

Position paper

Vitaminesuppletie

Doelgroep: volwassenen met chronische nierschade met matig en sterk verhoogd risico (stadium G1-A3, G2-A3, G3a-A2/3, G3b, G4 en G5)

Deze position paper is geschreven door Angélique van Empel – van den Braak (Bernhoven Uden) en Inez Jans (Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede / Alliantie Voeding in de Zorg) namens de DNN werkgroep richtlijnen.

En is mede tot stand gekomen met een bijdrage van:

- Rianne Bezemer. Zij heeft tijdens de afstudeerfase van haar studie Nutrition and Health aan Wageningen University & Research (2010) haar master thesis 'The association between 25(OH)D3 with inflammation and blood pressure in dialysis patients' geschreven. Zij is mede begeleid door auteur Inez Jans.
- Nathalie van Borrendam. Zij heeft tijdens de afstudeerfase van haar studie Nutrition and Health aan Wageningen University & Research (2010) onderzoek gedaan naar 'Vitamin K status in hemodialysis patients'. Zij is mede begeleid door auteur Inez Jans.
- Mirte Kamphuis. Zij heeft voor haar studie Nutrition and Health aan Wageningen University & Research (2021) haar bachelor thesis 'Vitamin supplementation for hemodialysis patients after gastric bypass surgery' geschreven. Zij is mede begeleid door Hans Brandts, destijds diëtist nierziekten Rijnstate Arnhem en auteur Inez Jans.
- Dorte Odyl Klein. Zij heeft tijdens de afstudeerfase van haar studie Nutrition and Health aan Wageningen University & Research (2010) onderzoek gedaan naar 'Vitamin K deficiency in hemodialysis patients'. Zij is mede begeleid door auteur Inez Jans.

Inhoud

1. Vitaminesuppletie bij dialyse
2. Beschikbare vitaminesupplementen voor dialysepatiënten
3. Vitaminesuppletie bij dialyse na metabole chirurgie
4. Vitaminesuppletie bij chronische nierschade
5. Vitamine D₃
6. Vitamine K
7. Literatuur

Er wordt verondersteld dat bij dialyse, zowel HD als PD, wateroplosbare vitamines deels worden uitgefilterd. Om die reden wordt standaard suppletie geadviseerd, ongeacht de samenstelling van de voeding.

Bij chronisch nierfalen kunnen de dieetbeperkingen gevolgen hebben voor de adequaatheid van de voeding. Suppletie kan dan nodig zijn.

Obesitas is een wereldwijd groeiend probleem en oorzaak van co-morbiditeit zoals diabetes mellitus type 2, hypertensie, hart- en vaatziekten. Metabole (of bariatrische) chirurgie is tot nu toe de enige behandeling die leidt tot een significant en blijvend gewichtsverlies. Ook na metabole chirurgie wordt standaard vitaminesuppletie geadviseerd vanwege het risico op vitaminedeficiënties als gevolg van de veranderde anatomie van het maag-darmkanaal. Voor deze patiënten wordt dubbele suppletie geadviseerd.

Deficiënte of insufficiënte vitamine D spiegels moeten worden voorkomen. Aangezien de meeste patiënten met chronische nierschade G3a-G5D lage spiegels zullen hebben geeft de NFN ter overweging alle patiënten zonder hypercalciëmie standaard vitamine D suppletie voor te schrijven. De DNN onderschrijft het belang van vitamine D suppletie.

Bij dialysepatiënten is bekend dat er vaak sprake is van een vitamine K deficiëntie. Het gebruik van een bepaalde vorm van antistolling (vitamine K antagonist, VKA) kan hierin een rol spelen. Er is momenteel echter nog onvoldoende bewijs dat suppletie een zinvolle bijdrage levert aan de behandeling.

