische Gerontofarmacologie (WKGF) van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG), wkgf@nvkg.nl

Janet Bootsma; klinisch geriater / klinisch farmacoloog
Jeroen Bosch Ziekenhuis (JBZ), Den Bosch

Oktober, 2013