ZORGINSTITUUT NEDERLAND
T.a.v. mevr. J Z
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Voorschoten, 29 juli 2016

Stootkuren met cholecalciferol (vitamine D3): zeer noodzakelijke zorg

Geachte mevrouw Z

In het kader van uw taakstelling Stringent Pakketbeheer of bepaalde vitaminen, mineralen en paracetamol in het te verzekeren pakket thuishoren of niet, zouden wij graag willen beargumenteren dat met name hoog gedoseerde vitamine D3 innames (25.000I.E tot 100.000 I.E) in éénmalige giften, zogenaamde stootkuren of oplaaddosis, zouden moeten blijven vallen onder de noemer zeer noodzakelijke zorg.

Cholecalciferol is een pro-hormoon dat is ontdekt in 1918 en vanaf het begin eigenlijk ten onrechte is benoemd als een vitamine. In de lever en nier vindt hydroxylering van cholecalciferol plaats waardoor het actieve hormoon 25-dihydroxycholecalciferol ontstaat. In dit stuk zullen we ingaan op de nieuwste inzichten met betrekking tot de beschermende functie van cholecalciferol bij borstkanker, astma, metabool syndroom en Alzheimer. Daarna komt de betekenis van stootkuren met oplaaddoses met hooggedoseerd cholecalciferol (D-Cura®) aan de orde.

Nieuwe inzichten sinds advies Gezondheidsraad 2012
Muskiet 2013 heeft een kritische beschouwing gewijd aan de rationale en de aanbevelingen van het Gezondheidsraad-rapport 'Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D' uit 2012. Gebaseerd op een goed onderbouwd betoog concluderen de auteurs dat het vanwege de verschillende benaderingswijzen momenteel niet mogelijk is om een eenduidig advies te geven omtrent de streefwaarden voor de 25-hydroxycholecalciferol-concentraties. Door het ontbreken van een consensus is het tot nader orde van belang om bij iedere kwalificatie die gebaseerd is op de 25-hydroxycholecalciferolconcentratie, zoals deficiëntie, insufficiëntie, hypovitaminose, sufficiëntie en toxiciteit, te vermelden welke afkapgrenzen zijn gehanteerd. De auteurs bevelen aan om de Gezondheidsraad niet te volgen en de uiteindelijke keuze voor

deze grenzen tenminste te laten aansluiten bij die van het Amerikaanse Institute of Medicine (IOM) uit 2010, de gezamenlijke aanbevelingen van de Duitse, Oostenrijkse en Zwitserse verenigingen voor voedingsleer uit 2012, en de 'CBO consensus osteoporose en valpreventie' uit 2011. Deze aanbeveling bedraagt minimaal 50 nmol/l 25-hydroxycholecalciferol voor alle leeftijden. Verder gaat het artikel uitgebreid in op de erg beperkte interpretatie door de Gezondheidsraad van het begrip 'Evidence Based Medicine'. De Gezondheidsraad houdt daarbij uitsluitend vast aan het voorkómen van botpathologie als het enige criterium voor de cholecalciferol-status en behoefte. Wel erkent men terecht dat het aannemelijk is dat er een verband bestaat tussen een voldoende hoge 25-hydroxycholecalciferolconcentratie en een lager risico op auto-immuunziekten, zoals multiple sclerose en diabetes type 1, infecties, colorectaal kanker, hart- en vaatziekten, en diabetes mellitus type 2. Vervolgens stelt de Gezondheidsraad echter dat onvoldoende in gerandomiseerde klinische onderzoeken (RCT's) is aangetoond dat cholecalciferol-suppletie het risico op deze aandoeningen vermindert. Daarmee negeert de Gezondheidsraad het belang van andere onderzoeksmethoden, die volgens de Evidence Based Medicine benadering wel degelijk ook zeggingskracht hebben, zoals cohort- en patiëntcontroleonderzoeken. Bovendien houden RCT's met afzonderlijke nutriënten geen rekening met interactie en kunnen deze een schijnzekerheid opleveren. Het is dan ook beter om aanbevelingen inzake suppletie te baseren op de 'Hill'-criteria voor causaliteit in plaats van op een reductionistische RCT-benadering met aparte nutriënten. Tenslotte vormt volgens de auteurs de 25- hydroxycholecalciferol statusparameter een betere basis voor het schatten van een effect dan de inname van cholecalciferol.

