

Vitamine D-suppletie

INLEIDING

Het in 2012 verschenen advies van de Gezondheidsraad over de gewenste vitamine D-inname in Nederland [tabel 1] wordt nog niet op grote schaal gevolgd.^{1,2} Het doel van deze nascholing is om vanuit een huisartsgeneeskundig perspectief nader in te gaan op dit advies. Eerst vat ik samen wat er bekend is over vitamine D. Vervolgens bespreek ik op welke patiëntengroepen de huisarts zich voor suppletie van vitamine D het best zou kunnen richten, de plaatsbepaling van het diagnostisch bloedonderzoek en de suppletiemogelijkheden.

Samenvatting

Elders PJM. Vitamine D-suppletie. Huisarts Wet 2015;58(3):156-9.

Vitamine D-gebrek veroorzaakt rachitis en osteomalacie, spierzwakte en spierkrampen. Er is mogelijk ook een verband met vallen en fracturen. De prevalentie van vitamine D-gebrek in Nederland is hoog. De Gezondheidsraad adviseert een zonexpositie van het gezicht, de nek en de handen tijdens dagelijkse activiteiten van 15 tot 30 minuten per dag als de zon op zijn hoogst staat. Daarnaast zouden alle kinderen tot 4 jaar en alle ouderen vanaf 70 jaar een vitamine D-supplement moeten gebruiken. Ook vrouwen vanaf 50 jaar, mensen met een donkere huid en mensen met weinig zonblootstelling krijgen het advies om preventief extra vitamine D te nemen. De onderbouwing van dit advies bij deze laatste groepen is echter minder sterk. Voor de huisarts zijn de belangrijkste groepen: multimorbide ouderen met malabsorptieproblemen, nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie of een verhoogd fractuurrisico en patiënten met klachten die mogelijk op vitamine D-gebrek wijzen. Voor de bepaling van vitamine D-spiegels is relatief weinig plaats door de matige betrouwbaarheid van de bepaling en de hoge kans op een toevalsbevinding. Voor mensen tot 70 jaar luidt het advies een dosering van 10 microg per dag en voor mensen ouder dan 70 jaar 20 microg per dag. Dit is niet altijd voldoende, omdat therapietrouw problemen kan geven. Men kan de suppletie dagelijks, maar ook periodiek tot aan eenmaal per drie maanden nemen. De maximale veilige bovengrens bij dagelijks gebruik is 100 microg per dag. Twee onderzoeken zagen mogelijk toxische effecten bij een eenmalige dosering van respectievelijk 12.500 microg en 7500 microg. Bij klachten over vitamine D-gebrek kan een oplaaddosering soms nuttig zijn, omdat het anders maanden kan duren voordat de deficiëntie gecorrigeerd is. Een dosering van 250 microg per dag gedurende 10 dagen of 625 microg per week gedurende 6 tot 8 weken lijkt daarbij veilig te zijn.

WAT IS ER BEKEND OVER VITAMINE D?

Vitamine D₃ (25-OH-D) is een vetoplosbaar prohormoon dat in zowel de lever als in de nier gehydroxileerd wordt tot het biologisch actieve calcitriol. Vitamine D bestaat in een dierlijke vorm (cholecalciferol, vitamine D₃) en een plantaardige vorm (ergocalciferol, vitamine D₂), waarbij de dierlijke vorm de belangrijkste is. Bij verrijking van voedingsmiddelen heeft men vitamine D₂ grotendeels vervangen door (synthetisch) vitamine D₃, mede omdat vitamine D₃ een sterkere werking heeft dan D₂. Vitamine D bevordert zowel de absorptie van calcium en fosfaat in de darmen als de heropname in de nieren, en remt de afgifte van parathormoon uit de bijnieren. De dosering van vitamine D moeten we tegenwoordig uitdrukken in microg/l en niet langer in de nog veelgebruikte Internationale Eenheid (IE) – zie [tabel 2] voor de omrekening.

Productie onder invloed van zonlicht

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.

