

Vitamine D

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-hydroxycolecalfiferol) bedoeld.

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 colecalfiferol. Bij mensen met een gepigmenteerde of oudere huid, is de aanmaak veel trager. De opname van ergocalciferol (vitamine D2) en colecalfiferol 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-dihydroxycolecalfiferol = 1,25-OH₂D₃), de meest actieve metaboliet.^{1,2}

Het circulerend calcitriol oefent een endocriene functie uit, gericht op een goede status van bot en spieren (verhoogt 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 o.a. een rol bij de spierfunctie en bij de preventie van infecties, carcinomen, metabole aandoeningen en auto-immuunziekten.¹⁻³ 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.⁴⁻⁷

Een lage vitamine D spiegel lijkt samen te gaan met een hogere mortaliteit.⁸

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 van 30 nmol/L ♀ < 50 jaar en ♂ < 70 jaar.⁹ Boven die leeftijd hanteert de Gezondheidsraad een streefwaarde van 50 nmol/L. In een aantal publicaties wordt een ondergrens van 60-75 nmol/L aangehouden.^{5,7,10,11} Er zijn aanwijzingen dat een spiegel boven de 60-75 nmol/L pas resulteert in fractuur-preventie^{5,7}, en dat een spiegel boven de 60-65 nmol/L pas leidt tot valpreventie en/of verbeterde spierkracht.^{6,7,10} Er zijn steeds meer aanwijzingen dat een nog hogere streefwaarde de voorkeur verdient.¹¹ 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.⁵ De normaalwaarde bij mensen die in de tropen veel buiten zijn in zwembkleding, ligt bij een spiegel tussen de 100 tot 250 nmol/L en is wellicht een meer fysiologische waarde.¹ Pas bij een spiegel van 75-80 nmol/L wordt een normalisatie van de PTH-waarde gezien.^{7,11}

Alhoewel op theoretische gronden een hogere streefwaarde van de calcidiolspiegel (en derhalve onderhoudsdosering) logisch lijkt, zijn er weinig studies verricht waarin dit op harde uitkomstmaten wordt onderbouwd.

Intoxicaties met colecalciferol worden niet gezien bij een onderhoudsdosis < 4000IE/dag.¹² 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 8 maanden.¹² 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 (Ilahti)¹³. In de literatuur wordt vaak gebruik gemaakt van oplaadschema's met *ergocalciferol* (vitamine D2). Echter ergocalciferol is minder potent dan colecalciferol (vitamine D3).^{10,12} Zo adviseert Holick een oplaaddosis met ergocalciferol van 50.000IE/week gedurende 8 weken.¹ Bij opladen met colecalciferol 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.⁹

Om tot snel tot een adequate vitamine D concentratie te komen kan de volgende formule worden gebruikt tav opladen¹⁴:

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 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.^{3,12,15,16} De CBO richtlijn osteoporose adviseert als onderhoudsdosering niet meer dan 2000IE/dag toe te dienen.¹⁷

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 fracturen¹⁸; 1x/jaar 300.000 geeft géén afname van non-vertebrale fracturen en van het valrisico tov lagere doseringen.¹⁹)

De gezondheidsraad adviseert dagelijkse inname van 800IE colecalciferol bij bewoners van een verzorgings- of verpleeghuis, vrouwen >50 jaar en mannen >70 jaar die onvoldoende buiten komen of een donkere huidskleur hebben, gesluierde vrouwen >50 jaar en bij patiënten met osteoporose.⁹ 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.^{15,20}

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.²¹ 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 bijnierschilddrievormen 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.^{22,23} Echter, dit schema is overgenomen uit de VS, waar het veel minder potente ergocalciferol (vitamine D2) ipv colecalciferol wordt gebruikt.

