

Effectiviteit van een gestandaardiseerd oraal vitamine D-doseringsregime bij somatische en psychogeriatrische verpleeghuisbewoners

M.L. Toren-Wielema ^{a*}, R.B. Veenhuizen ^b,
J.W. Kappelle ^c, N.J.G.M. Veeger ^d en E.N. van Roon ^{ef}

^a Ziekenhuisapotheker in opleiding, Afdeling Klinische Farmacie & Farmacologie, Medisch Centrum Leeuwarden.

^b Specialist Ouderengeneeskunde, Zorggroep Noorderbreedte, Leeuwarden.

^c Internist, Afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden.

^d Klinisch epidemioloog / methodoloog, Afdeling Epidemiologie, Medisch Centrum Leeuwarden.

^e Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Afdeling Klinische Farmacie & Farmacologie, Medisch Centrum Leeuwarden.

^f Groningen Research Institute of Pharmacy, Afdeling Farmacotherapie, -Epidemiologie en -Economie, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: m.l.toren.wielema@gmail.com.

Dit onderzoek is tot stand gekomen met dank aan Roshna Azad, Maaike Bruin, Eline Hemelt en Simone Jans (allen masterstudenten Farmacie ten tijde van het onderzoek).

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van M.L. Toren-Wielema.

Citeer als: Toren-Wielema ML, Veenhuizen RB, Kappelle JW, Veeger NJGM, van Roon EN. Effectiviteit van een gestandaardiseerd oraal vitamine D-doseringsregime bij somatische en psychogeriatrische verpleeghuisbewoners. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2017;2:a1648.

Kernpunten

- Bij 79-98% van de verpleeghuisbewoners is sprake van een vitamine D-deficiëntie, maar een gestandaardiseerd doseringsregime voor deze populatie ontbreekt.
- Een gestandaardiseerd doseringsregime voor oraal colecalciferol (vitamine D₃), bestaande uit een eenmalige oplaaddosis van 200.000 IE gevolgd door een onderhoudsdosis van 100.000 IE iedere 13 weken, blijkt niet effectief in het bereiken en behouden van een adequate en veilige vitamine D-spiegel (75-220 nmol/L).
- Er werd geen vitamine D-dalspiegel > 220 nmol/L gemeten.

ABSTRACT

Effectiveness of a standardised oral vitamin D dosing regimen for somatic and psychogeriatric nursing home residents

BACKGROUND

The prevalence of vitamin D deficiency in nursing home residents (NHR) ranges from 79 to 98%.

OBJECTIVE

To determine the efficacy of a standardised oral vitamin D dosing regimen (VDDR) consisting of a loading dose (LD) of 200,000 IU followed by a maintenance dose (MD) of 100,000 IU every 13 weeks in obtaining and maintaining an adequate and safe serum vitamin D trough level (VDTL) in somatic and psychogeriatric NHR.

DESIGN

Cross-sectional observational study.

METHODS

Blood samples of NHR who had received the LD followed by at least one MD were analysed for VDTL, calcium, parathyroid hormone and creatinine. Data on age, sex, race, body weight, length, co-morbidity, co-medication, number of MDs, calcium supplementation, smoking and use of alcohol were obtained from patient charts. The primary outcome for the efficacy of the VDDR was defined as the percentage of NHR with a VDTL 75-220 nmol/L. A percentage of 75.31% was considered to be non-inferior to the aimed percentage of 85% (α 0.05; β 0.0881). Secondary outcomes were analysed as dichotomous variables using binary logistic regression.

RESULTS

In 91 of 156 included NHR (58%) a VDTL of 75-220 nmol/L was measured (average 81, standard deviation 28, range 13-150). Data were abstracted from the charts of 138 NHR (88%). The only variable found to be a significant predictor for obtaining a VDTL $\geq$ 75 nmol/L was a larger number of MDs ($\geq$ 4 versus < 4; odds ratio 2.69; 95% confidence interval 1.36-5.33).

CONCLUSION

The VDDR was not efficacious in obtaining and maintaining an adequate VDTL in NHR.

