



Stichting Transmurale Zorg Den Haag en omstreken

Richtlijn Vitamine D Deficiëntie

Samenvatting

Een tekort aan vitamine D komt veel voor en kan goed verklaard worden door een gebrek aan zonlichtexpositie en onvoldoende vitamine D in voeding en multivitaminen preparaten. In risicogroepen is een bepaling van 25D nuttig om (de mate van) het vitamine D tekort te objectiveren. Het tekortschieten van de functies van vitamine D is mogelijk geassocieerd met veel ziekten. Voldoende zonlicht expositie, zo nodig in samenspraak met de patiënt veilige coledcalciferol suppletie, gericht op een 25D spiegel > 75 nmol/l heeft als doel om bij te dragen aan de preventie van spierklachten, vallen en chronische aandoeningen. Tabletten, softgels en drankampullen zijn beschikbaar om op maat een tekort aan te vullen.

Introductie Haagse Richtlijn Vitamine D Deficiëntie

De stuurgroep van het Haagse Farmacotherapeutisch Transmuraal Overleg (FTTO) heeft het initiatief genomen om een Transmurale Richtlijn Vitamine D Deficiëntie op te stellen voor hulpverleners ten behoeve van zowel de algemene bevolking als patiënten. Deze richtlijn heeft als doel om een handreiking te bieden voor de screening en behandeling van vitamine D deficiëntie.

Er is gewerkt volgens het format van Federatie Medisch Coördinerende Centra voor het maken van Regionale Transmurale Afspraken (www.fmcc.nl). De Regionale Richtlijn is ontwikkeld door Yvo Sijpkens, internist-nefroloog, Ziekenhuis Bronovo, op basis van de literatuur (zie bijgevoegde literatuurlijst). Dit concept is becommentarieerd door een Werkgroep die bestond uit de leden van het FTTO. Vervolgens is het resultaat voorgelegd aan een Expertgroep en vastgesteld op basis van consensus door de Werkgroep. (zie bijlage 1).

Veel mensen hebben vooral in de wintermaanden en voorjaar een vitamine D tekort dat gevolgen kan hebben voor de gezondheid. In 2012 heeft de Gezondheidsraad een rapport uitgebracht met adviezen voor de algemene bevolking in Nederland. Het is echter nog niet duidelijk hoe vitamine D suppletie in de praktijk moet worden gebracht. Bij veel mensen wordt een ernstig tekort nog niet onderkend en behandeld. Bij anderen met voldoende zonlichtexpositie is extra vitamine D niet nodig. Ook kan de vitamine D behoefte hoger zijn dan de adviezen afhankelijk van de gewenste streefwaarde en het bestaan van overgewicht of nierinsufficiëntie.

Fysiologie

Vitamine D is een prohormoon dat in de vorm van coledcalciferol (vitamine D3) wordt geproduceerd in de huid en in geringe hoeveelheid in de vorm van ergocalciferol (vitamine D2) in de voeding voorkomt. Cole- en ergocalciferol worden in de lever omgezet in calcidiol of 25(OH)D (25D), de belangrijkste circulerende en opslag vorm. Calcidiol wordt vervolgens in de nieren door het enzym

CYP27B1 (1 α -hydroxylase) omgezet in het actieve calcitriol of 1,25(OH)₂D. Calcitriol bevordert vooral de calcium en fosfaat opname door de darm en daardoor de mineralisatie van bot. Van groot belang is dat calcitriol door hetzelfde enzym ook in de cellen zelf geproduceerd wordt uit het substraat calcidiol. Vitamine D heeft rechtstreeks invloed op ongeveer 2000 genen en een veelheid aan functies. Zo remt vitamine D inflammatie, proliferatie, auto-immuun reacties en het renine-angiotensine systeem en stimuleert het differentiatie, afgifte van insuline en de afweer tegen infecties.

Bron

Vitamine D is voor 80-90% afkomstig uit zonlicht. Het zijn de UVB stralen die verantwoordelijk zijn voor de omzetting van 7-dehydrocholesterol naar coledcalciferol in de huid. In de zomermaanden wordt bij ontblote armen en benen in korte tijd een flinke hoeveelheid coledcalciferol gevormd. Van oktober tot april dringen UVB stralen bij een te grote hoek nauwelijks meer door de ozonlaag en wordt geen coledcalciferol meer aangemaakt. Bij langdurige zonlichtexpositie wordt het teveel gevormde vitamine D in de huid weer afgebroken. In de voeding zit vitamine D2 in vette vis (makreel, sardines, zalm) en in een kleine hoeveelheid als toevoeging aan bak- en braad producten (halvarine, margarine). Moedermelk bevat meestal maar weinig vitamine D als gevolg van lage spiegels bij de moeder.

