

Bij alle fractuurpatiënten vitamine D bepalen?

Joop van den Bergh, Tineke van Geel en Piet Geusens

Vitamine D-deficiëntie is wereldwijd endemisch. De Gezondheidsraad adviseert een inname van colecalciferol van 800 IE/dag en een beoogde serumconcentratie van calcidiol van minimaal 50 nmol/l bij 50-plussers en bij personen die osteoporose hebben. Bij 64% van 626 fractuurpatiënten vonden wij een volgens deze definitie verlaagde calcidiolwaarde. Volgens berekeningen gebaseerd op meta-analyses is te berekenen dat bij een belangrijk deel van fractuurpatiënten inname van 800 IE/dag vitamine D-supplementen de gewenste calcidiolwaarde niet kan worden gehaald; dit geldt bijvoorbeeld voor 37% van ouderen met osteoporose. Wij stellen voor om in afwachting van prospectief onderzoek hieromtrent bij fractuurpatiënten ofwel standaard een hogere dosis vitamine D dan 800 IE/dag toe te dienen ofwel de serumconcentratie calcidiol te meten en de dosis vitamine D-supplementen individueel aan te passen aan deze uitgangswaarde en de gewenste serumconcentraties, en om een herhaalmeting uit te voeren na 3 maanden om de dosering eventueel aan te passen.

Bij patiënten ouder dan 50 jaar die op de Spoedeisende Hulp (SEH) komen met een fractuur, is er meestal een mengbeeld van bot- en valgerelateerde risicofactoren die bijdragen tot een verhoogd risico op nieuwe fracturen.¹ In de Nederlandse richtlijnen wordt bij patiënten met osteoporose of met een bestaande wervelfractuur medicamenteuze behandeling aangeraden in de vorm van calciuminname van 1000-1200 mg/dag en suppletie van vitamine D₃ (colecalciferol) 400-800 IE/dag;²⁻⁴ de richtlijnen van 800 IE/dag wordt in het ziekenhuis gevolgd.

Vitamine D-deficiëntie is wereldwijd endemisch.⁵ Alhoewel er geen wereldwijd aanvaarde consensus beschikbaar is over de definitie van vitamine D-deficiëntie,⁶ en er een gebrek is aan standaardisatie van het meten van de serumconcentratie van calcidiol (25-hydroxycolecalciferol),⁴ beschouwt de Gezondheidsraad een serumspiegel van 50 nmol/l calcidiol als een minimum.⁴ De adequaatheid van inname van vitamine D voor personen van 50 jaar en ouder wordt daarbij gebaseerd op de relatie tussen vitamine D-inname, de serumcalcidiolconcentratie en de botdichtheid, en voor personen van 70 jaar en ouder op de relatie tussen vitamine D en de serumcalcidiolconcentratie.⁴

Er is geen prospectief onderzoek beschikbaar waarin de relatie bestudeerd is tussen de benodigde dosis vitamine D-supplement, de uitgangswaarde van calcidiol en de gewenste serumspiegel ervan. Wanneer men de gewenste dosis wil berekenen, kan dit enkel op basis van recente meta-analyses die aantoonen dat de serumcalcidiolconcentratie met circa 12 nmol/l stijgt per dagelijks supplement van 400 IE vitamine D indien de initiële serumconcentratie van calcidiol lager is dan 50 nmol/l, en met circa 6 nmol/l bij hogere startwaarden.⁷ Op die manier is het mogelijk de dosis van vitamine D-supplementen te bere-

Universitair Medisch Centrum Maastricht.

Afd. Interne Geneeskunde, subdivisie

Endocrinologie: dr. J. van den Bergh, internist-endocrinoloog (tevens: VieCuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg, afd. Interne Geneeskunde).

Subdivisie Reumatologie: dr. P. Geusens, reumatoloog (tevens: Universiteit Hasselt, België).

Afd. Huisartsgeneeskunde:

dr. T. van Geel, huisarts.