Na het verschijnen van het artikel van Muskiet zijn er diverse nieuwe publicaties verschenen die aantonen dat er een verband bestaat tussen een hoge 25-hydroxycholecalciferolconcentratie en een lager risico op borstkanker (**Mohr**), astma (**Litonjua**), metabool syndroom (**Oosterwerff**) en Alzheimer (**Littlejohns**).
Mohr verrichtte een meta-analyse van vijf prospectieve of historische vervolgonderzoeken naar het verband tussen 25-hydroxycholecalciferolconcentratie en sterfgevallen als gevolg van borstkanker. Hogere concentraties bleken samen te hangen met lagere sterfterisico's nadat de diagnose borstkanker was gesteld. Patiënten in het hoogst quintiel van de 25-hydroxycholecalciferolconcentratie hadden een risico op sterfte als gevolg van borstkanker dat ongeveer de helft lager was dan dat van degenen in het laagste quintiel. Zie onderstaande figuur.

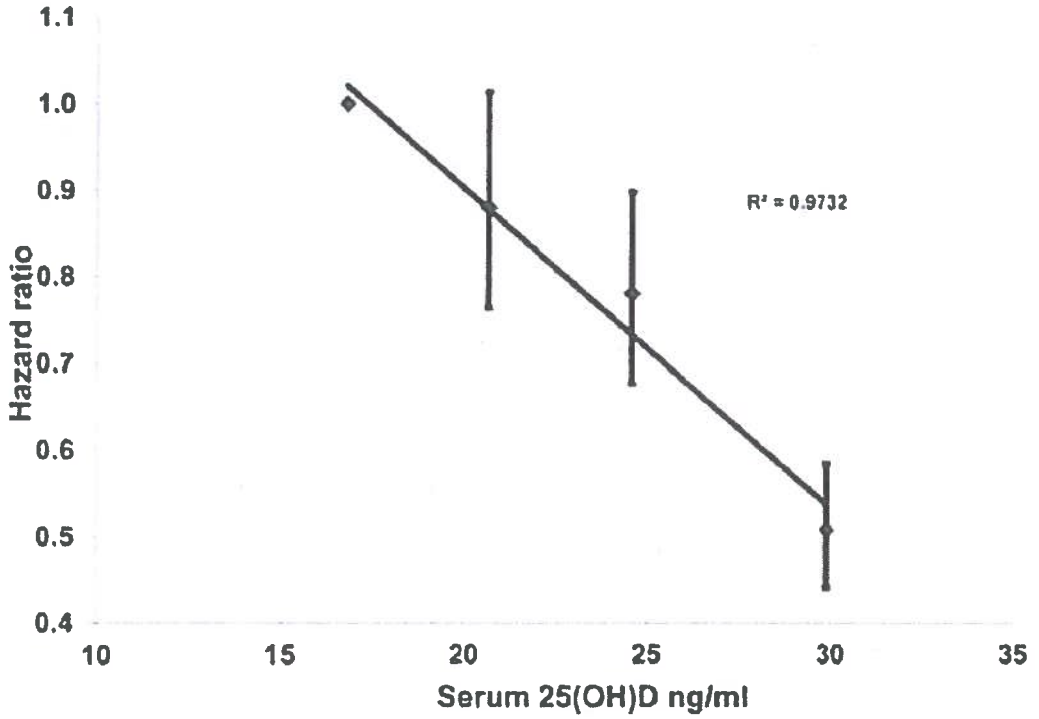


Figure 3. *Overall dose–response relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and death from breast cancer, with coefficient of determination, all studies combined.*