Doseringsadvies bij nierfunctiestoornis:

Als patiënten geen obesitas of resorptiestoornis hebben, zijn 1 of 2 laaddoses van 100.000 IE doorgaans voldoende om een calcidiol spiegel >75 nmol/L te verkrijgen, 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 week²³ of 1x per dag²² toe. Controleer de serumcalcium- en fosfaatpiegel 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 (= 1000 mg calcium) per dag gebruiken. In dat advies wordt geen rekening gehouden met het feit dat de calciumresorptie sterk stijgt als de calcidiol spiegel wordt verhoogd. 500 mg calcium inname per dag zou voldoende zijn bij adequate vitamine D spiegels. De CBO richtlijn osteoporose adviseert 500 mg calcium suppletie per dag bij patiënten die minder dan 1000 mg calcium per dag gebruiken.¹⁷ Doseringen van 1000 mg per dag worden alleen geadviseerd indien patiënten helemaal geen zuivelproducten gebruiken (ivm verhoogd risico op cardiovasculaire events).²⁴

Beschikbare Colecalciferol preparaten in Nederland

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

- Colecalciferol

- Vaak kan de apotheek een magistrale bereiding maken, in verschillende doseringen.
- Fagron (commerciële magistrale bereider) levert capsules van 2800 IE en 5600IE en drinkflesjes (unitdose) van 15 ml met 25.000, 50.000 of 100.000 IE.
- Devaron® tablet 400IE (=10 microgram)

-OTC: oa Davitamon D 50+ tablet 2,5 microgram=100IE, Davitamon druppels (1 druppel = 1 microgram=40IE),

- Combinatiepreparaten met colecalciferol:

- Calciumcarbonaat/colecalciferol

- Cad® bruistablet 500mg/440IE of 1000mg/880IE
- Calcichew D3®kauwtablet 500mg/400IE, 1000mg/800IE en 500mg/800IE
- Calcium D®bruistablet 600mg/400IE
- Kalcipos-D®kauwtablet 500mg/800IE
- Calciumtrifosfaat/colecalciferol (Calisvit®) sachet 1200mg/800IE
- Alendroninezuur/colecalciferol (Adrofance®, Fosavance®): 70mg/2800IE en 70mg/5600IE
- Alendroninezuur/calciumcarbonaat/colecalciferol (Bonendro®): dag 1 70 mg alendroninezuur en dag 2 tm 7 CaD sachet 1000mg/880IE