1. Vitaminesuppletie bij dialyse (algemeen)

In theorie kunnen wateroplosbare vitamines deels uit gedialyseerd worden. Uit pragmatische overwegingen wordt daarom een vitaminesupplement geadviseerd. Met het verschijnen van de EBPG (European Best Practice Guidelines) *Guideline on Nutrition* (2007) ^[8] ontstond de vraag of de huidige vitaminepreparaten die voorgeschreven worden aan dialysepatiënten nog voldoen. Uit het commentaar van de NFN blijkt dat de EBPG *Guideline on Nutrition* nog onvoldoende hard bewijs levert over welke doseringen voor vitamines de beste zijn. Daarom zijn in de NFN *Richtlijnen Voeding bij chronische nierinsufficiëntie; inclusief richtlijn Vitaminesuppletie* (2014) ^[15] zowel de suppletieadviezen van de EBPG weergegeven als de suppletieadviezen uit de NFN richtlijn *Vitaminesuppletie bij dialysepatiënten* uit 2000.

Het commentaar van de NFN sectie richtlijnen in de *Richtlijnen Voeding bij chronische nierinsufficiëntie; inclusief richtlijn Vitaminesuppletie* uit 2014 ^[15] op Guideline 4 van de *EBPG Guideline on Nutrition* (2007) ^[8] is als volgt:

‘De EBPG is voorzichtig met dit deel van de richtlijn. De EBPG stelt: “Due to insufficient evidence from clinical trials for recommending administration of vitamins, the following information only reflects the expert’s opinion and cannot be considered as a clinical guideline but a recommendation”. De EBPG doet ook geen uitspraak over hoe frequent een bepaalde vitamine- of mineraalbepaling zou moeten plaatsvinden.’

Aangezien het EBPG advies t.a.v. (de dosering van) vitaminesuppletie niet is gebaseerd op klinische studies stelt de NFN kwaliteitscommissie dat op dit moment de adviezen van de *EBPG* niet dwingend opgelegd kunnen worden.

In tabel 1 is een vergelijking gemaakt tussen de adviezen van de *EBPG* en het oude advies voor suppletie in de NFN richtlijn *Vitaminesuppletie bij dialysepatiënten* (2000). ^[8,17]

De adviezen komen grotendeels overeen met uitzondering van:

- De *EBPG Guideline on Nutrition* (2007) adviseert om, naast de intake met de voeding, cobalamine (Vit. B12) te suppleren. Dit advies is gebaseerd op de mening dat de Vit B12 intake bij een deel van de hemodialyse patiënten onder de minimale dagelijkse behoefte zit terwijl een eventuele overdosering (in het geval de patiënt met de voeding toch voldoende binnen krijgt) niet toxisch is.

- De *EBPG Guideline on Nutrition* (2007) adviseert om, naast de intake met de voeding, biotine (Vit. B8) te suppleren. Bij patiënten met een nierinsufficiëntie is een verminderde intestinale absorptie beschreven. Bovendien gaat een verminderde eiwit intake ook gepaard met een te lage biotine intake.
- De *EBPG Guideline on Nutrition* (2007) adviseert een hogere pyridoxine intake (10 mg/dag) dan de oude NFN-richtlijn. De EBPG komt tot dit advies omdat "this is the lowest pyridoxine hydrochloride dose that has consistently normalized pyridoxine deficiency and the transamination activation index of stable maintenance hemodialysis patients".
- De *EBPG Guideline on Nutrition* (2007) verwijst voor vitamine D naar de *K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease*. Vitamine D is wel in deze position paper opgenomen (zie paragraaf 4).

	NFN richtlijn 2000	EBPG 2007
	<i>geadviseerde dagelijkse suppletie</i>	
Thiamine (vit. B1)	1.5-3 mg	1.1-1.2 mg
Riboflavin (vit. B2)	2.5 mg	1.1-1.3 mg
Pyridoxine (vit. B6)	2-2.5 mg	10 mg
Ascorbic Acid (vit. C)	100 mg	75-90 mg
Folic Acid (Folate, vit. B9) In Nederland: vit. B11	1 mg	1 mg
Cobalamin (vit. B12)	Geen aanbeveling	2.4 mcg
Niacin (vit. B3, nicotinamide, nicotinic acid, vitamin PP)	20 mg	14-16 mg
Biotin (vit. B8)	Geen aanbeveling	30 mcg
Pantothenic acid (vit. B5)	3-10 mg	5 mg
Alpha-tocopherol (vitamin E)	Geen aanbeveling	400-800 IU In secondary prevention of cardiovascular events and for preventing recurrent muscle cramps.
Retinol (vitamin A)	Geen aanbeveling	700-900 µg Vitamin A supplements are not recommended.
Fylochinon (vitamin K)	Geen aanbeveling	90-120 µg There is no need for vitamin K supplementation, except in patients receiving long term antibiotic treatment or those with altered coagulant activity; a daily amount of 10 mg vitamin K may be temporarily administered.

