

Colecalciferol (vitamine D3) A11CC05, juli 2019

Indicatie

- Preventie en behandeling van vitamine D deficiëntie.
- Als adjuvans bij behandeling van osteoporose bij patiënten die een risico lopen op een vitamine D tekort, eventueel in combinatie met calcium.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Colecalciferol wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van vitamine D deficiëntie en als adjuvans bij de behandeling van osteoporose. Het effect van vitamine D op spierkracht, vallen en fractuurpreventie is onduidelijk. Bij een ernstige vitamine D deficiëntie lijkt vitamine D suppletie wel een positief effect te hebben. Zo heeft coledcalciferol mogelijk een positief effect op de preventie van heupfracturen bij kwetsbare ouderen in het verpleeghuis. In het geval van onvoldoende calcium inname via de voeding (minder dan 1200 mg per dag) wordt geadviseerd vitamine D in combinatie met calcium voor te schrijven ter behandeling van osteoporose.

Dosering

Voor het bepalen van de juiste dosering kan het bepalen van de calcidiolconcentratie behulpzaam zijn. Behandeling van Vitamine D deficiëntie >70 jaar (calcidiol 35-50 nmol/l): 800IE/dag of equivalent daarvan per week of maand.

Bij ernstige deficiëntie (calcidiol <35 nmol/l) oplaaddosering berekenen met de volgende formule:

hoeveelheid IE coledcalciferol = $40 \times (75 - \text{gemeten calcidiolspiegel}) \times \text{lichaamsgewicht in kg}$. De oplaaddosis is vervolgens 25.000IE/week totdat dit tekort is aangevuld.

Wanneer geen calcidiolconcentratie bepaling mogelijk is het oplaadschema 1600- 2400 IE per dag of een equivalente week dosering van 11.200-16.800 IE per week gedurende 8 weken.

De onderhoudsdosering is 800IE/dag (=20 ug) of 5.600IE/week (= 140 ug) of 25.000IE/maand (=625 ug). De wekelijkse dosering krijgen patiënten vergoed vanuit de zorgverzekering.(3,4)

Behandeling als adjuvans van osteoporose: coledcalciferol 800 IE/week (of equivalent daarvan per week of per maand) bij voorkeur in combinatie met calcium indien patiënt zelf een te lage calciuminname met de voeding heeft.

Gebruiksgemak

De dagelijkse dosis (800IE) kan ook 1x per week ingenomen worden (5.600IE) of 1x per maand (25.000IE). De tablet mag worden fijngemaakt.(1) Colecalciferol kan ook als drank worden voorgeschreven.

Stoppen van de medicatie

Er is geen informatie beschikbaar over stoppen met coledcalciferol.

Ervaring

Het aantal in RCT's bestudeerde ouderen is zeer groot (>40.000).

Effectiviteit

Vitamine D suppletie is bestudeerd in meerdere meta-analyses met een groot aantal RCT's bij ouderen met wisselende bevindingen op het gebied van effectiviteit.(5-19)

Vitamine-D-deficiëntie

Er is een positief effect van vitamine D suppletie op het verminderen van het valrisico met een risicoreductie van 34% (OR 0.66 (0,53-0,82) in een meta-analyse.(5)

Vitamine D suppletie geeft wisselende resultaten bij verbetering van de spierkracht. Er is een significant positief effect op balans en spierkracht van de onderste extremiteiten in meerdere RCTs, maar niet van andere spiergroepen.(6-12)

Een meta-analyse toont dat bij gebruik van tenminste 3 jaar vitamine D de mortaliteit significant daalt: RR (95%CI) 0.94 (0.90-0.98).(13)

Adjuvans bij osteoporose

Er zijn wisselende resultaten van vitamine D suppletie bij ouderen op het verminderen van de incidentie van fractures, maar goede effecten als er voldoende hoge dosis vitamine D wordt gegeven (800IE of meer) en tevens calcium wordt gesuppleerd.(14-20)

Andere indicaties

Case-control en cohort studies suggereren dat hoge vitamine D spiegels geassocieerd zijn met een verminderd risico op auto-immuunziekten, type 2 diabetes, cardiovasculaire ziekten en kanker, maar grote klinische trials ontbreken.(21)

Bijwerkingen

Hoge doseringen vitamine D, bolus 500.000 IE per jaar, kunnen een toename geven van vallen en fractures.(22)

Interactiepotentieel

Het interactiepotentiaal is middelgroot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).(1,2,23)

Farmacokinetiek

Er zijn geen verschillen bekend tussen de kinetiek bij ouderen en jongeren.