Colecalciferol voor parenteraal gebruik is in Nederland niet meer beschikbaar

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

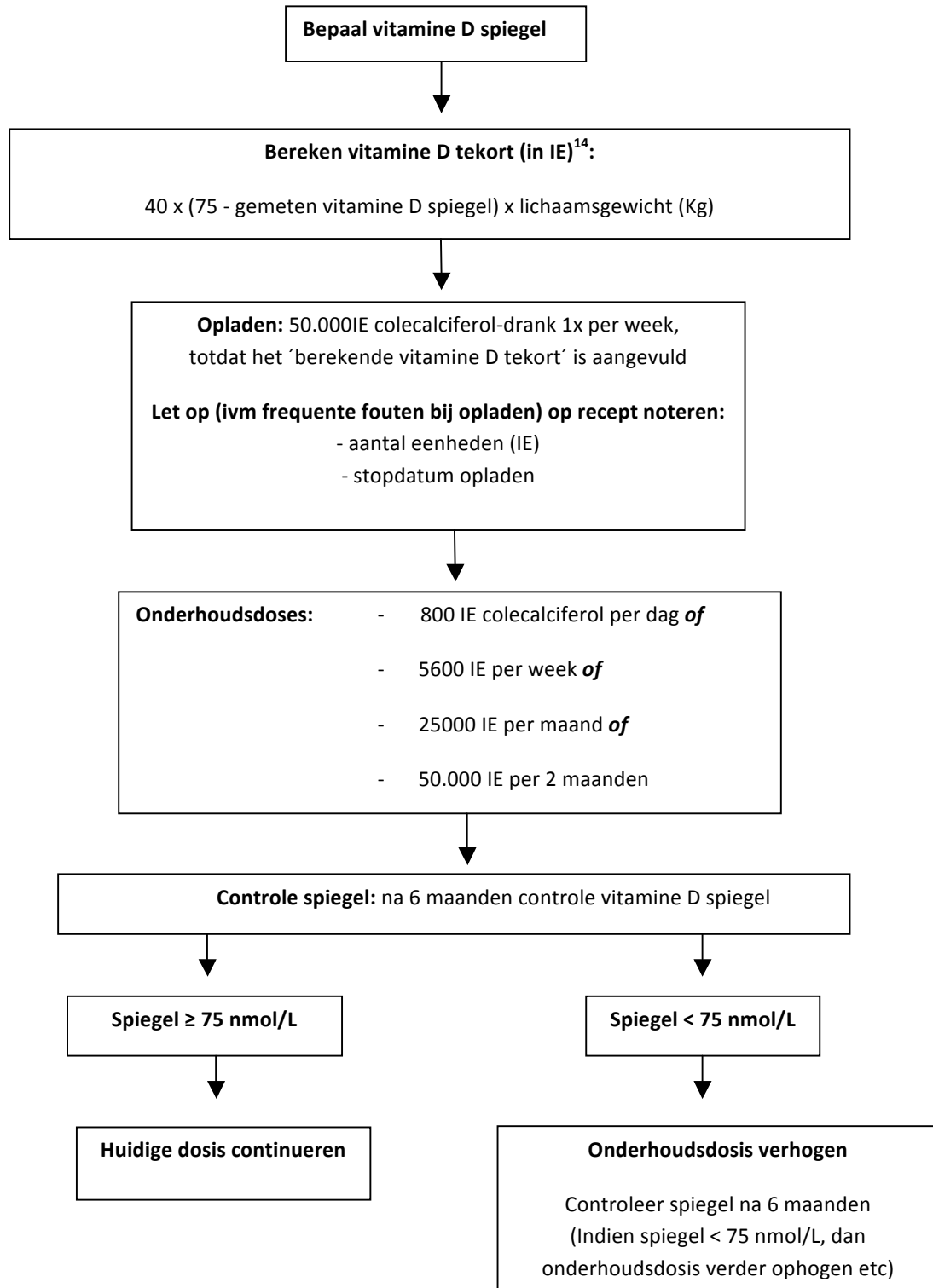
Stroomdiagram 'vitamine D suppletie' (= aanbevolen schema)

(geen rekening houdend met seizoensfluctuatie)

Controleer vóór vitamine D suppletie de calciumspiegel (voor albumine gecorrigeerd):