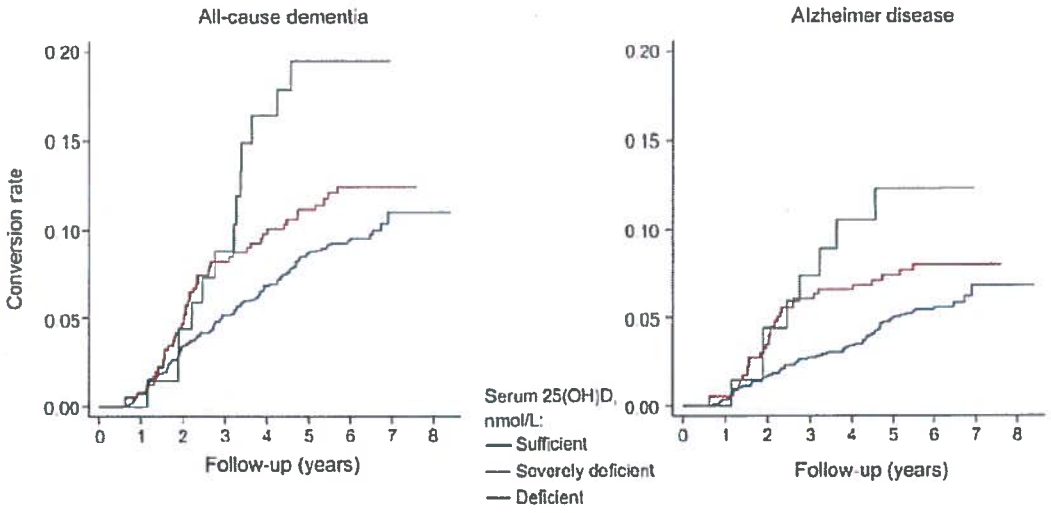
Litonjua analyseerde in een overzichtsartikel de nieuwste bevindingen over het verband tussen cholecalciferol-deficiëntie en het ontstaan van allergische reacties en astma bij kinderen. De auteur concludeerde dat cholecalciferol het risico op astma en allergie waarschijnlijk via verschillende mechanismen beïnvloedt. Hiertoe behoren onder meer de ontwikkeling en groei van de longfunctie, het optimaal functioneren van het immuunsysteem, een versterkte reactie op luchtweginfecties en modulatie van de ontsteking. De meeste onderzoeken hebben een gunstig effect van cholecalciferol op astma en allergieën laten zien, hoewel definitieve klinische onderzoeken nog ontbreken. De optimale dosis en het niveau van cholecalciferol om de ziektelast van astma en allergie te verminderen is nog niet bekend.

Oosterwerff onderzocht in een Nederlandse populatie (n=1.268) van 65 tot 88 jaar het verband tussen hun 25-hydroxycholecalciferolconcentratie en de aanwezigheid van het metabool syndroom. Er bleek sprake te zijn van een significant toegenomen risico op het metabool syndroom bij degenen met een 25-hydroxycholecalciferolconcentratie beneden 50 nmol/l in vergelijking met degenen met een concentratie boven 50 nmol/l. De odds ratio bedroeg 1.54 [95%BI: 1.23-1.94].

Litteljohns verrichtte een prospectief cohortonderzoek onder gezonde ouderen (n=1.658) naar het verband tussen hun 25-hydroxycholecalciferolconcentratie en het optreden van dementie en Alzheimer. Na een vervolgperiode van 5,6 jaar bleken 171 deelnemers dementie

te hebben ontwikkeld, waaronder 102 persoenen de ziekte van Alzheimer. Vergeleken met personen met voldoende hoge 25-hydroxycholecalciferolconcentraties (≥50 nmol/l) hadden degenen met een ernstige deficiëntie (<25 nmol/l) een ruim 2 maal verhoogd risico (HR = 2.25 [95%BI: 1,23-4.13]) op dementie en degenen met een gemiddelde deficiëntie (≥25 tot <50 nmol/l) een ruim 1,5 maal verhoogd risico (HR = 1.53 [95%BI: 1.06-2.21]). Voor Alzheimer waren deze risicoverhoudingen vergelijkbaar. Zie onderstaande figuur.

Figure 1 Kaplan-Meier curves for unadjusted rates of all-cause dementia and Alzheimer disease by serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) concentrations.



Concluderend was al aangetoond dat het aannemelijk is dat er een verband bestaat tussen een voldoende hoge 25-hydroxycholecalciferolconcentratie en een lager risico op auto-immuunziekten, zoals multiple sclerose en diabetes type 1, infecties, colorectaal kanker, hart- en vaatziekten, en diabetes mellitus type 2. Nu zijn er de laatste jaren duidelijke aanwijzingen bijgekomen dat dit ook geldt voor een afname op het risico op borstkanker, metabool syndroom, astma en allergie, en dementie en Alzheimer.

Stootkuren

Cavalier vergeleek in een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek (n=175) het effect van vier verschillende doseringsregimes met hooggedoseerde cholecalciferol (25.000 IE) drinkampullen (D-Cura®). Naarmate de uitgangswaarde van hun 25-hydroxycholecalciferolconcentratie lager was, werd frequenter gedoseerd volgens onderstaand schema waarbij de dosering variëerde van 4.167 tot 1.667 IE per dag:

- Groep 1. Personen met een uitgangswaarde 25-hydroxycholecalciferolconcentratie ≤ 10 ng/ml. Dosering: 3 ampullen in week 0 en 2, gevolgd door 2 ampullen in week 4 and 8 (totale inname: 250.000 IE; n = 40) of placebo (n = 10).
-

- Groep 2. Personen met een uitgangswaarde 25-hydroxycholecalciferolconcentratie > 10 ng/ml en ≤20 ng/ml. Dosering: 3 ampullen in week 0, gevolgd door 2 ampullen in week 2 and 1 ampul in week 4 en 8 (totale inname: 175.000 IE; n = 40) of placebo (n = 10).