Tabel 1 Aanbevelingen voor vitamines EBPG 2007 en NFN richtlijn 2000. ^[8,17]

De *KDOQI Clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update* is voorzichtiger met een suppletieadvies. In guideline 5 staat dat een voeding moet worden geadviseerd die de dagelijks aanbevolen hoeveelheden micronutriënten bevat. Suppletie van een multivitaminen preparaat inclusief de wateroplosbare vitamines en spoelementen kan worden overwogen als de inname inadequaat is. Daarnaast wordt suppletie van specifieke vitamines geadviseerd bij aangetoonde deficiënties of klinische symptomen die in verband staan met een deficiëntie. Zie tabel 2. ^[10]

	Advies
Foliumzuur (vit. B11)	Niet routinematig suppleren. Suppleren van foliumzuur, vitamine B12 en/of vitamine B complex bij deficiëntie op basis van klinische symptomen.
Ascorbinezuur (vit. C)	Overweeg suppletie van minimaal 90 mg/dag voor mannen en 75 mg/dag voor vrouwen bij risico op deficiëntie.
Colecalciferol (vit. D)	Suppleer bij deficiëntie/insufficiëntie.
Retinol (vit. A)	Niet routinematig suppleren vanwege potentieel risico op het bereiken van toxische spiegels. Als suppletie gewenst is, voorkom excessieve hoeveelheden en monitor om toxiciteit te voorkomen.
Tocoferol (vit. E)	Niet routinematig suppleren vanwege potentieel risico op het bereiken van toxische spiegels. Als suppletie gewenst is, voorkom excessieve hoeveelheden en monitor om toxiciteit te voorkomen.
Fylochinon (vitamin K)	Geef geen suppletie aan patiënten die vitamine K antagonisten (VKA) gebruiken.

Tabel 2 Suppletieadvies KDOQI *Clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update.* ^[10]

2. Beschikbare vitaminesupplementen voor dialysepatiënten

Er zijn een aantal vitaminepreparaten voor dialyse beschikbaar. In tabel 2 staat de samenstelling. Mogelijk kan dit als hulpmiddel dienen om in gesprek te gaan met de nefrologen over de vitaminesuppletie bij dialysepatiënten in het eigen dialysecentrum. Zie ook [DNN FS Medicatie](#).

	Added Pharma multivitamine PRO HEAMO	Added Pharma Multivitamine PRO CAPD	Fagron Multivitamine Dianet D3
Thiamine (vit. B1)	5.7 mg	2.9 mg	3 mg
Ribovlafine (vit. B2)	5.5 mg	2.8 mg	2.5 mg
Niacine (vit. B3)	24.2 mg	24.2 mg	20 mg
Panthoteenzuur (vit. B5)	11.1 mg	5.6 mg	10 mg
Pyridoxine (vit. B6)	5.0 mg	2.6 mg	2.5 mg
Biotine (vit. B8)	–	–	–
Foliumzuur (vit. B11)	1200 mcg	1200 mcg	1000 mcg
Cobalamine (vit. B12)	–	–	–
Ascorbinezuur (vit. C)	121 mg	121 mg	100 mg
Retinol (vit. A)	–	–	–
Colecalciferol (vit. D)	–	–	800 IE
Tocoferol (vit. E)	–	–	–
Fytomenadion (vit. K)	–	–	–

Tabel 3 Vitaminesupplementen voor dialyse.