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

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

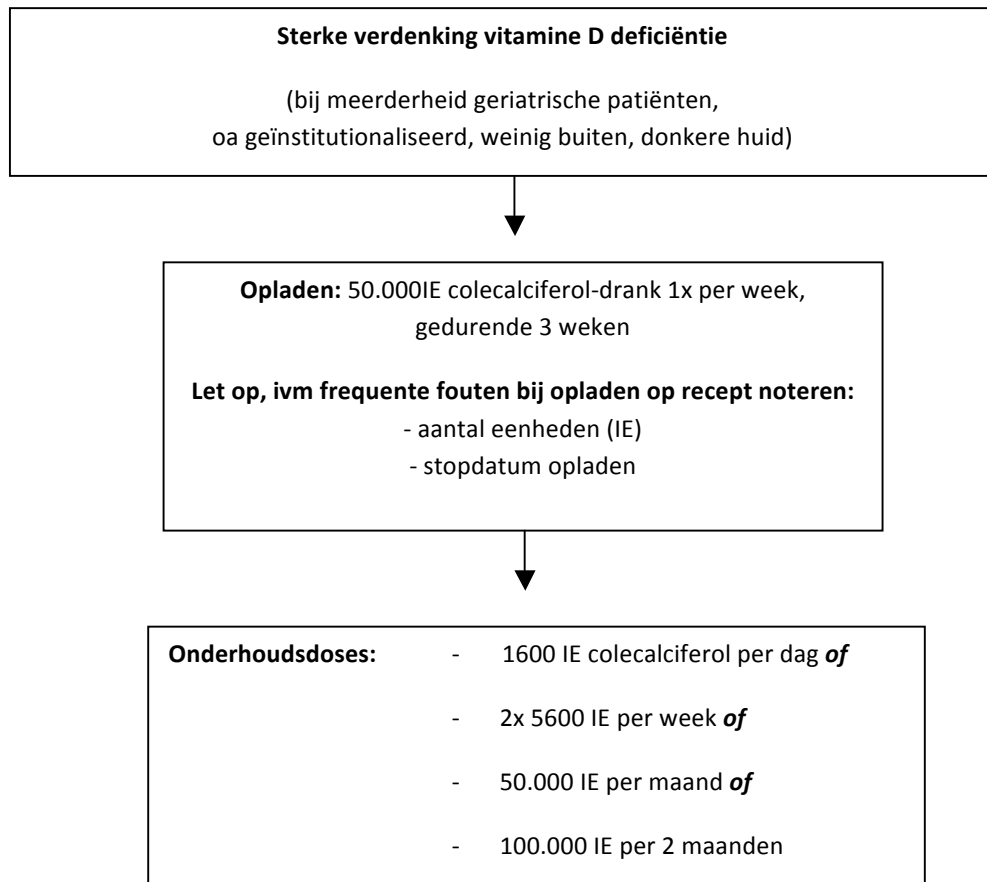


Doseringsschema bij ernstige nierfunctiestoornissen, zie tekst 'nierfunctiestoornis

Alternatief stroomdiagram: (= niet-aanbevolen schema)

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)



Literatuur

1. Vitamin D deficiency; Holick M., NEJM 2007;357:266-81
2. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives; Holick M, Current Drug Targets 2011; 12, 4-18
3. Health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate; Holick M.: Nat. Rev. Endocrinol. 2011: 7;73-75
4. Effect of Cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women; Bischoff-Ferrari H. et al, Arch Intern Med 2006;166:424-430
5. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency; Bischoff-Ferrari H. et al, Arch Intern Med 2009;169:551-561
6. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials; Bischoff-Ferrari H. et al, BMJ 2009;339:b3692
7. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly; Dawson-Hughes B. et al, Am J Clin Nutr 2008;88:537s-40s
8. Low 25-Hydroxyvitamin D is associated with increased mortality in female nursing home residents; Pilz et al, J Clin Endocrin Metab 2012;97(4):E653-57
9. Gezondheidsraad Vitamine D 2008
10. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults; Dawson-Hughes B. et al, Osteoporos. Int 2010;21:1152-1154
11. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L; Vieth R., Clin End & Met 2011;35:681-691
12. The pharmacology of vitamin D, including fortification strategies; Feldman D et al, Vitamin D, 2nd edition, chapter 61
13. Pharmacokinetics of a single large dose of cholecalciferol; Ilahi M. et al, Am J Clin Nutr 2008;87(3):688-91
14. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D deficient adults; van Groningen L. et al, Eur J Endocrin 2010;162:805-811
15. Evaluation, treatment and prevention of Vitamin D deficiency; an endocrine society clinical practice guideline, 2011
16. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D; Institute of medicine (IOM), 2011
17. CBO richtlijn Osteoporose 2011
18. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women; Sanders K. et al, JAMA 2010;303:1815-1822
19. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women-- a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial; Smith H. et al, Rheumatology 2007;46:1852-1857
20. Bij alle fracturen vitamine D bepalen? Van den Berg J, van Geel T, Geusens P, NTVG 2010;154(18):840-3
21. Evidence for persistent Vitamin D 1-alpha-hydroxylation in hemodialysis patients: evolution of serum 1,25-dihydroxycholecalciferol after 6 months of 25-hydroxycholecalciferol treatment; Jean G. et al, Nephron. Clin. Pract 2008;110:c58-c65
22. Richtlijn Chronische Nierschade 2009 van de Nederlandse federatie voor Nefrologie (NfN)
23. Landelijke Transmurale Afspraak Chronische Nierschade 2009
24. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of women's health initiative limited access dataset and meta-analysis; Bolland M. et al, BMJ 2011;342:d2040

Acknowledgement

M. Emmelot
H. Vollaard

**Werkgroep Klinische Geronto-Farmacologie (WKGF) van de Nederlandse Vereniging van
Klinische Geriatrie (NVKG), wkgf@nvkg.nl
Mei, 2012**