Inleiding

Bij 79-98% van de verpleeghuisbewoners is sprake van een vitamine D-deficiëntie, veroorzaakt door een verminderde inname via de voeding en een afname van de synthese in de huid in combinatie met een gebrek aan zonlichtexpositie [1]. Voor verpleeghuisbewoners van Zorggroep Noorderbreedte (circa 1200 bewoners) is in 2010 een gestandaardiseerd oraal vitamine D-doseringsregime geïntroduceerd, gebaseerd op de *evidence* dat een oplaaddosis – te berekenen aan de hand van de vitamine D-uitgangsspiegel en het lichaamsgewicht – nodig zou zijn om een vitamine D-spiegel ≥ 75 nmol/L te verkrijgen [2]. Met het gestandaardiseerde orale doseringsregime, bestaande uit een eenmalige oplaaddosis colecalciferol (vitamine D₃) van 200.000 IE gevolgd door een onderhoudsdosis van 100.000 IE iedere 13 weken, werd verondersteld dat een adequate en veilige vitamine D-spiegel (gedefinieerd als ≥ 75 nmol/L en < 220 nmol/L [3,4]) zou worden bereikt en behouden, zonder vooraf een vitamine D-uitgangsspiegel te hoeven bepalen.

Het doel van het huidige onderzoek was het toetsen van de effectiviteit van dit doseringsregime op het bereiken en behouden van een adequate en veilige vitamine D-spiegel.

Methoden

Het betrof een observationeel dwarsdoorsnedeonderzoek bij bewoners van 12 somatische en psychogeriatrische verpleeghuizen van Zorggroep Noorderbreedte (Fryslân), welke na de oplaaddosis van 200.000 IE ten minste één onderhoudsdosis van 100.000 IE colecalciferol hadden ontvangen (Galephar D-Cura 100.000 IE/mL 1 mL drinkampullen). Bewoners die oplaaddoseringen hadden ontvangen buiten het doseringsregime, werden uitgesloten.

In de 10 dagen voorafgaand aan de eerstvolgende toediening werd eenmalig een bloedmonster afgenomen en geanalyseerd (Roche Modular Analytics, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Duitsland) ter bepaling van 25-hydroxyvitamine D (vitamine D-dalspiegel; VDD), totaal calcium, albumine, intact parathyroïdhormoon (PTH) en creatinine.

Uit de status zijn de volgende gegevens verzameld: leeftijd, geslacht, ras, roken, alcoholgebruik, lengte, gewicht, comorbiditeit en comedicatie [5,6], aantal onderhoudsdoseringen, zuivelinname, calciumsuppletie, voorgaande vitamine D-suppletie, blootstelling aan zonlicht en de mate van zorgafhankelijkheid.

Het onderzoek is door de toetsingscommissie niet WMO-plichtig bevonden.

De primaire uitkomstmaat voor de effectiviteit van het doseringsregime was gedefinieerd als het percentage bewoners met een VDD 75-220 nmol/L. Het overeengekomen succespercentage waarbij het doseringsregime als effectief werd beschouwd, was gesteld op 85% (referentiewaarde; *actual proportion* = 0,8500). Aan de hand van een *non-inferiority test for one proportion* was berekend dat 150 evalu-

eerbare personen dienden te worden geïnccludeerd om een power te behalen van 91,19% (α 0,05; β 0,0881). Met een bijbehorende *non-inferiority proportion* van 0,7531 werd een succespercentage van 75,31% beschouwd als niet inferieur ten opzichte van de referentiewaarde.

Determinanten waarvan bekend is dat zij de vitamine D-spiegel kunnen beïnvloeden, werden gegroepeerd als dichotome variabelen en met behulp van binaire logistische regressie geanalyseerd ter identificatie van onafhankelijke voorspellers voor het behalen van een VDD ≥ 75 nmol/L. Van bewoners waarbij de determinant niet bekend was, is de VDD buiten beschouwing gelaten in de regressieanalyse.

Statistische analyses werden uitgevoerd met SPSS versie 19.

Resultaten

In totaal werden 156 bewoners geïnccludeerd die na de oplaaddosis mediaan 9 (spreiding 1-20; interkwartielafstand 13) onderhoudsdoseringen colecalciferol hadden ontvangen; zie tabel 1 voor de bewonerskarakteristieken. Bij 91 bewoners (58%) werd een VDD 75-220 nmol/L gemeten met een gemiddelde VDD van 81 (standaarddeviatie 28) nmol/L; de laagste VDD bedroeg 13 nmol/L en de hoogste 150 nmol/L.