3. Vitaminesuppletie bij dialyse na metabole chirurgie

Een metabole operatie grijpt in op de anatomie van het maag-darmkanaal. De opname van verschillende voedingsstoffen vermindert met als gevolg een hoog risico op het ontstaan van deficiënties van diverse vitamines en mineralen. Bovendien levert de voeding na een metabool chirurgische ingreep veelal onvoldoende vitamines en mineralen.

De prevalentie van dialysepatiënten met status na metabole chirurgie neemt toe. Een gastric bypass is de meest toegepaste vorm van metabole chirurgie. Als er al sprake is van chronische nierschade dan heeft een gastric sleeve de voorkeur. Malabsorptieve

metabole chirurgie, zoals een gastric bypass leidt tot een verhoogd risico op oxalaat-nefropathie en nierstenen. Dit verhoogde risico is er niet bij een gastric sleeve.

Na een gastric bypass is het risico op deficiënties het grootst voor de vetoplosbare vitamines, vitamine B1, vitamine B11 en vitamine B12 maar ook voor ijzer. Na een gastric sleeve betreft dit met name vitamine B12 en vitamine D. Bij beide vormen wordt ook tekort aan ijzer en calcium waargenomen. Voor verschillende doelgroepen zijn specifieke vitaminesupplementen ontwikkeld. Bijvoorbeeld WLS Forte na gastric bypass en WLS Optimum na gastric sleeve. Gebruik wordt levenslang geadviseerd. Vanwege de verminderde opnamecapaciteit zijn deze supplementen hoger gedoseerd dan de gebruikelijke multivitaminepreparaten.

Voor zowel dialysepatiënten als patiënten na metabole chirurgie zijn richtlijnen beschikbaar voor vitaminesuppletie. Voor zover wij weten, is er echter nog geen gecombineerd advies voor dialysepatiënten die metabole chirurgie hebben ondergaan. Kamphuis heeft op basis van literatuuronderzoek een advies op kunnen stellen voor hemodialysepatiënten met een gastric bypass. ^[11] Zie tabel 4. Hoewel niet onderzocht, is het waarschijnlijk dat het advies ook geldt voor patiënten met peritoneale dialyse.

		Hemodialyse patiënten		Patiënten met gastric bypass	
		Suppletie-advies EBPG	Multivitamine voor dialyse	Suppletieadvies na gastric bypass	WLS Forte Fit for Me
Thiamine (vit. B1)	mg	1.1-1.2	3 – 5.7	>12	2.75
Riboflavine (vit. B2)	mg	1.1-1.3	2.5 – 5.5	geen	2
Niacine (vit. B3)	mg	14-16	20 - 24.2	geen	32
Pantotheenzuur (vit. B5)	mg	5	10 – 11.1	geen	18
Pyridoxine (vit. B6)	mg	10	2.5 – 5	geen	0.98
Biotine (vit. B8)	mcg	30	-	geen	100
Foliumzuur (vit. B11)	mcg	1000	1000 - 1200	400	600
Cobalamine (vit. B12)	mcg	2.4	-	350-600	350
Ascorbinezuur (vit. C)	mg	75-90	100 - 121	geen	120
Retinol (vit. A)	mcg	geen	-	niet bekend	600
Colecalciferol (vit. D)	mcg	10	0 - 20	50	75
Tocoferol (vit. E)	mg	niet bekend	-	8-10	24
Fytomenadion (vit. K)	mg	geen	-	1-2	-

Tabel 4 Suppletieadvies dialyse en gastric bypass.

De geadviseerde vitaminesuppletie voor dialyse dekt niet de behoefte na een gastric bypass; andersom dekt de geadviseerde vitaminesuppletie na gastric bypass niet de behoefte bij dialyse. Zolang geen gecombineerde preparaten beschikbaar zijn is het advies dialysepatiënten na een gastric bypass zowel het vitaminesupplement voor dialyse als het supplement voor de specifieke metabole chirurgie voor te schrijven. Pragmatisch geldt eenzelfde dubbel suppletieadvies voor dialysepatiënten na een gastric sleeve.