- Groep 3. Personen met een uitgangswaarde 25-hydroxycholecalciferolconcentratie > 20 ng/mL en ≤30 ng/ml. Dosering: 2 ampullen in week 0, gevolgd door 1 ampul in week 2, 4, en 8 (totale inname: 125.000 IE; n = 40) of placebo (n = 10).

- Groep 4. Personen met een uitgangswaarde 25-hydroxycholecalciferolconcentratie > 30 ng/ml and ≤60 ng/ml. Dosering: 1 ampul in week 0, 2, 4, en 8 (totale inname: 100.000 IE; n = 20) of placebo (n = 5).

Over het geheel genomen bereikten 106 van de 140 personen in de cholecalciferolgroep (75,7%) en 11 van de 35 personen in de placebogroep (31,4%) op één of meer gemeten tijdstippen tijdens het onderzoek een 25-hydroxycholecalciferolconcentratie van ≥30 ng/ml. Het beste resultaat werd bereikt in de derde groep waarin 97,5% op enig moment het bereikte behandeldoel bereikten. De maximale 25-hydroxycholecalciferolconcentratie (68 ng/ml) werd geobserveerd in week 12 en ligt ver onder de concentratie van 150 ng/ml die men algemeen beschouwt als de toxische bovengrens. In het onderzoek zijn geen significante veranderingen waargenomen in de calcium- en fosfor-plasmaconcentraties. De toegepaste doseringen bleken veilig te zijn.

Wielders concludeerde in een NTvG-overzichtsartikel dat in ons land geldt dat de meerderheid van ouderen en autochtonen deficiënt of ernstig deficiënt is, waarbij correctie met een stootkuur cholecalciferol overwogen moet worden. Een tekort wordt niet langer alleen maar gerelateerd aan het optreden van osteomalacie, rachitis en osteoporose. Er bestaat een causaal verband met de spierfunctie en met het functioneren van ons afweersysteem. Daarnaast zijn lage 25- hydroxycholecalciferolconcentraties geassocieerd met een verhoogd risico op auto-immuunziekten, zoals multiple sclerose, diabetes mellitus type 1, astma, inflammatoire darmziekten, reumatoïde artritis, artrose en systemische lupus erythematodes. Inmiddels is ook bekend dat een 25- hydroxycholecalciferolconcentratie <50 nmol/l gerelateerd is met een 30-50% verhoogd risico op prostaat-, colon- en borstkanker. Volgens de auteurs is suppletie conform de Gezondheidsraadadviezen (400-800 IE/dag) ongeschikt om een ernstige deficiëntie op te heffen en is in dergelijke gevallen een stootkuur gewenst, gevolgd door een onderhoudsdosering. Bij ernstige deficiënties (< 30 nmol/l) met klachten of klinische verschijnselen wordt aanbevolen om patiënten op te laden tot minimale 25-hydroxycholecalciferolconcentraties van 50 nmol/l, bijvoorbeeld met een orale dosering van 50.000 of 100.000 IE cholecalciferol, gevolgd door een onderhoudsdosering van minimaal 800 IE cholecalciferol per dag, zonodig aangevuld met calciuminname. Eenmalig doseren met 100.000 IE geeft een gemiddelde stijging van de 25-hydroxycholecalciferolconcentratie met circa 35 nmol/l na 1 week; het positieve effect hiervan is na 2-3 maanden verdwenen.

Suppletie met 1000 IE respectievelijk 2000 IE per dag leidt tot een eindniveau 25-hydroxycholecalciferolconcentratie van 40-70 respectievelijk 80-100 nmol/l. Controle na 2 maanden dagelijkse suppletie blijkt in de praktijk noodzakelijk vanwege wisselende therapietrouw.

De **CBO-richtlijn 'Osteoporose en fractuurpreventie'** uit 2011 beveelt een oplaaddosis cholecalciferol aan in combinatie met zoledroninezuur bij toediening binnen 2-12 weken na een heupfractuur. In dat geval dient men 14 dagen vóór de toepassing van zoledroninezuur bij niet beschikbare of lage 25-hydroxycholecalciferolconcentraties een oplaaddosis cholecalciferol (50.000 tot 125.000 IE oraal of i.m.) te geven.