Oorzaken vitamine D deficiëntie

Risicofactoren voor een tekort aan vitamine D zijn onvoldoende zonlichtexpositie (in Nederland van oktober tot april, stads- en binnenleven, kleding, zonnebrandcrème), onvoldoende productie van vitamine D in de huid (donkere huid, hoge leeftijd, chronische ziekte), hoog verdelingsvolume bij overgewicht, zwangerschap, coeliakie, bariatrische operaties, gestoorde nierfunctie en sommige medicijnen (anti-epileptica, tuberculostatika). Bij aanwezigheid van een of meer risicofactoren komt matige tot ernstige vitamine D deficiëntie in de wintermaanden bij meer dan 50% van de mensen voor.

Tabel 1.

Risicogroepen vitamine D deficiëntie

Oudere leeftijd (>70 j)

Donkere huidskleur

Onvoldoende zonlichtexpositie

Adipositas

Nierinsufficiëntie (eGFR <50 ml/min)

Diagnostiek

Vitamine D is het beste te meten in de opslagvorm calcidiol of 25D. Deze bepaling is eenvoudig en kost ca. 9 euro. Tabel 2 toont de classificatie van vitamine D deficiëntie. Mensen die rond de evenaar leven hebben 25D waarden boven de 100 nmol/l. Bij spiegels rond de 125 nmol/l bevat de moedermelk voldoende vitamine D voor de pasgeborene en is de kans op deficiëntie in de winter kleiner. Pas bij een aanhoudende waarde boven de 200 nmol/l neemt het risico op toxiciteit toe. De halfwaardetijd voor 25(OH)D bedraagt ongeveer 3 weken, waardoor na de zomer de spiegels geleidelijk dalen zodat in de winter vaak een tekort ontstaat. In maart worden de laagste spiegels gemeten. Veel mensen bereiken ook in de zomer de optimale waarden niet waardoor in vet en spieren onvoldoende voorraad wordt opgebouwd om zonder tekort de winter door te komen. De 25D bepaling wordt aangeraden bij personen met een verhoogd risico op vitamine D deficiëntie of patiënten met een chronische aandoening. Bij standaard suppletie in grote groepen, zoals bewoners van verzorgings- en verpleeghuizen, is een spiegelbepaling overbodig.

Tabel 2.

Classificatie vitamine D deficiëntie

Ernstige deficiëntie	< 25 nmol/l
Matige deficiëntie	25-50 nmol/l
Lichte deficiëntie	50-75 nmol/l
Normaal	75-200 nmol/l
Toxisch (potentieel)	> 200 nmol/l

Gevolgen vitamine D deficiëntie

Vitamine D deficiëntie kan bij lage spiegels, mede afhankelijk van de gevoeligheid van de vitamine D receptor, gepaard gaan met symptomen als spier- en botpijn en spierkrachtverlies met valneiging en risico op fractures. Bij kinderen kan rachitis ontstaan en bij volwassen osteomalacie als gevolg van een ernstige deficiëntie. Een tekort aan vitamine D is geassocieerd met diverse aandoeningen: osteoporose, fibromyalgie, diabetes, hypertensie, hart- en vaat ziekten, astma, luchtweginfecties, influenza, peridontitis, tuberculose, psoriasis, multipole sclerose, uterus myomatosis, premenstrueel syndroom, psoriasis, depressie en maligniteiten, vooral mamma en coloncarcinoom. Het is echter nog niet goed bekend in hoeverre mamma- en coloncarcinoom voldoende suppletie van vitamine D deze aandoeningen kan voorkomen of mogelijk genezen. Dit hangt af van veel factoren, zoals de mate en duur van de manier waarop vitamine D in het lichaam komt en aard, dosis en duur van de behandeling.