Contactpersoon: dr. P. Geusens

(piet.geusens@scarlet.be)

UITLEG

Vormen van vitamine D Onder invloed van ultraviolette straling in de huid wordt dehydrocholesterol omgezet in vitamine D₃ (colecalfiferol). Dat wordt achtereenvolgens in de lever omgezet in 25-hydroxyvitamine D₃ (calcidiol) en in de nier tot het biologisch werkzame 1,25-dihydroxyvitamine D₃ of calcitriol. Supplementie vindt meestal plaats met een preparaat van colecalfiferol.

kenen die nodig is om een gewenste serumspiegel van – in deze analyse – 50 nmol/l te bereiken.

EIGEN ONDERZOEK NAAR CALCIDIOL BIJ FRACTUURPATIËNTEN

Wij deden een inventariserend onderzoek naar de serumconcentratie calcidiol bij patiënten die zich meldden op de SEH van het VieCurie Medisch Centrum Noord-Limburg te Venlo vanwege een fractuur na een laagenergetisch trauma, dat wil zeggen een val vanuit staande houding op grondniveau of vanuit een lagere houding. De patiënten waren bereid tot een bloedanalyse naar oorzaken van secundaire osteoporose en ze lieten een botmeting uitvoeren in het kader van therapeutische

beslissingen omtrent fractuurpreventie. Het onderzoek in deze klinische context werd uitgevoerd tegen de achtergrond van de hoge frequentie van vitamine D-tekort bij fractuurpatiënten met osteoporose in het Academisch Ziekenhuis Maastricht,⁸ en een recent artikel over het belang van vitamine D voor val- en fractuurpreventie.⁷

Wij bepaalden de serumconcentratie van calcidiol bij 626 van de 893 opeenvolgende patiënten ouder dan 50 jaar die zoals gezegd op de SEH kwamen met een fractuur na een laagenergetisch trauma. De patiëntenkenmerken staan in de tabel.

De gemiddelde serumconcentratie van calcidiol bedroeg 43 nmol/l (SD: 24; uitersten: 0-130) en 64% van de fractuurpatiënten had een calcidiolwaarde lager dan 50 nmol/l (figuur). In een multivariate regressieanalyse met de variabelen leeftijd, skeletstatus (osteoporose, osteopenie, niet-afwijkende BMD) en fractuurlocatie (majeure, mineure fracturen (zie de tabel)) was een lagere vitamine D-spiegel significant gerelateerd aan hogere leeftijd en lagere BMD. Maar ook bij patiënten jonger dan 70 jaar met niet-afwijkende BMD was vitamine D-tekort frequent (43%). Van de 70-plussers met osteoporose had 75% van de patiënten een vitamine D-tekort.

TABEL Kenmerken van 626 patiënten met een laagenergetische fractuur bij wie de serumconcentratie calcidiol werd bepaald

	totale groep (n = 626)			♀ (n = 482)		♂ (n = 144)		p*
	gemiddelde	SD	uitersten	gemiddelde	SD	gemiddelde	SD	
leeftijd in jaren	70	11	50-97	71	11	66	10	< 0,001
lichaamsgewicht in kg	71	14	40 - 130	68	13	79	13	< 0,001
calciuminname in mg/dag	837	295	250 - 2050	860	290	764	301	< 0,01
serumcalcidiol in nmol/l	43	24	< 10 - 130	41	23	51	26	< 0,01
T-score†								
wervelkolom	-1,6	1,1	-5,3 - 3,6	-1,8	1,3	-1,5	1,1	< 0,01
totale heup	-1,2	1,2	-4,3 - 2,6	-1,3	1,2	-1,0	1,1	< 0,05
femurhals	-1,2	1,2	-4,6 - 2,3	-1,7	1,1	-1,5	1,1	ns
aantal patiënten (%) met								
osteoporose	286 (46)							
osteopenie	246 (39)							
niet-afwijkende BMD	94 (15)							
heupfractuur	50 (8)							
majeure fracturen‡	207 (33)							
mineure fracturen§	350 (56)							
fractuur van vingers, tenen	19 (3)							
voorgeschiedenis van fractuur	131 (21)							

ns = niet significant.

* Waarde van p bij vergelijking van mannen en vrouwen.

† T-score = aantal standaarddeviaties verschil met de gezonde, jonge populatie van hetzelfde geslacht.