Elders besteedde in een overzichtsartikel in Huisarts en Wetenschap ook aandacht aan de toepassing van oplaaddoses cholecalciferol. Bij een ernstig gebrek (< 15 nmol/l) adviseert de CBO-richtlijn soms een oplaadstootkuur cholecalciferol omdat het anders maanden kan duren voordat het tekort is gecorrigeerd. Een gemiddelde dagdosering tot aan 100 microg per dag bij volwassenen acht men veilig. Langdurige overmatige suppletie kan ernstige hypercalciëmie veroorzaken. Twee onderzoeken zagen meer heupfracturen en vallen na een eenmalige hoge dosering van 12.500 microg en 7500 microg cholecalciferol. Daarbij zou het om een toxisch effect van cholecalciferol kunnen gaan. De CBO-richtlijn osteoporose en fractuurpreventie adviseert om bij lage 25- hydroxycholecalciferolconcentraties en symptomen van deficiëntie een 10-daagse stootkuur van 250 microg per dag te geven. Uit onderzoek in de tweede lijn bij patiënten met cholecalciferol-gebrek bleek dat een oplaaddosis van 625 microg per week gedurende 6 tot 8 weken veilig is. Cholecalciferol is zonder recept verkrijgbaar, maar veel van deze potjes bevatten een te lage dosering. Ook de meeste multivitaminepreparaten bevatten te weinig cholecalciferol. Tegelijkertijd 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. Cholecalciferol 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 calciumcitraatbruisgranulaat, waarbij een calciumdosering van 500 of 1000 mg gecombineerd wordt met respectievelijk 20 microg en 22 microg cholecalciferol. De ziektekostenverzekering vergoedt tot nu toe sommige producten die alleen op recept verkrijgbaar zijn.

Conclusie

in ons land geldt dat de meerderheid van ouderen en autochtonen deficiënt of ernstig deficiënt

is, waarbij correctie met een stootkuur cholecalciferol overwogen moet worden. Een tekort wordt niet langer alleen maar gerelateerd aan het optreden van osteomalacie, rachitis en osteoporose. Er bestaat een causaal verband met de spierfunctie en met het functioneren van ons afweersysteem. Daarnaast zijn lage 25-hydroxycholecalciferolconcentraties geassocieerd met een verhoogd risico op auto-immuunziekten, zoals multiple sclerose, diabetes mellitus type 1, astma, inflammatoire darmziekten, reumatoïde artritis, artrose en systemische lupus erythematodes. Inmiddels is ook bekend dat een 25-hydroxycholecalciferolconcentratie <50 nmol/l gerelateerd is met een 30-50% verhoogd risico op prostaat-, colon- en borstkanker. Ook de CBO-richtlijn adviseert bij een ernstig gebrek (< 15 nmol/l) soms een oplaadstootkuur cholecalciferol omdat het anders maanden kan duren voordat het tekort is gecorrigeerd. Uit onderzoek in de tweede lijn bij patiënten met cholecalciferol-gebrek bleek dat een oplaaddosis van 625 microg per week gedurende 6 tot 8 weken veilig is. Cholecalciferol is zonder recept verkrijgbaar, maar veel van deze potjes bevatten een te lage dosering. 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.

Het toepassen van deze hooggedoseerde oplaaddoses cholecalciferol is in ieder geval zeer noodzakelijke zorg die voor vergoeding in aanmerking dient te blijven komen.

Met vriendelijke groet,

Galephar Netherlands B.V.

Leo de Haan

managing director

Literatuur

Cavalier E, Faché 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.

CBO Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie, derde herziening, 2010.

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

Gezondheidsraad. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. Nr. 21012/15, Den Haag, 26 september 2012.

Litonjua AA. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012 Apr;12(2):179-85. Review.

Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. Neurology. 2014 Sep 2;83(10):920-8.

Mohr SB, Gorham ED, Kim J et al. Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. Anticancer Res. 2014 Mar;34(3):1163-6.

Muskiet FA, Schuitemaker GE, Veer E van der et al. Een kritische beschouwing van de aanbevelingen en de rationale van het Gezondheidsraad rapport 'Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D'. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneeskd 2013; 38: 169-85.

Oosterwerff MM, Eekhoff EM, Heymans MW et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the metabolic syndrome in older persons: a population-based study. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Nov;75(5):608-13.

Wielders JP, Muskiet FA, Wiel A van der. Nieuw licht op vitamine D, herwaardering van een essentieel prohormoon. Ned Tijdschr Geneeskd 2010; 154: A1810: 1-6.