Zonlichtexpositie

Zonlicht, dat de aarde bereikt, bestaat voor 4% uit energierijke ultraviolet stralen, onderverdeeld in UVA en UVB. UVB fotonen zijn de meest natuurlijke bron van vitamine D, maar worden tegengehouden door glas. Daarom is regelmatig buiten expositie nodig aan zonnestrallen op ontblote armen en benen, tussen 10 uur 's ochtends en 15 uur 's middags gedurende 10 en 30 minuten, mede afhankelijk van huidskleur en zonkracht. Een dergelijke sessie levert ongeveer 10000-20000 IE op. Een overmaat aan coledaliferol bij meer expositie wordt in de huid afgebroken, zodat geen toxiciteit ontstaat. Vrijwel alle zonnebanken produceren naast UVA (98-99%) ook UVB (1-2%) waardoor in de huid coledaliferol wordt gemaakt. De hoeveelheid hiervan hangt af van type zonnebank, frequentie en duur en is zonder spiegelcontrole onzeker. Om het risico op huidkanker zo laag mogelijk te houden moet de intensiteit binnen vastgestelde normen blijven en mag de huid niet rood worden.

Colecalciferol suppletie

De minimale dagelijks behoefte aan coledaliferol om rachitis en symptomen te voorkomen loopt volgens een advies van de [gezondheidsraad](#) van 400 IE bij jongeren tot 800 IE bij ouderen boven 70 jaar. In de Amerikaanse en Canadese richtlijnen van het [Institute of Medicine](#) is deze behoefte opgehoogd naar 600 IE onder 70 jaar en 800 IE boven 70 jaar bij ontbreken van zonlichtexpositie. Voor het benutten van alle andere effecten van vitamine D en het verkrijgen van spiegels > 75 nmol/l ligt de dagelijks behoefte meestal hoger, van 1000 IE bij kinderen tot 2000 IE bij volwassenen ([the endocrine society](#)).

Bij onvoldoende blootstelling aan UVB en de huidige lage hoeveelheid vitamine D in de voeding en multivitaminen preparaten is men aangewezen op suppletie van coledaliferol (vitamine D3). Dit heeft de voorkeur boven ergocalciferol (vitamine D2). De dosis wordt aangegeven in mcg of IE, waarbij 10 mcg (D10) overeenkomt met 400 IE. Colecalciferol is in verschillende preparaten te verkrijgen in winkel, apotheek, via internet of met behulp van een doktersrecept. Niet alle preparaten worden vergoed door de verzekering. Dit geldt meestal wel voor tabletten die meer dan 600 IE bevatten, combinatiepreparaten met calcium en hoge dosis in drankvorm (zie tabel 3).

Streefwaarden 25(OH)D

De 25D streefwaarde hangt af van beoogde doel. Het advies van de [gezondheidsraad](#) noemt een minimale spiegel van 30 nmol/l voor het voorkomen van symptomatische osteomalacie en een spiegel van minimaal 50 nmol/l voor de preventie van fractures. Voor het verminderen van het risico op vallen bij kwetsbare ouderen is een waarde boven de 75 nmol/l gewenst. Mogelijk zijn 25(OH)D waarden boven de 100 nmol/l nodig voor de andere functies van vitamine D en de preventie van chronische aandoeningen.

Tabel 3.

Beschikbare colecalciferol preparaten		
aquosum	Davitamon	vrij verkrijgbaar
tablet van 100 IE (2.5 ug)	Davitamon	vrij verkrijgbaar
tablet van 400 IE (10 ug)	Devaron®, diverse fabrikaten	recept/vrij verkrijgbaar
tablet van 800 IE (20 ug)	Divisun®	recept
softgel van 600, 1000 IE	Diverse fabrikaten	vrij verkrijgbaar
softgel van 5000, 10000 IE	biovitamins.nl	internet
drank FNA 50000 (50k)IE/ml	magistraal	recept
drankampul 25k, 100k IE/ml	D-cura®	recept
Calciumcarbonaat /D3 500mg/800 (880) IE	Calcichew/D3®, Kalcipos-D, CAD	recept
alendroïnezuur/colecalciferol 70 mg/5600 IE	Fosavance®	recept

Dosering

Bij (relatief) gezonde mensen boven de 70 jaar of met weinig blootstelling aan de zon wordt aanbevolen om dagelijks 800 IE voor te schrijven met als alternatief een drankampul van 25000 IE/ml per maand. Deze groep kan ook worden geadviseerd om zelf zonder recept colecalciferol tabletten of softgels te kopen. In deze doseringen is controle van de 25D concentratie niet nodig.

Voor kinderen wordt nu geadviseerd om tot vier jaar dagelijks vitamine D druppels te gebruiken. Dit kan voortgezet worden bij onvoldoende zonlichtexpositie met als alternatief de softgels van 5000 of 10000 IE, een keer per week.