Bij 138 bewoners (88%) heeft statusonderzoek plaatsgevonden. Geen van de bewoners werd voldoende blootgesteld aan zonlicht (> 15 minuten per dag tussen 11:00 en 15:00 uur met handen en hoofd onbedekt) en de zuivelinname en mate van zorgafhankelijkheid waren onvoldoende structureel vastgelegd, om welke reden deze gegevens niet zijn geanalyseerd.

Tabel 2 geeft voor de genoemde determinanten de *odds ratio* (OR) op het behalen van een VDD ≥ 75 nmol/L voor de subcategorie ten opzichte van de referentiecategorie. Alleen een groter aantal onderhoudsdoseringen (≥ 4 versus < 4) werd geduid als een onafhankelijke voorspeller voor het behalen van een VDD ≥ 75 nmol/L (OR 2,69; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,36-5,33). Ook in de multivariabele analyse bleef de associatie bestaan. Voor de overige variabelen werd geen significante associatie gevonden. Bij 8 bewoners (5%) werd een hypercalciëmie gemeten (gecorrigeerd calciumgehalte $> 2,60$ mmol/L, VDD 15-113 nmol/L) en bij 75 bewoners (48%) was sprake van een hyperparathyreoïdie (PTH $> 6,9$ pmol/L), maar voor beide uitkomsten werd geen associatie gevonden met de hoogte van de VDD. Hoewel de gemiddelde VDD van de bewoners met een hyperparathyreoïdie lager was dan de gemiddelde VDD van de bewoners met een PTH-waarde binnen de referentiewaarden, was dit verschil niet significant (78,2 respectievelijk 83,4 nmol/L; $P = 0,39$).

Beschouwing

Met het gestandaardiseerde orale doseringsregime behaalt 58% van de verpleeghuisbewoners een VDD 75-220 nmol/L. Hiermee wordt het doseringsregime niet

Tabel 1 Bewonerskarakteristieken ten tijde van bloedafname (n = 156*)

Parameter		n	
Leeftijd; mediaan (spreiding) [IQR]	jaren	85	[56-99] [12]
Geslacht	man/vrouw	46/110	29/71 %
Ras	kaukasisch	136	87 %
	anders	2	1 %
	onbekend	18	12 %
Verblijfsduur; mediaan (spreiding) [IQR]	dagen	892	[139-5130] [1077]
Herkomst	zorgsetting	65	42 %
	geen zorgsetting	4	3 %
	onbekend	87	56 %
Gewicht (n = 137); gemiddelde ± SD (spreiding)	kg	75	± 16 [41-154]
Comorbiditeit (n = 138)	hypertensie	50	32 %
	COPD	12	8 %
	diabetes mellitus type 2	34	22 %
eGFR [†] ; mediaan (spreiding) [IQR]	mL/min/1,73 m ²	58	[5-90] [34]
	< 15 (dialyse)	2	1 %
	15-29	9	6 %
	30-59	60	38 %
	≥ 60	85	54 %
Medicatieregels; mediaan (spreiding) [IQR]	aantal	10	[2-23] [7]

eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid; IQR: interkwartielafstand; SD: standaarddeviatie.

* Tenzij anders vermeld.

† Berekend aan de hand van het gemeten creatininegehalte met behulp van de CKD-EPI-formule (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

effectief bevonden. Er werd geen VDD > 220 nmol/L gemeten en de hypercalciëmie die bij 5% van de bewoners werd gevonden, was niet geassocieerd met de hoogte van de VDD. Het doseringsregime wordt daarmee als veilig beschouwd. Aangezien vitamine D door zorgmedewerkers wordt toegediend, wordt de therapietrouw geacht 100% te zijn.