‡ Majeure fracturen: wervel, bekken, distale femur, proximale tibia, multipale ribben, humerus.

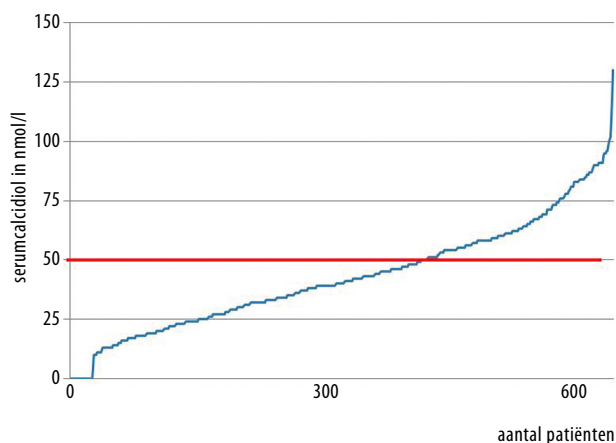
§ Mineure fracturen: andere dan majeure, vingers en tenen.

Ontoereikende suppletie van vitamine D Rekening houdend met de gemeten serumconcentratie van calcidiol en met een berekende toename van 24 nmol/l met een supplement van 800 IE/dag zou met deze dosis bij 25% van de fractuurpatiënten de beoogde serumwaarde van > 50 nmol/l niet bereikt worden. Dit percentage was 10% bij 50-70-jarigen met een niet-afwijkende BMD en het was hoger bij risicopatiënten: bij 34% van patiënten met osteoporose, bij 30% van 70-plussers en bij 37% van 70-plussers met osteoporose zou met de suppletie de beoogde calcidiolwaarde > 50 nmol/l niet worden bereikt. Dit betekent dat ondanks de suppletie met 800 IE/dag de vitamine D-deficiëntie zou blijven bestaan bij de patiënten met de ernstigste vitamine D-deficiëntie, vooral diegenen met osteoporose, de ouderen en de ouderen met osteoporose, maar ook de 50-70-jarigen met niet-afwijkende BMD. Anderzijds wordt met 800 IE/dag de maximum toegelaten serumcalcidiolwaarde van 220 nmol/l niet overschreden, ook niet bij patiënten met de hoogste initiële serumcalcidiolspiegel.

OVERWEGINGEN

Bij fractuurpatiënten komt een tekort aan vitamine D zoals gedefinieerd door de Gezondheidsraad frequent voor.⁴ Standaard toedienen van coledcalciferol 800 IE/dag zoals voorgesteld in diverse richtlijnen, is onvoldoende om bij 25% van de fractuurpatiënten met de ernstigste vitamine D-deficiëntie, en zelfs bij 37% van de ouderen met osteoporose, een serumwaarde van calcidiol te bereiken boven 50 nmol/l. Deze patiënten hebben hogere doses nodig, maar om hen op te sporen is bij iedere fractuurpatiënt een serumcalcidiolmeting nodig, omdat zelfs bij zogenaamde laagrisicopatiënten, bijvoorbeeld bij 10% van 50-70-jarigen met een niet-afwijkende BMD, een vitamine D-tekort voorkomt dat niet wordt opgeheven met 800 IE/dag. Een calcidiolmeting wordt evenwel door de Amerikaanse National Osteoporosis Foundation enkel aangeraden bij oudere fractuurpatiënten met vermoeden op osteomalacie of vitamine D-deficiëntie.⁹ De Britse National Osteoporosis Society suggereert verschillende bloedonderzoeken bij evaluatie van osteoporose, maar niet het meten van serumcalcidiol.¹⁰ Deze richtlijnen en die van de Nederlandse Gezondheidsraad geven een antwoord over de dosis supplementen van vitamine D in de populatie en bij osteoporose, maar doen geen uitspraak over de vraag of men bij fractuurpatiënten calcidiol al dan niet moet meten en welke dosis vitamine D-supplementen (als algemene maatregel toegediend of geïndividualiseerd) bij fractuurpatiënten optimaal is.