Inname met de voeding

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. De gemiddelde inname van vitamine D

De kern

- Algemene risicogroepen voor vitamine D-gebrek zijn kleine kinderen, mensen met een donkere huid, mensen met een bedekte huid of die ('s middags) niet buiten komen, postmenopauzale vrouwen en ouderen.
- Deze risicogroepen moeten extra vitamine D gebruiken, tenzij er overtuigende aanwijzingen zijn dat dit niet nodig is.
- De huisarts kan zich het best inspannen voor: multimorbide ouderen, mensen met lever- of nierinsufficiëntie, en patiënten met klachten die op deficiëntie kunnen wijzen.
- Gezien de hoge prevalentie van vitamine D-deficiëntie en de matige betrouwbaarheid van de bepaling is het verstandig om terughoudend te zijn met het bepalen van vitamine D-spiegels.
- De adviesdosering van vitamine D is 10 microg per dag bij mensen tot 70 jaar en 20 microg per dag bij ouderen. Gezien de slechte therapietrouw kunnen hogere doseringen nodig zijn. Bij ernstig vitamine D-gebrek en gerelateerde klachten kunnen patiënten een oplaaddosering krijgen van 10.000 IE (250 microg) per dag gedurende 10 dagen of 25.000 IE (625 microg) per week gedurende 6 tot 8 weken.

Tabel 1 Patiëntengroepen die volgens het advies van de Gezondheidsraad in aanmerking komen voor suppletie van vitamine D en de onderbouwing van dit advies

	Geadviseerde dagdosering vitamine D ₃	Onderbouwing
Kinderen 0-4 jaar	10 microg = 400 IE	Rachitis kwam vroeger geregeld voor en is sinds de invoering dit beleid nagenoeg verdwenen.
Jongeren en volwassenen die een donkere huid hebben, dan wel weinig, dan wel grotendeels bedekt in de zon komen*	10 microg = 400 IE	Vitamine D-gebrek komt in deze risicogroepen veel voor. Er zijn incidenteel meldingen van rachitis, osteomalacie en spierzwakte bij ernstig vitamine D-gebrek. Er zijn incidenteel meldingen van tetanie door hypocalciëmie bij neonaten van moeders met een vitamine D-gebrek.
Vrouwen tussen 50 en 70 jaar*	10 microg = 400 IE	Suppletie van combinaties van calcium met vitamine D gaf verminderd botverlies.
Ouderen van 70 jaar en ouder	20 microg = 800 IE	Suppletie met vitamine D ₃ (10-20 mcg per dag) in combinatie met calcium verlaagt het risico op vallen bij ouderen met 15% (95%-BI 4 tot 24); bewijskracht A1 (zeer sterk bewijs).
Speciale gezondheidskundige problemen: malabsorptie, lever- of nierinsufficiëntie, osteoporose	20 microg = 800 IE of hoger op geleide van controle van de vitamine D-spiegels	Case reports en expert opinion Men heeft bisfosfonaten alléén onderzocht in combinatie met suppletie van vitamine D.

* De Gezondheidsraad formuleert dit als een preventief advies. Daarmee bedoelt deze dat er aanwijzingen zijn dat dit verstandig is, maar dat er onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van dit advies. Er is daardoor ruimte voor een persoonlijke afweging.

uit de voeding is minder dan 5 microgram per dag, is lager bij niet-westerse allochtonen en dekt de dagelijkse behoefte niet.^{3,4}

Verschuiven van vitamine D-tekort

Vitamine D-gebrek leidt tot rachitis bij kinderen en osteomalacie en botverlies bij volwassenen. Het kan ook spierzwakte en spierkrampen veroorzaken. Er zijn aanwijzingen dat vitamine D-gebrek het valrisico verhoogt en dat vitamine D-suppletie het valrisico vermindert als er een gebrek is.^{5,6} Ook heeft onderzoek aangetoond dat vitamine D-gebrek samenhangt met diverse andere aandoeningen en zelfs sterfte.⁷ Tot nu toe is daarbij echter geen causaal verband aangetoond en is er geen bewijs dat suppletie van vitamine D het risico op die aandoeningen of sterfte kan verminderen.

Oorzaken van een vitamine D-tekort

Onvoldoende blootstelling aan de zon, te lage inname via de voeding, aandoeningen die de opname remmen of ziektes die de omzetting naar de actieve metaboliet remmen (nier- en leverziekten) zijn oorzaken van vitamine D-gebrek. Mensen met overgewicht hebben vaker vitamine D-gebrek; daarbij speelt een rol dat vitamine D een vetoplosbare vitamine is. Ook is er een omgekeerde relatie tussen vitamine D-spiegels en calciuminname via de voeding, vermoedelijk omdat er bij een lage calciuminname meer vitamine D wordt gebruikt.⁸