Er zijn studies met verschillende soorten doseringen uitgevoerd bij ouderen.(24-26)

Bij psychogeriatrische verpleeghuispatiënten gaven capsules een beter resultaat dan druppels.(26)

Uitgebreide tekst

Dosis

Voor het bepalen van de juiste dosering kan het bepalen van de calcidiolconcentratie behulpzaam zijn.

Behandeling van Vitamine D deficiëntie >70 jaar (calcidiol <50 nmol/liter).(30)

- Bij ernstige deficiëntie (calcidiol <35 nmol/l) oplaaddosering berekenen met de volgende formule:

hoeveelheid IE colecalciferol = $40 \times (75 - \text{gemeten calcidiolspiegel}) \times \text{lichaamsgewicht in kg}$. De oplaaddosis is vervolgens 25.000IE/week tot dat dit tekort is aangevuld.

- De onderhoudsdosering is 800IE/dag (=20 ug) of 5.600IE/week (=140 ug) of 25.000IE/maand (= 625 ug).(29) Controleer eventueel na 6 maanden de calcidiolspiegel.
Bij >50 nmol/liter de dosering handhaven. Bij <50 nmol/liter de dosering verhogen.

Wanneer geen calcidiolconcentratie bepaling mogelijk is het oplaadschema 1600- 2400 IE per dag of een equivalente week dosering van 11.200-16.800 IE per week gedurende 8 weken gevolgd door de onderhoudsdosis.

Profylaxe van vitamine D deficiëntie en adjuvans in de behandeling van vitamine D deficiëntie bij patiënten met osteoporose 800-1000IE/dag of 5.600IE/week of 25.000IE/maand.(2,3)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Nee.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Vitamine D wordt niet routinematig gesuppleerd bij patiënten met verminderde nierfunctie om PTH te onderdrukken, maar alleen bij vermoeden op of aangetoonde vitamine D deficiëntie. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie wordt colecalciferol niet meer omgezet in de actieve vorm en wordt vaak de actieve vorm van vitamine D (alfacalcidol) toegevoegd. Er is een relatieve contra-indicatie voor colecalciferol bij patiënten met een verhoogde kans op nierstenen.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Geen dosisaanpassing nodig bij leverinsufficiëntie.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Tabletten en capsules beschikbaar in verschillende doseringen.

400, 800, 4.000, 5.600, 7.000, 25.000, 30.000, 50.000, 100.000 IE.

Tablet mag worden fijngemaakt.

Druppels en drank beschikbaar in verschillende concentraties:

2.400IE/ml (ampul 10ml), 25.000IE/ml (ampul 1ml), 50.000 IE/ml (doseerspuit),

100.000 IE/ml (ampul 1 ml)

Omreken tabel van vitamine D3 van Internationale Eenheden (IE) naar microgram.(29)

Internationale Eenheid (IE)	= microgram (microg)
1	0,025
40	1

400	10
800	20
10.000	250
25.000	625
100.000	2500
300.000	7500

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee. In een randomized cross-over studie bij patiënten >50 jaar was er een voorkeur voor de dosis van 1x per maand boven een 1x daagse dosis van vitamine D met calcium met een betere therapietrouw, maar er was geen significant verschil in de hoogte van de vitamine D spiegels.(27)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Nee.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:
>65 jaar : >40.000.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron GIP-database 2017)

65-74 jaar: 62.056 mannen en 106.320 vrouwen.

≥75 jaar: 99.524 mannen en 188.030 vrouwen.