Bij hoog-risico groepen of patiënten die onder medische behandeling zijn hangt de gewenste dosering en daarmee keuze van het preparaat hangt af van het behandeldoel, uitgangsspiegel 25(OH)D, seizoen van

25D bepaling, gewenste streefwaarde, leeftijd, huidskleur, gewicht, comorbiditeit, calciuminname en mate van zonlicht (UVB) expositie. Bij een normaal dieet kunnen voor dagelijks gebruik 1-2 colecalciferol tabletten van 800 IE of 1-2 wekelijks drankampullen van 25000IE worden voorgeschreven (zie tabel 5). De dosering kan bijgesteld worden op basis van een spiegelcontrole na ongeveer 6 maanden. Meestal ontstaat een nieuw evenwicht met een vrij stabiele spiegel waardoor herhaaldelijke 25D controles niet nodig zijn. Een oplaadfase van 25000 IE of 50000 IE per week gedurende twee maanden is alleen aangewezen bij mensen met een ernstige deficiëntie (25D < 25 nmol/l) en symptomen van spierzwakte of botpijnen.

Omdat vitamine D vetoplosbaar is wordt geadviseerd het preparaat bij de avondmaaltijd in te nemen (zie tabel 4).

Tabel 4.

Oplaaddoseringsschema bij spiegel <25 nmol/l of symptomen van deficiëntie	
Gemeten spiegel <25 nmol/l	Gemeten spiegel >25 nmol/l
50000 IE/week gedurende 2 maanden	25000 IE/week gedurende 2 maanden

Tabel 5.

Onderhoudsdoseringsadvies gebaseerd op gewenste streefwaarde			
Streefwaarde 25(OH)D (nmol/l)	> 50	>75	>100
Colecalciferol 800 IE	1 dd 1	1 dd 1-2	1 dd 2-4
Calciumcarbonaat 500 mg /colecalciferol 800 (880) IE	1 dd 1	1 dd 2	
Colecalciferol softgels 10000IE	1/wk 1	1/wk 1	1/wk 2
Colecalciferoldrankampul 25000 IE	1/mnd 1 ml	2/mnd 1ml	1/wk 1 ml
Colecalciferoldrank 50000 IE/ml	1/mnd 1 ml	1/mnd 1 ml	1-2/mnd 1 ml
Colecalciferoldrankampul 100000 IE			1/mnd 1 ml

Actief vitamine D

Patiënten met een gestoorde nierfunctie worden van oudsher vaak behandeld met actief vitamine D, meestal alfacalcidol of calcitriol. Dit berust op het idee dat bij een verminderde niermassa door de nieren onvoldoende 1- α -hydroxylase wordt geproduceerd om 25D om te zetten naar 1,25D. Deze stap wordt geremd door metabole acidose en het fosfaturische hormoon FGF23 om de fosfaatresorptie te beperken. Ook bij een gestoorde nierfunctie kan de voorkeur gegeven worden aan colecalciferol in plaats van alfacalcidol omdat bij een voldoende hoge dosering de PTH uitscheiding even goed wordt geremd en de autocriene functies behouden blijven.

Zwangerschap en borstvoeding.

De gezondheidsraad adviseert zwangeren en vrouwen met borstvoeding om minimaal 400 IE colecalciferol in te nemen. Bij een ernstige deficiëntie is dit onvoldoende om een spiegel > 50 nmol/l te halen. Vitamine D tekort tijdens de zwangerschap is geassocieerd met nadelige gevolgen voor moeder (pre(eclampsie), diabetes, infecties, sectio) en kind (engelse ziekte, autisme, schizofrenie, diabetes mellitus type 1). Onderzoek heeft laten zien dat een dosering van 4000 IE per dag veilig is en het (ongeboren) kind van voldoende vitamine D voorziet via navelstrengbloed of moedermelk. Geadviseerd wordt om elke (potentiele) zwangere vrouw te screenen op vitamine D deficiëntie en een tekort aan te vullen afhankelijk van spiegel, te verwachten zonlichtexpositie en een gewenste streefwaarde van minimaal 75 nmol/l.