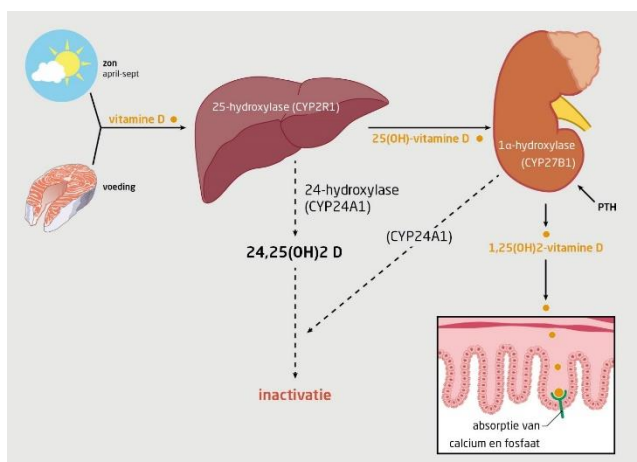
4. Vitaminesuppletie bij chronische nierschade

De diverse dieetbeperkingen kunnen theoretisch leiden tot het gebruik van een voeding met één of meer deficiënties aan vitamines en/of mineralen. In dat geval kan de patiënt worden geadviseerd een multivitamine- of multivitamine- en mineralensupplement te nemen. Gebruik van bruistabletten moet vanwege de natriumbelasting worden ontraden. Om intoxicatie bij verminderde nierfunctie te voorkomen, is het raadzaam een supplement te kiezen dat per dagdosis 50% tot maximaal 100% ADH levert.

Op de website van het Voedingscentrum staat aanvullende informatie in de factsheets '[Aanbevelingen voor vitamines, mineralen en spoolementen](#)' en '[Suppletieadviezen vitamines, mineralen en spoolementen](#)'.

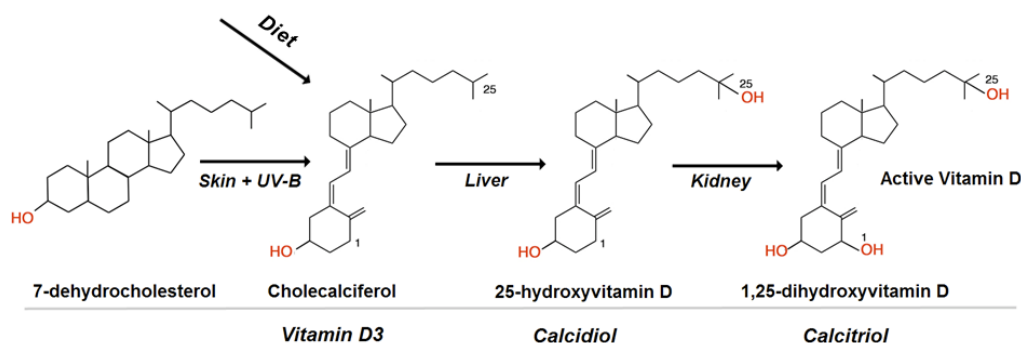
5. Vitamine D₃

Vitamine D staat nog steeds in de belangstelling. Vitamine D₃, ook wel aangeduid als cholecalciferol of colecalciferol komt van nature voor in bepaalde dierlijke voedingsmiddelen of is fabrieksmatig toegevoegd. Een aantal plantaardige voedingsmiddelen bevatten kleine hoeveelheden ergocalciferol, wat kan worden omgezet in vitamine D₂ maar deze vorm is minder effectief dan Vitamine D₃. [3] Daarnaast wordt vitamine D in de huid gevormd uit 7-dehydrocholesterol onder invloed van ultraviolette zonnestralen. [14]



Figuur 1 Vitamine D stofwisseling. [14]

Vitamine D₂ en D₃ worden eerst in de lever omgezet en vervolgens onder invloed van parathyreoïdhormoon in de nieren geactiveerd. Bij chronische nierschade neemt het vermogen van de nieren vitamine D te activeren af. Als een vitamine D spiegel in het bloed wordt bepaald, betreft dit over het algemeen 25(OH)vitamine D.



Figuur 2 Chemische structuur vitamine D.