Aangezien vitamine D ook als Over-The-Counter (OTC) preparaat verkocht wordt hetgeen niet in de GIP-database wordt geregistreerd, ligt het daadwerkelijke gebruik waarschijnlijk hoger.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Vitamine-D-deficiëntie

Er is een positief effect van vitamine D suppletie op het verminderen van het valrisico. Een meta-analyse van 8 RCT's (totaal aantal participanten 2.426) toonde bij suppletie van 700IE/dag en meer een reductie van vallen met 34% (OR 0.66 (0,53-0,82, p=0,0002). Een lage dosis vitamine D (<700IE/dag) gaf geen verminderde kans op vallen (OR 1.14 (0.69-1.87)).(5)

Vitamine D suppletie geeft wisselende resultaten op verbetering van de spierkracht.(6-12)

In drie RCTs gaf 800 IE vitamine D/dag een verbetering van 4-11% in spiersterkte van de onderste extremiteiten, en een verbetering van 28% in balans bij ouderen >65 jaar binnen een periode van 2-12 maanden.(6-8)

In een meta-analyse van 13 RCTs bij patiënten >60 jaar had vitamine D een positief significant effect op de balans en op de functie van de onderste extremiteiten gemeten met de timed up and go en de spierkracht.(9)

Een meta-analyse concludeert dat het effect van vitamine D op hand-knijp-kracht niet aantoonbaar is, maar dat vitamine D een significante verbetering gaf van de spiersterkte van de onderste extremiteiten bij patiënten met een lage 25(OH)vitamine D serum concentratie (<25nmol/L) aan het begin van de studie.(10)

In een RCT kregen 110 patiënten >60 jaar, met een serum 25(OH)D ≤ 20 ng/l (= <50 nmol/l), 800 IU vitamine D per dag of placebo. Wanneer de vitamine D concentratie na 4 maanden te laag was (<28 ng/mL = <70 nmol/l) werd 800 IU vitamine D extra per dag gegeven. Na 12 maanden was de gemiddelde (\pm SD) serum 25(OH)D $32,5 \pm 5$ ng/ml (= $81 \pm 12,7$ nmol/l) in de interventiegroep en $19,8 \pm 7,3$ ng/ml (= $49,5 \pm 18$ nmol/l) in de controlegroep. Er was geen significant verschil in spiersterkte of spiermassa van de benen.(11)

In een RCT kregen 217 patiënten van 50-79 jaar (gemiddelde leeftijd 63 jaar, 48% vrouw) met artrose van de knieën en een serum 25(OH) D van 12,5-60 nmol/l (5.2-24 ng/ml) maandelijks 50.000 IU oraal vitamine D3 (n=104) of placebo (n=113) gedurende 24 maanden. Er waren geen significante verschillen in omvang of functie van de abdominale spieren.(12)

Een meta-analyse van 42 studies toont dat bij gebruik van tenminste 3 jaar vitamine D de mortaliteit significant daalt: RR (95%CI) 0.94 (0.90-0.98). Bij een kortere duur van de vitamine D suppletie was er geen voordeel: RR (95%CI) 1.04 (0.97-1.12).(13)

Adjuvans bij osteoporose

Er zijn wisselende resultaten van vitamine D suppletie bij ouderen op het verminderen van de incidentie van fracturen.(14-20)

Een meta-analyse met 12 RCT's bij patiënten > 65 jaar, die het effect van vitamine D suppletie op botdichtheid onderzochten (n=42.279), toonde dat het risico op een heupfractuur verminderde met 18% en het risico op non-vertebrale fracturen verminderde met 20% bij een dosis hoger >482 IE/dag.(14)

Een andere meta-analyse met 11 RCTs bij patiënten met gemiddelde leeftijd van 76 jaar (91% vrouw) onderzocht het effect van vitamine D suppletie. Er werd een reductie van 30% in heupfracturen en een reductie van 14% in niet-vertebrale fracturen gezien bij een dosis van 800 IE/dag of hoger (spreiding 792-2000IE/dag).(15)