Hoe is dit diagnostisch en therapeutisch probleem op te lossen? Hier volgen enkele overwegingen. Om de ernstigste vitamine D-deficiëntie te corrigeren tot een calcidiol-



FIGUUR Aantal patiënten met een laagenergetische fractuur (n = 626) afgezet tegen hun serumcalcidiolspiegel, met als grens 50 nmol/l.

waarde > 50 nmol/l is ofwel een meting bij alle fractuurpatiënten en een aangepaste dosis vitamine D-supplement nodig bij serumwaarden < 26 nmol/l (bij 26 nmol/l is met 800 IE/dag 50 nmol/l te bereiken), ofwel, zonder calcidiolmeting, standaard een hogere dosis vitamine D-supplement voor elke fractuurpatiënt (bijvoorbeeld 2000 IE/dag of een maandelijks bolus van 50.000 IE), zeker bij ouderen en bij patiënten die men medicamenteuze behandeling wil geven voor fractuurpreventie. Zelfs een dosis van 2000 IE/dag zou volgens bovengenoemde calculaties bij geen van de fractuurpatiënten leiden tot overschrijding van de maximaal toegelaten serumwaarde van 210 nmol/l.⁶ Het probleem van vitamine D-suppletie is nog groter indien de doelstelling is om een serumcalcidiolwaarde te behalen van 75 nmol/l, die als minimumwaarde wordt beschouwd voor valpreventie,^{6,7} en die door de National Osteoporosis Foundation wordt aangeraden.⁹ De dosering van vitamine D kan men momenteel alleen berekenen op basis van de uitgangswaarde en de verwachte stijging van het serumcalcidiolniveau op basis van meta-analyses. Er zijn bij ons weten geen prospectieve data omtrent de relatie tussen benodigde dosis en gewenst effect beschikbaar. Prospectief onderzoek is daarom nodig over de relatie tussen de uitgangswaarde van calcidiol, het effect hierop van individueel gecalculerde of systematisch toegediende hogere doses vitamine D-supplementen en de rol en timing van het opnieuw meten van calcidiol bij fractuurpatiënten.

CONCLUSIE

Wij adviseren daarom bij fractuurpatiënten de serumconcentratie calcidiol te meten, een hierop aangepaste

vitamine D-dosering toe te dienen en na bijvoorbeeld 3 maanden de calcidiol opnieuw te bepalen en zonodig de dosis verder aan te passen, met als doel het bereiken van een calcidiolspiegel > 50 nmol/l bij alle patiënten.

Aanvaard op 20 maart 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1758

 [Meer op www.ntvg.nl/opinie](http://www.ntvg.nl/opinie)

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

LITERATUUR

- 1 Van Helden S, Cals J, Kessels F, Brink P, Dinant GJ, Geusens P. Risk of new clinical fractures within 2 years following a fracture. *Osteoporos Int.* 2006;17:348-54.
- 2 Osteoporose Tweede Herzien Richtlijn. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2002.
- 3 Elders PJM, Leusink GL, Graafmans WC, Bolhuis AP, Van der Spoel OP, Van Keimpema JC, Van Balen JAM. NHG-standaard Osteoporose (eerste herziening). *Huisarts Wet.* 2005;48:559-70.
- 4 Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D [publicatie nr 2008/15]. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008.
- 5 Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, Ragji-Eis S, Chandler J. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006;260:245-54.
- 6 Heaney RP. Vitamin D: criteria for safety and efficacy. *Nutr Rev.* 2008;66(10 Suppl 2):S178-81.
- 7 Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:789-95.
- 8 Dumitrescu B, van Helden S, ten Broeke R, Nieuwenhuijzen-Kruseman A, Wyers C, Udrea G, van der Linden S, Geusens P. Evaluation of patients with a recent clinical fracture and osteoporosis, a multidisciplinary approach. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:109.
- 9 National Osteoporosis Foundation. Overview: clinician's guide to the prevention and treatment of osteoporosis.
- 10 Compston J, Cooper A, Francis R, Kanis JA, Marsh D, McCloskey EV, Reid DM, Selby P, Wilkins M, National Osteoporosis Guideline Group. Guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. Sheffield, UK: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield; zonder jaartal.