De klassieke rol van calcitriol (1,25 vitamine D) is het reguleren van het calcium- en fosfaatmetabolisme. Hiermee draagt vitamine D bij aan het goed functioneren van spieren en zenuwen, en speelt het een sleutelrol bij botvorming en mineralisatie.

Vitamine D₃ is daarnaast betrokken op verschillende niveaus van het immuunsysteem. Het stimuleert de productie van ontstekingsremmende en antimicrobiële stoffen. Daarnaast remt vitamine D₃ de productie en ontwikkeling van ontsteking stimulerende cellen en cytokines. Er is een inverse relatie aangetoond tussen vit. D₃ status en C-reactive proteïne (CRP), een marker voor ontsteking die direct samenhangt met het ontstaan van hart- en vaatziekten. Nog niet bekend is of dit een direct effect is, dan wel indirect via remmend effect van vitamine D₃ op ontsteking. ^[4]

Ook de relatie tussen vitamine D₃ status en bloeddruk alsmede het ontstaan van hart- en vaatziekten wordt in observationele studies beschreven. Mensen met een vitamine D₃ deficiëntie hebben over het algemeen een hogere bloeddruk. De hoge prevalentie van hypertensie onder mensen met een donkere huidskleur en de hogere bloeddruk die wordt waargenomen in de winter vergeleken met de zomer, maakt het aannemelijk dat vitamine D₃ een beschermende rol speelt bij het ontstaan van hypertensie. Mechanismen die een rol kunnen spelen zijn een remmend effect op de productie van renine en op de proliferatie van gladde spierweefsel cellen. Ook de stimulerende werking op de expressie van type A Natriuretic Peptide Receptor (NPT-A), een receptor betrokken bij verlaging van de bloeddruk kan een verklaring zijn. ^[4]

Er is veel onderzoek gedaan naar de rol van vitamine D₃ (colecalfiferol) in relatie tot vele gezondheidsuitkomsten (pleiotrope effecten). Er zijn veel associaties gevonden tussen chronische ziekten en vitamine D-tekort. Een lage vitamine D status lijkt het risico op heel veel verschillende aandoeningen te verhogen. Deze onderzoeken zijn echter hoofdzakelijk observationeel van aard en hebben daardoor een lagere bewijskracht dan interventiestudies. Interventiestudies (RCT's) naar vitamine D-suppletie bij ziekten laten tot nu toe vrijwel geen effect zien. ^[14]

De Gezondheidsraad stelt dat voldoende is aangetoond dat vitamine D een rol speelt bij de botgezondheid: het risico op rachitis en botbreuken wordt verkleind. De beschermende rol bij andere aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten en infectieziekten vindt de Gezondheidsraad nog onvoldoende onderbouwd. ^[9]

5.1 Vitamine D₃ aanbeveling algemeen

De Gezondheidsraad heeft voor vitamine D de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) vastgesteld op 10 µg dag voor zowel mannen als vrouwen, vanaf 70 jaar is dit 20 µg. De aanvaardbare bovengrens is 100 µg. ^[22]

De voedingsnorm gaat er van uit dat ongeveer 65% van de vitamine D aanbeveling wordt gedekt via aanmaak van vitamine D in de huid. Dit is echter afhankelijk van de blootstelling aan de zon, het dragen van bedekkende kleding, gebruik van zonnebrand-crème, huidskleur en leeftijd. In Nederland wordt alleen van maart tot november bij dagelijkse zonblootstelling van handen en hoofd tussen 11:00 en 15:00 uur voldoende vitamine D aangemaakt, tussen oktober en maart de invalshoek van de zon te laag. ^[9,14]

De voeding levert 25-35% van de dagelijkse behoefte, en wordt in belangrijke mate bepaald door het wel of niet gebruiken van margarine, halvarine en bak-en-braad-producten. ^[9,14] Bij onvoldoende zonlichtblootstelling bevat een gezonde voeding volgens de *Richtlijnen goede voeding* echter onvoldoende vitamine D. Daarnaast hebben bepaalde bevolkingsgroepen een hogere behoefte, zodat voor bepaalde groepen suppletie wordt aanbevolen. Dit zonder voorafgaande bepaling van de vitamine D₃ spiegel. ^[9]