Een meta-analyse van 10 RCTs en 3 open studies, uitgevoerd door de *US department of Health and Human services*, bij patiënten >50 jaar toonde dat vitamine D suppletie geen significante vermindering van fracturen gaf (OR = 0.90; 95% CI 0.81-1.02), maar wel als er tevens calcium werd gesuppleerd.(16) Deze uitkomst werd bevestigd door drie meta-analyses.(17-19) Er werd een significante vermindering in fracturen gezien wanneer er gelijktijdig calciumsuppletie wordt gegeven (HR= 0.92; 95%CI 0.86- 0.99).(18)

In een meta-analyse van 8 RCTs (n=30,970 patiënten >65 jaar) met 800 IE vitamine D/dag was er een significante 15% reductie van totale fracturen (RR=0.85;95%CI

0.73–0.98) en een significante 30% reductie van heup fracturen (RR=0.70;95%CI 0.56–0.8).(19)

Een meer recente meta-analyse uit 2018 van 81 RCTs (n=53537 patiënten, waarvan 59% 65 jaar of ouder) toont geen klinisch relevant effect van vitamine D suppletie op vallen, fracturen, of botdichtheid.(20) Echter uit een subgroepanalyse van patiënten met een ernstige vitamine D deficiëntie (<10 ng/ml) kwam wel een significant positief op de botmineraaldichtheid. Tevens was de follow-up duur bij 68% van trials slechts minder dan een jaar.

Andere indicaties

Case-control en cohort studies suggereren dat hoge vitamine D spiegels geassocieerd zijn met een verminderd risico op auto-immuunziekten, type 2 diabetes, cardiovasculaire ziekten en kanker, maar grote klinische trials ontbreken en de resultaten van verschillende onderzoeken zijn soms tegenstrijdig.(21)

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

De NNT is 36 bij kwetsbare ouderen in het verpleeghuis voor de preventie van heupfracturen. Er kon geen NNT worden berekend voor thuiswonende ouderen.(31)

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Tijd tot effect is afhankelijk van mate van vitamine D deficiëntie. Reductie van valrisico werd binnen 2-5 maanden bereikt.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Vitamine D suppletie is mogelijk niet effectief voor de primaire preventie bij patiënten > 50 jaar met osteoporose en zonder vitamine D deficiëntie.(28)

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Hoge doseringen vitamine D (bolus 500.000 IE per jaar) kunnen een toename geven van vallen en fracturen. De incidence rate ratio [RR] voor vallen bij vitamine D ten opzichte van placebo bedroeg 1.15; (95% CI] 1.02-1.30; P = .03). De incidence RR voor fracturen met vitamine D ten opzichte van placebo bedroeg 1.26 (95% CI 1.00-1.59;p=0.047).(22)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Nee.

Is een post-autorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: nee.

Delier: nee.

Duizeligheid: nee.

Valneiging en/of motorische functie: toename van vallen bij jaarlijkse hoge bolus dosering van 500.000IE.(22)

Sedatieve effecten: nee.

Orthostatische effecten: nee.

Invloed op voedselinname: er is mogelijk een invloed op de voedselinname door misselijkheid en abdominale pijnklachten.

Hemostase: nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen: soms (0,1-1%) hypercalciëmie met mogelijk hartritmestoornissen.

Cognitie: nee.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Geneesmiddelen die de werking van vitamine D versterken

Colecalciferol verhoogt de calciumserumconcentratie. Let op bij gelijktijdig gebruik van andere middelen die een toename geven van de calciumserumconcentratie zoals thiazide diuretica. Het effect van digoxine kan worden versterkt.

Geneesmiddelen die de werking verminderen

Colecalciferol wordt in de lever gehydroxyleerd door cytochroom P450 enzymen, waaronder CYP3A4. Gelijktijdig gebruik van coledcalciferol met middelen die gemetaboliseerd worden door dezelfde CYP3A4 enzymen, zoals simvastatine, atorvastatine, lovastatine, rifampicine, isoniazide, fenytoïne, fenobarbital, primidon hebben invloed op vitamine D hydroxylering.