Voor verpleeghuisbewoners zijn in de literatuur geen gestandaardiseerde doseringsregimes beschreven waarbij is aangetoond dat een adequate en veilige vitamine D-spiegel (75-220 nmol/L) wordt bereikt en behouden. In het huidige onderzoek werd een associatie gevonden tussen het aantal onderhoudsdoseringen en het behalen van een adequate VDD. Doordoseren conform het hier gehanteerde regime betekent dat de VDD dus nog geen *steady state* heeft bereikt. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de omzetting van vitamine D een verzadigbaar proces is en dat bij aanbod van suprafysiologische doseringen het overschot aan vitamine D wordt opgeslagen in vetweefsel en geleidelijk vrijkomt, waardoor de halfwaardetijd toeneemt en bij gelijkblijvende doseerfrequentie de VDD stijgt naarmate de behandeling voortduurt [5]. De hypothese achter het gestandaardiseerde doseringsregime was echter dat met het geven van de oplaaddosis al een adequate VDD zou worden bereikt voorafgaand aan het toedienen van de eerste onderhoudsdosis.

In ander onderzoek was een eenmalige orale dosis van 100.000 IE bij ambulante personen met een uitgangsspiegel vitamine D < 50 nmol/L niet voldoende om de spiegel te doen stijgen tot > 80 nmol/L [7], maar bij geïnstitutionaliseerde ouderen met een uitgangsspiegel < 75 nmol/L was de vitamine D-spiegel 12 weken na een eenmalige orale dosis van 600.000 IE bij 83% van de proefpersonen nog steeds ≥ 75 nmol/L [8]. Jaarlijks een eenmalige dosis van 500.000 IE verhoogde echter het risico op vallen en fracturen bij oudere ambulante vrouwen [9]. Een adequate gestandaardiseerde oplaaddosis voor verpleeghuisbewoners dient daarmee op basis van het huidige onderzoek hoger te zijn dan 200.000 IE, maar zou uit veiligheidsoogpunt minder dan 500.000 IE moeten bedragen.

Een sterk punt van dit onderzoek is het dwarsdoorsnede-karakter zonder selectie, waardoor van alle aan het doseringsregime participerende verpleeghuizen gegevens zijn verzameld over de VDD van zowel somatische als psychogeriatrische bewoners die tussen 1 en 20 onderhoudsdoseringen hebben ontvangen, en waardoor inzicht is verkregen in de effectiviteit van het doseringsregime op zowel korte als lange termijn. Een beperking van dit onderzoek is dat geen vitamine D-uitgangsspiegels zijn gemeten, waardoor de met het doseringsregime verkregen stijging in de vitamine D-spiegel niet kan worden gekwantificeerd.

Tabel 2 Determinanten en *odds ratio* voor het bereiken van een VDD ≥ 75 nmol/L voor de subcategorie ten opzichte van de referentiecategorie

Variabele	n	Categorie	n	Univariate analyse	
				OR	BI95
Leeftijd* (jaar)	156	≤ 85	83	referentie	
		> 85	73	0,94	0,50 - 1,78
Geslacht	156	man	46	referentie	
		vrouw	110	0,51	0,24 - 1,05
Ras	138	kaukasisch	136	referentie	
		anders	2	0,6	0,04 - 9,81
Roken	137	nee	126	referentie	
		ja	11	2,96	0,78 - 14,28
Alcoholgebruik	137	nee	126	referentie	
		ja	11	2,6	0,53 - 12,73
Verminderde nierfunctie† (eGFR < 60 mL/min/1,73 m ²)	156	nee	85	referentie	
		ja	71	0,77	0,41 - 1,46
Hypercalciëmie‡ ([Ca] $> 2,60$ mmol/L)	156	nee	148	referentie	
		ja	8	1,2	0,28 - 5,22
Hyperparathyreoïdie (parathyreoïdhormoon $> 6,9$ pmol/L)	156	nee	81	referentie	
		ja	75	0,83	0,44 - 1,57
Gewicht* (kg)	137	$\leq 73,50$	69	referentie	
		$> 73,50$	68	0,67	0,34 - 1,35
<i>Body mass index</i> (kg/m ²)	105	< 30	86	referentie	
		≥ 30	19	0,48	0,17 - 1,30
Aantal onderhoudsdoseringen	156	1-3	52	referentie	
		≥ 4	104	2,69	1,36 - 5,33§
Aantal geneesmiddelen dat de vitamine D-spiegel beïnvloedt	156	0	48	referentie	
		≥ 1	108	1	0,52 - 1,99
Calciumsuppletie	156	ja	23	referentie	
		nee	133	1,27	0,55 - 3,26
Aantal comorbiditeiten¶	138	0	59	referentie	
		≥ 1	79	0,66	0,33 - 1,34
Voorgaande vitamine D-suppletie	156	ja	72	referentie	
		nee	84	0,81	0,43 - 1,53

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid; OR: *odds ratio*; VDD: vitamine D-dalspiegel.