Normaalwaarden en de prevalentie van vitamine D-gebrek

Bij 2609 ouderen van 55 tot 85 jaar had 46,2% een vitamine D-spiegel lager dan 50 nmol/l en 17,5% een spiegel lager dan 30 nmol/l.⁹ Bij niet-westerse immigranten bleek ernstig vitamine D-gebrek (< 25 nmol/l) bij 40-80% voor te komen.¹⁰ Ook bij niet-westerse zwangeren komt vitamine D-gebrek vaak voor.¹¹ De Gezondheidsraad stelt dat een spiegel lager dan 30

nmol per liter schadelijk kan zijn voor het skelet en dat het aannemelijk is dat een spiegel van 50 nmol per liter voor de meeste mensen voldoende is. De raad adviseert om bij jongeren een grens van 30 nmol/l aan te houden en bij ouderen een grens van 50 nmol/L. Er is echter onvoldoende bewijs om die grens met zekerheid vast te stellen. Er is veel discussie over deze normaalwaarden, waarbij sommigen ervoor pleiten om de normaalwaarden naar boven bij te stellen terwijl anderen deze juist naar beneden willen aanpassen.^{12,13} Inmiddels is er

Abstract

Elders PJM. Vitamin D supplementation. *Huisarts Wet* 2015;58(3):156-9.

Vitamin D deficiency causes rickets, osteomalacia, muscle weakness, and muscle cramps and might be associated with falls and fractures. The prevalence of vitamin D deficiency is high in the Netherlands. The Dutch Health Council advises exposure of the face, neck, and hands to sunlight for 15-30 minutes/day when the sun is at its highest. All young children up to 4 years of age and all people older than 70 years should take a vitamin D supplement. Women older than 50 years, people with a dark skin, and people with limited exposure to sunlight are advised to take extra vitamin D for preventive purposes, although there is no strong evidence to support this recommendation. For general practitioners, the most important patient groups are elderly patients with malabsorption, liver disease, kidney disease, or an increased fracture risk and people who attend their GP with symptoms possibly associated with vitamin D deficiency. Because of the limited accuracy of many vitamin D assays and the high risk of incidental findings, routine vitamin D testing is not advocated. The Dutch Health Council advises supplementation with 10 microg vitamin D/day for people younger than 70 years and 20 microg/day for people older than 70 years; however, this is not always sufficient because of problems with adherence. Vitamin D can be taken daily but also periodically, once every 3 months. The maximum daily dose is 100 microg/day. Two studies have reported possible adverse effects with a single supplement of 7500 microg and 12,500 microg, respectively. If there are symptoms of vitamin D deficiency, a loading dose might be beneficial in order to achieve adequate blood levels as soon as possible. A regimen of 250 microg/day for 10 days or 625 microg/week for 6-8 weeks appears to be safe for this purpose.

Tabel 2 Omrekening van vitamine D₃ van Internationale Eenheden (IE) naar microgram

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

wereldwijd een aantal zeer grote placebogecontroleerde onderzoeken gaande om deze kwestie nader uit te zoeken. De resultaten daarvan verwacht men in de periode van 2017 tot 2020.¹⁴

De vitamine D-spiegel is seizoensafhankelijk. Gemiddeld daalt de spiegel in de winter met 10 nmol per liter.⁸ Sommige laboratoria houden daarom in de zomer een grenswaarde van 70 nmol per liter aan. Hiervoor is geen wetenschappelijke onderbouwing. Het is heel goed mogelijk dat de seizoensinvloed bij mensen met een vitamine D-gebrek minder groot is. In hoeverre een inadequate spiegel in de winter schadelijk is bij goede waarden in de zomer is ook niet bekend.

KLINISCHE RELEVANTIE EN EFFECTEN

Sinds de invoering van suppletie van vitamine D is rachitis bij zuigelingen en jonge kinderen vrijwel geheel verdwenen.¹⁵ Gegevens over symptomen en aandoeningen door een ernstig vitamine D-tekort bij (jong)volwassenen zijn beperkt tot incidentele meldingen van stuipen bij pasgeborenen van moeders met ernstig vitamine D-gebrek, en spierpijn, spierkrampen, spierzwakte of vermoeidheid en osteomalacie bij donkere en/of gesluisde vrouwen. Suppletie van vitamine D (3750 microg, eenmalig oraal) bij niet-westerse allochtonen met een vitamine D-gebrek (< 50 nmol/l) vermindert de gerapporteerde specifieke pijnklachten van het bewegingsapparaat.¹⁶ Bij postmenopauzale vrouwen en ouderen zijn er aanwijzingen dat vitamine D in combinatie met calcium zowel botverlies als fracturen kan voorkomen.¹⁷ Ook zijn er aanwijzingen voor vermindering van vallen en verbetering van spierkracht bij ouderen met een vitamine D-deficiëntie.^{5,6,18} Suppletie van vitamine D om vallen, botverlies en fracturen te voorkomen is vermoedelijk niet zinvol als er geen vitamine D-deficiëntie (< 50 nmol/l) is.¹⁹⁻²¹