Glucocorticosteroiden verlagen mogelijk de serum concentratie van coledcalciferol. Colecalciferol is een vet oplosbaar vitamine en wordt vooral m.b.v. galzouten en voedsellipiden opgenomen in de darmen. Middelen die de productie van galzouten verminderen, verlagen de absorptie van coledcalciferol. Dit geldt voor colestipol en cholestyramine. Orlistat vermindert de absorptie van vetten en heeft daarom ook een invloed op de absorptie van vitamine D.(1,2,23)

Het interactiepotentieel is middelgroot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Actief vitamine D kan hypercalciëmie veroorzaken. Hypercalciëmie veroorzaakt in een vroeg stadium gastro-intestinale symptomen zoals anorexie, misselijkheid, braken, obstipatie, polyurie, moeheid. In een later stadium veroorzaakt het hartritmestoornissen.

Bij patiënten met sarcoïdose wordt vitamine D gecontra-indiceerd omdat bij deze patiënten er een verhoogde omzetting is van coledalciferol in de actieve vorm. Granulomen hebben een hoge activiteit van hydroxylase α -1, een enzym wat 25(OH) vitamine D omzet in de actieve vorm. Hypercalciëmie kan ontstaan.

Farmacokinetiek

Colecalciferol is vitamine D₃. Vitamine D₃ wordt onder invloed van ultraviolet licht geproduceerd in de huid als de zon hoog genoeg staat. In Nederland is dit alleen het geval van ongeveer maart tot en met september. Zowel een oudere huid als een donkere huid maakt onder invloed van de zon minder snel vitamine D aan dan een jongere, lichte huid. Vitamine D₃ zit op beperkte schaal in bepaalde voedingsbronnen (vette vis, lever, vlees en melkproducten) en wordt in Nederland toegevoegd aan margarine, halvarine en bak- en braadproducten. Het wordt opgenomen in het duodenum m.b.v. voedsellipiden en galzouten. In de lever wordt dit door middel van CYP-enzymen omgezet in 25(OH)-vitamine D. In de nieren wordt 25(OH)-vitamine D omgezet in 1,25(OH)-vitamine D. Dit is de actieve vorm.

De halfwaardetijd bedraagt ongeveer 50 dagen. De halfwaardetijd van calcidiol is ongeveer 2 maanden.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Een eenmalige intramusculaire injectie van 100.000 IE coledalciferol gaf een gemiddelde 25(OH)D serumconcentratie na 4 weken van 70.9 nmol/l vergeleken met 32.7 nmol/l in de placebo groep (p=0.002). De toename van de 25(OH)D serumconcentratie na 28 dagen was vergelijkbaar met de maandelijkse orale dosering van 8.000IU: 83.4 nmol/l (p=0.264).(24)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Aan 379 patiënten \geq 70 jaar (gemiddelde leeftijd 75 jaar, 48% vrouw) werden at random een dosis van 12.000, 24.000 of 48.000IE vitamine D₃ per maand gegeven. De gemiddelde (\pm SD) baseline plasma 25-(OH) D-concentratie bedroeg 40 ± 20 nmol/L. De concentratie nam toe tot een gemiddelde van 55.9, 64.6, respectievelijk 79.0 nmol/L (p<0.01).(25)

Aan 71 psychogeriatrische verpleeghuispatiënten (25 mannen, 46 vrouwen) met een gemiddelde leeftijd van 83 jaar (± 7) werden coledalciferol capsules (5600 IU) 1x per week of 3 coledalciferol druppels per week (7500 IU) gegeven gedurende minstens 3 maanden. 52 kregen de capsules en 19 patiënten de druppels. De gemiddelde serum 25(OH)D-concentratie was 90 (± 22) nmol/L bij de capsule gebruikers en 49 (94%) waren voldoende gesuppleerd. Bij de gebruikers van druppels bedroeg de gemiddelde serum 25(OH)D-concentratie 41 (± 8) nmol/L en 6 (32%) waren voldoende gesuppleerd.(26)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

De halfwaardetijd van vitamine D bedraagt 50 dagen en de halfwaardetijd van calcidiol 2 maanden. Een bovengrens van 2000IE/dag wordt geadviseerd bij kwetsbare ouderen. Bij een hogere dosis ontstaat er overdosering met kans op hypercalciëmie.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

- Bij patiënten met verminderde nierfunctie is calcium en fosfaat controle geïndiceerd bij gebruik van colecalciferol.
- Bij doseringen van >10.000IE/dag zijn controles van calcium geïndiceerd.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Nee.