Calcium

De calciumbehoefte bedraagt ongeveer 1000 mg per dag, bij kinderen en ouderen iets meer. Calcium is vooral nodig voor de botopbouw en ter preventie van osteoporose. Calcium bevindt zich in bladgroente, bonen en zuivelproducten, ca. 250 mg per eenheid en wordt goed opgenomen in de darm bij aanwezigheid van voldoende circulerend 1,25D. Magere zuivelproducten zijn in het algemeen gezond, maar

hoge dosis calciumsuppletie bij adequate vitamine D spiegels geeft mogelijk een licht verhoogd risico op hartinfarct.

Bij de meeste Nederlanders is extra inname van calcium niet nodig. Suppletie tot 1 gram per dag wordt aanbevolen bij oudere patiënten die weinig zuivel en groenten gebruikten, bijv. patiënten met lactose intolerantie. Hiervoor zijn combinatiepreparaten van calciumcarbonaat en colecalciferol beschikbaar.

Hypercalciemie

Vitamine D faciliteert de calciumopname in de darm van 10% tot maximaal 40% bij een spiegel van 80 nmol/l. Kans op toxiciteit treedt pas op bij toediening van een dagelijkse dosis van meer dan 10000 IE en 25D spiegels boven de 250 nmol/l, in combinatie met een hoge calciuminname per dag (>2 gram) of met actief vitamine D (alfacalcidol, calcitriol) of bij sommige ziektes (actieve sarcoïdose, onbehandeld non-Hodgkin lymfoom). Toxiciteit uit zich als hypercalciëmie met nierfunctieverlies en is meestal reversibel met behandeling. Behandeling van een vitamine D tekort bij primaire hyperparathyreoïdie heeft meestal een gunstig effect op PTH en botmassa zonder toename van de hypercalciëmie.

Literatuur

1. Holick MF. [Vitamin D deficiency](#). N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81
2. [Heaney RP](#). Vitamin D endocrine physiology. J Bone Miner Res. 2007;22(S2):25-7
3. [Vieth RJ](#). Vitamin D toxicity, policy, and science. Bone Miner Res. 2007;22 (S2):64-8
4. [Wielders JP, Muskiet FA, van de Wiel A](#). Nieuw licht op vitamine D: herwaardering van een essentieel prohormoon. Ned Tijdschr Geneesk. 2010;154:A1810
5. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2010 <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-calcium-and-vitamin-D.aspx>
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. [Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline](#). J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911-30
7. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. [A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention](#). N Engl J Med. 2012;367(1):40-9
8. Gezondheidsraad. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. 2012. <http://www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/gezonde-voeding/evaluatie-van-de-voedingsnormen-voor-vitamine-d>
9. Victor G.M. Chel, Petra J.M. Elders, Margot L.M. Tuijth, Henk H. van den Berg, Karen I. van Drongelen, Regine C. Siedenburg, Marcel E. Ooms en Paul T.A. Lips. [Vitamine D-suppletie bij ouderen: advies en praktijk](#). Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A5779
10. Hossein-Nezhad A, Holick MF. [Vitamin d for health: a global perspective](#). Mayo Clin Proc. 2013 Jul;88(7):720-55

Bijlage 1 Expertgroep

Naam	Beroep	e-mail adres
Aart Bootsma	Internist	a.bootsma@mchaaglanden.nl
Barthel Dinger	Huisarts	dingermob@gmail.com
Aris Prins	Openbaar apotheker	a.i.r.prins@apotheekpoeldijk.nl
Elaine ten Berge	Openbaar apotheker	e.tenberge@akeleiapotheek.nl
Ger Bulder	Huisarts	gmbulder@ziggo.nl
Henk Jan ter Horst	Ziekenhuis apotheker	h.terhorst@ahz.nl
Marc Groeneveld	Internist	m.groeneveld@mchaaglanden.nl
Marjan Venekamp	Huisarts	mvenekamp@gmail.com
Miriam Panis van de Kerkhof	Openbaar apotheker	miriampanis@bohemenvijkapotheek.nl
Norbert Kemp	Specialist Ouderengeneeskunde	n.kemp@hwwzorg.nl
Naghmeh Riyazi	Reumatoloog	n.riyazi@hagaziekenhuis.nl
Paul Fox	Openbaar apotheker	fox@apotheekfrancken.nl
Paul le Brun	Ziekenhuis apotheker	p.lebrun@ahz.nl
René Langenhoff	Openbaar apotheker	rene.langenhoff@mediq.com
Rik van der Meer	Openbaar apotheker	info@apotheek-havinga.nl
Tessa Leenders	Ziekenhuis apotheker	t.leenders@ahz.nl
Yvo Sijpkens	Internist	ysijpkens@bronovo.nl