AANDACHT VOOR BIJZONDERE GROEPEN

De Gezondheidsraad adviseert suppletie voor alle kinderen tot 4 jaar en alle ouderen vanaf 70 jaar, omdat vitamine D-deficiëntie bij hen vaak voorkomt en er veel aanwijzingen zijn voor een gunstig effect. Ook patiënten met een absorptiestoornis, lever- of nierinsufficiëntie hebben een verhoogd risico op vitamine D-deficiëntie en komen in aanmerking voor suppletie. Dit geldt ook voor patiënten die corticosteroïden, bisfosfonaten, andere botsparende geneesmiddelen of anti-epileptica

gebruiken.^{22,23} Uit recent onderzoek blijkt dat de kans op vitamine D-deficiëntie bij ouderen op grond van risicofactoren goed te voorspellen is.²⁴ Dit laat ruimte om bij vitale ouderen die veel buiten komen en geen andere risicofactoren voor vitamine D-gebrek hebben een andere afweging te maken en wellicht niet of alleen in de winter te suppleren of om bij twijfel de vitamine D-spiegel te meten.

Daarnaast zijn er groepen die een sterk verhoogde kans hebben op vitamine D-gebrek, maar waarbij de mate van gezondheidswinst grotendeels onbekend is. Hiertoe behoren niet-westerse allochtonen, niet-westerse zwangeren en (jong) volwassenen die niet buitenkomen of hun huid grotendeels bedekken. De Gezondheidsraad adviseert deze mensen om voor de zekerheid vitamine D-supplementen te nemen (preventief advies), maar laat ruimte voor een andere afweging. Het gaat hier om risicogroepen die niet vaak bij de huisarts komen. Vermoedelijk kan men deze groepen beter op een andere manier bereiken. Wel dient de huisarts er bij deze patiëntengroepen rekening mee te houden dat sommige klachten (spierzwakte, spierkrampen, atypische bot- en gewrichtspijnen en frequent vallen) veroorzaakt kunnen worden door vitamine D-gebrek. Ook vrouwen vanaf 50 jaar dienen volgens het Gezondheidsraadsadvies vitamine D te gebruiken, omdat veel onderzoeken aantonen dat de gecombineerde suppletie van calcium en vitamine D in deze groep botverlies vermindert. Ook dit is een zogenaamd preventief advies met een onvolledige onderbouwing.

Als we de redelijk conservatieve Gezondheidsraadsadviezen opvolgen, moeten grote groepen mensen vitamine D-supplementen gaan gebruiken, terwijl het wetenschappelijke bewijs daarvoor niet sluitend is. Vanuit pragmatisch oogpunt valt voor huisartsen te overwegen actief vitamine D-suppletie na te streven bij patiënten met wie hij geregeld contact heeft en voor wie het aannemelijk is dat zij daarbij baat hebben: multimorbide ouderen, patiënten met nier- of leverproblemen, patiënten met osteoporose en patiënten met klachten die mogelijk worden veroorzaakt door vitamine D-gebrek. Om de suppletie gestructureerd te organiseren, kan de huisarts deze combineren met het uitdelen van de griepvaccinaties of het uitvoeren van medicatiereviews. Verder kan hij ook afspraken maken met apotheken en verzorgingstehuizen om vaker gestructureerd vitamine D-supplementen aan te bieden. Bij andere groepen kan hij informatie verschaffen als patiënten hierom vragen.

PLAATSBEPALING DIAGNOSTISCH ONDERZOEK

De belangrijkste beperking van de bepaling van de vitamine D-spiegel is de hoge prevalentie van vitamine D-deficiëntie. Als een arts vitamine D-gebrek aantoonde, kan dat een toevalsbevinding zijn. Daarnaast is de bepaling niet erg betrouwbaar.²⁵

SUPPLETIE VAN VITAMINE D

Dosering

De Gezondheidsraad adviseert een zonexpositie van het gezicht, de nek en de handen tijdens dagelijkse activiteiten van 15 tot 30 minuten per dag als de zon op zijn hoogst staat. Als er aanvulling nodig is, adviseert de raad 10 microg per dag bij mensen jonger dan 70 jaar en 20 microg per dag bij ouderen om bloedspiegels te bereiken van respectievelijk 30 nmol/l en 50 nmol/l. Een suppletie van 20 microg per dag of een driemaandelijke dosis van 25.000 microg bij niet-westerse allochtonen met een vitamine D-deficiëntie gaf slechts in 75% van de gevallen spiegels van meer dan 30 nmol/l. Na een jaar was de helft van de proefpersonen onder deze grenswaarde gedaald, vermoedelijk door therapietrouwproblemen.⁶ Bij bewoners van verpleeg- en verzorgingstehuizen aan wie de medicatie werd uitgedeeld bleek in 90% van de gevallen een dagdosering van respectievelijk 15 en 20 microg/l na enkele maanden voldoende.²⁶ Vooral als er klachten zijn of er een duidelijke indicatie voor de suppletie is, kan de huisarts bij (vermoedelijke) therapietrouwproblemen, ernstig overgewicht of absorptieproblemen overwegen om na een aantal maanden – door vitamine D-bepaling – te controleren of de suppletie afdoende is of moet worden opgehoogd.²⁷