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [colecalciferol](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [colecalciferol](#).
3. 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.
4. [Vitamine D suppletie bij ouderen](#). Standpunt Special Interest Group Farmacotherapie bij ouderen.
5. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009 Oct;339:b3692.
6. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. Osteoporos Int 2008, 16:16.
7. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C: Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. J Bone Miner Res 2000, 15(6):1113-1118.
8. Bischoff HA, Staehelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew RA, Conzelmann M: Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2003, 18(2):343-351.
9. Muir SW, Montero-Odasso M: Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2011, 59(12):2291-2300.
10. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL: Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2011, 22(3):859-871.
11. Shea MK, Fielding RA, Dawson-Hughes B. The effect of vitamin D supplementation on lower-extremity power and function in older adults: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2019 Feb 1;109(2):369-379.
12. Cuellar WA, Blizzard L, Hides JA, et al. Vitamin D supplements for trunk muscle morphology in older adults: secondary analysis of a randomized controlled trial. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2019 Feb;10(1):177-187.
13. Zheng Y, Zhu J, Zhou M, Cui L, Yao W, Liu Y. Meta-analysis of long-term vitamin D supplementation on overall mortality. PLoS One. 2013 Dec 3;8(12):e82109.

14. 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.
15. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, Meyer HE, Pfeifer M, Sanders KM, Stähelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B: A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012, 367(1):40-49.
16. Cranny A, Horsley T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. 2007. <http://archive.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/vitamd/vitad.pdf>. 2007.
17. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P: Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92(4):1415-1423.
18. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010, 340:b5463.
19. Weaver CM et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2016;27(1):367-376.
20. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:847-58.
21. Bruyère O, Cavalier E, Souberbielle JC et al. Effects of vitamin D in the elderly population: Current status and perspectives. *Arch Public Heal.* 2014;72(1):1-10.
22. Sanders KM, Stuart AL, Nicholson GC. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303(18):1815-1822.
23. Inoshima N, Wilke G et al. Drug-vitamin D interactions: A systematic review of the literature. 2012;17(10):1310-4.
24. Wylon K, Drozdenko G, Krannich A, Heine G, Dölle S, Worm M. Pharmacokinetic Evaluation of a Single Intramuscular High Dose versus an Oral Long-Term Supplementation of Cholecalciferol. *PLoS One.* 2017 Jan 23;12(1):e0169620.
25. Aspray TJ, Chadwick T, Francis RM, McColl E, Stamp E, Prentice A, et al. Randomized controlled trial of Vitamin D supplementation in older people to optimize bone health. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(1):207-17.
26. Veleva BI, Chel VGM, Achterberg WP. Efficacy of daily 800 IU vitamin D supplementation in reaching vitamin D sufficiency in nursing home residents: cross-sectional patient file study. *BMC Geriatr.* 2014;Sep 19;14:103.
27. Bruyère O, Deroisy R, Dardenne N et al. A phase IV, two-armed, randomized, cross-over study comparing compliance with once-a-month administration of vitamin D3 to compliance with daily administration of a fixed-dose combination of vitamin D3 and calcium during two 6-month periods. *Osteoporos Int.* 2015 Dec;26(12):2863-8.
28. Bischoff-Ferrari HA. Should vitamin D administration for fracture prevention be continued? : A discussion of recent meta-analysis findings. *Z Gerontol Geriatr.* 2019 Jul 1. doi: 10.1007/s00391-019-01573-9. [Epub ahead of print]
29. <https://www.henw.org/artikelen/vitamine-d-suppletie> Tabel 2 Omrekening van vitamine D3 van Internationale Eenheden (IE) naar microgram.
30. <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2012/09/26/evaluatie-van-de-voedingsnormen-voor-vitamine-d>

31. <http://www.thennt.com/nnt/vitamin-d-for-fracture-prevention-elderly-nursing-home/>