* Dichotome indeling op basis van de mediaan.

† Berekend aan de hand van het gemeten creatininegehalte met behulp van de CKD-EPI-formule (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

‡ De waarde betreft de gecorrigeerde calciumspiegel = gemeten calciumspiegel (totaal) + $0,02 \times (40 - \text{gemeten albuminespiegel})$.

§ Significant.

|| Een of meer van de volgende geneesmiddelen (ATC-code): orlistat (A08AB01), diuretica (C03A, C03C), spironolacton (C03DA01), calciumantagonisten (C08C, C08D, C08E, C08G), cholesterolstudieseremmers (C10AA), galzuurbindende harsen (C10AC), cyproteron (G03HA01), mifepriston (G03XB01), glucocorticoiden (H02AB), rifampicine (J04AB02), isoniazide (J04AC01), proteaseremmers (J05AE), nucleoside en nucleotide reversetranscriptaseremmers (J05AF), paclitaxel (L01CD01), tamoxifen (L02BA01), ciclosporine (L04AD01), tacrolimus (L04AD02), anti-epileptica (N03A), glutethimide (N05CE01), antidepressiva (N06A), metyrapon (V04CD01) [6].

¶ Een of meer van de volgende aandoeningen: COPD, hypertensie, cholecystectomie, diabetes mellitus [5].

Er zijn diverse studies die een significante inverse correlatie hebben aangetoond tussen de vitamine D-uitgangsspiegel en de verandering in de vitamine D-spiegel [5]. In de studie van Wijnen et al. werd vijf weken na een geïndividualiseerde oplaaddosis (berekend aan de hand van

de vitamine D-uitgangsspiegel en het lichaamsgewicht [2]) een vitamine D-spiegel ≥ 75 nmol/L gemeten bij 11 van 14 verpleeghuisbewoners met een vitamine D-uitgangsspiegel < 50 nmol/L (79%) [10]. De mediane oplaaddosis bedroeg 235.754 IE (interkwartielafstand 66.660).

Conclusie

In dit onderzoek is een gestandaardiseerd oraal doseringsregime voor vitamine D, bestaande uit een eenmalige oplaaddosis van 200.000 IE colecalciferol gevolgd door een onderhoudsdosis van 100.000 IE iedere 13 weken, niet effectief bevonden in het bereiken en behouden van een vitamine D-spiegel 75-220 nmol/L bij somatische en psychogeriatrische verpleeghuisbewoners. Er dient vervolgonderzoek plaats te vinden naar de voor deze populatie adequate oplaaddosis en de daarbij behorende optimale onderhoudsdosis en doseerfrequentie, waarbij dient te worden overwogen om een geïndividualiseerd doseringsregime op te stellen aan de hand van de vitamine D-uitgangsspiegel. ■

Literatuur

1. Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Oct;67(4):644-50.
2. van Groningen L, Opendoort S, van Sorge A, Telting D, Giesen A, de Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol.* 2010 Apr;162(4):805-11.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30.
4. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999 May;69(5):842-56.
5. Mazahery H, von Hurst PR. Factors affecting 25-hydroxyvitamin D concentration in response to vitamin D supplementation. *Nutrients.* 2015 Jun 25;7(7):5111-42.
6. Sohl E, van Schoor NM, de Jongh RT, de Vries OJ, Lips P. The impact of medication on vitamin D status in older individuals. *Eur J Endocrinol.* 2012 Mar;166(3):477-85.
7. Ilahi M, Armas LA, Heaney RP. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2008 Mar;87(3):688-91.
8. Tellioglu A, Basaran S, Guzel R, Seydaoglu G. Efficacy and safety of high dose intramuscular or oral cholecalciferol in vitamin D deficient/insufficient elderly. *Maturitas.* 2012 Aug;72(4):332-8.
9. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 May 12;303(18):1815-22.
10. Wijnen H, Salemink D, Roovers L, Taekema D, de Boer H. Vitamin D supplementation in nursing home patients: randomized controlled trial of standard daily dose versus individualized loading dose regimen. *Drugs Aging.* 2015 May;32(5):371-8.