Oplaaddosis

Bij een ernstig vitamine D-gebrek (< 15 nmol/l) adviseert de CBO-richtlijn soms een oplaadstootkuur vitamine D omdat het anders maanden kan duren voordat het tekort is gecorrigeerd.²² Een gemiddelde dagdosering tot aan 100 microg per dag bij volwassenen acht men veilig.²⁸ Langdurige overmatige vitamine D-suppletie kan ernstige hypercalciëmie veroorzaken. Twee onderzoeken zagen meer heupfracturen en vallen na een eenmalige hoge dosering van 12.500 microg en 7500 microg vitamine D.^{29,30} Daarbij zou het om een toxisch effect van vitamine D kunnen gaan. De CBO-richtlijn osteoporose en fractuurpreventie adviseert om bij lage vitamine D-spiegels en symptomen van vitamine D-deficiëntie een 10-daagse stootkuur van 250 microg per dag te geven. Uit onderzoek in de tweede lijn bij patiënten met vitamine D-gebrek bleek dat een oplaaddosis van 625 microg per week gedurende 6 tot 8 weken veilig is.³¹

Preparaten

Vitamine D is zonder recept verkrijgbaar, maar veel van deze potjes bevatten een te lage dosering. Ook de meeste multivitaminenpreparaten bevatten te weinig vitamine D. Tegelijker-

tijd zijn er via internet diverse preparaten met soms zeer hoge doseringen te bestellen. De beschikbaarheid van al deze verschillende preparaten verhoogt de kans op dubbelgebruik en overdosering.

Vitamine D op recept is voor dagelijks gebruik verkrijgbaar in tabletten van 10 microg en 20 microg, en in capsules van 70 microg en 140 microg voor gebruik eenmaal per week. Er is cholecalciferoldrank in een waterige oplossing beschikbaar met een concentratie van 1250 microg per milliliter. Dit is momenteel het goedkoopste preparaat dat wordt vergoed. Het nadeel van deze oplossing is echter dat er makkelijk doseerfouten kunnen ontstaan. Daarnaast is er een cholecalciferoloplossing in olie beschikbaar in losse ampullen van respectievelijk 625 microg en 2500 microg. Ook zijn er combinatiepreparaten met zowel calciumcarbonaat als calciumcitraatbruissgranulaat, waarbij een calciumdosering van 500 of 1000 mg gecombineerd wordt met respectievelijk 20 microg en 22 microg vitamine D₃. De ziektekostenverzekering vergoedt sommige producten die alleen op recept verkrijgbaar zijn.

CONCLUSIE

Vitamine D-gebrek veroorzaakt rachitis en osteomalacie, kan spierzwakte en spierkrampen geven, en hangt samen met vallen en fractures. Zonder deficiëntie is suppletie niet zinvol. Zuigelingen en ouderen dienen altijd een supplement te gebruiken. De Gezondheidsraad adviseert dagelijks 's middags ten minste 15 tot 30 minuten met blote handen, nek en gezicht in de zon te komen of anders een supplement te gebruiken. Ook vrouwen vanaf 50 jaar en mensen met een verhoogd risico op vitamine D-gebrek (donkere huid) krijgen het advies om preventief extra vitamine D te nemen. De onderbouwing bij deze laatstgenoemde groepen is echter minder sterk. Ook is niet bekend wat het risico is van suboptimale spiegels of van periodiek vitamine D-gebrek in de winter.

Ouderen, patiënten met klachten die wellicht door vitamine D-gebrek worden veroorzaakt en patiënten die advies vragen omtrent suppletie zijn voor de huisarts de belangrijkste groepen. Daarnaast komen patiënten met een absorptiestoornis of lever- of nierinsufficiëntie in aanmerking voor vitamine D-suppletie. Dit geldt ook voor patiënten die corticosteroiden, bisfosfonaten, andere botsparende geneesmiddelen of anti-epileptica gebruiken. ■

LITERATUUR

Zie www.henw.org, rubriek Nascholing.