Volgens de Voedselconsumptiepeiling 2019-2021 is de gemiddelde inname uit voeding 2,7 µg per dag. Inclusief gebruik van supplementen is dit voor mannen 7,4 µg en voor vrouwen 9,5 µg. ^[18]

Een commissie van deskundigen van de Gezondheidsraad heeft in 2012 de suppletie-aanbevelingen uit 2008 geëvalueerd. Deze suppletieadviezen zijn bedoeld om een vitamine D tekort te voorkomen, maar niet om dit tekort te behandelen. De commissie veronderstelt dat bij de suppletieadviezen de inname van calcium voldoende is.

Suppletieadvies vitamine D₃	
Dagelijks 10 microgram (400 iE)	0 t/m 3 jaar
	zwangeren
	vrouwen van 50 t/m 69 jaar
	mannen en vrouwen van 4 t/m 69 jaar: • met getinte / donkere huid • met bedekte huid • die overdag niet veel in de zon komen
Dagelijks 20 microgram (800 iE)	iedereen vanaf 70 jaar

Tabel 5 Vit. D₃ suppletie advies. ^[9]

Vitamine D is niet meer opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem. In de vrije verkoop zijn vele preparaten (tablet en drank) te koop in diverse doseringen. Vit. D kan toegevoegd zijn aan een multivitaminpreparaat voor dialyse. Zie ook [DNN FS Medicatie](#).

5.2 Vitamine D₃ aanbeveling bij chronische nierschade

Een vitamine D₃ deficiëntie komt veel voor onder dialysepatiënten. Zonder suppletie heeft meer dan 70% een tekort. ^[4]

Uit het onderzoek van Alvarez et al. (2012) blijkt dat hoge doseringen vitamine D₃ suppletie (50.000 IE per week gedurende 12 weken, daarna 50.000 IE 1x per 2 weken) een veilige manier is om de vitamine D spiegel op peil te houden. Daarbij daalde de waarde van het parathyreoïd hormoon (PTH), met name bij patiënten met secundaire hyperparathyreoïdie. ^[1]

Zhang et al. (2019) vonden in een meta analyse van observationele studies dat hogere serum 25(OH)D spiegels bij dialysepatiënten significant geassocieerd waren met een lagere mortaliteit, ongeacht de oorzaak en een lagere cardiovasculaire mortaliteit. ^[28]

Uit een meta-analyse van Su et al. (2018) bleek hoge of normale 25(OH)D spiegels en gebruik van vitamine D, in het bijzonder calcitriol (actief vitamine D), elk geassocieerd te zijn met een lager risico op infectie bij chronische dialyse patiënten. ^[19]

In de circulatie zijn 25(OH)D en 1,25(OH)D gebonden aan eiwit. ^[14] Daardoor gaat proteïnurie gepaard met verlies van vitamine D. Met name patiënten met nefrotisch syndroom lopen daardoor kans op een vitamine D deficiëntie. Ook is beschreven dat vitamine D verloren gaat met het dialysaat bij peritoneale dialyse. ^[2]

Een aantal afzonderlijke studies tonen een lager overlijdensrisico aan bij patiënten met chronische nierschade die vitamine D suppletie gebruiken. In de systematic review en meta-analyse van Yeung et al. (2023) werd echter geen lager risico op overlijden ongeacht oorzaak gezien. Wel is opnieuw aangetoond dat vit. D suppletie het PTH en Alkalisch fosfatase (AF) verlaagt. Het effect op overlijden door cardiovasculaire oorzaak en het ontstaan van een fractuur is onzeker. Hierbij moet opgemerkt worden dat de in de

meta-analyse opgenomen studies van matige kwaliteit waren, met klein populaties en beperkte interventieduur. ^[27] In een recent review is gebleken dat vit. D suppletie geen effect heeft op vasculaire calcificatie. ^[25]

In de NFN *Richtlijnen Voeding bij chronische nierinsufficiëntie; inclusief richtlijn Vitaminesuppletie* (2014) ^[15] is geen advies over vit. D opgenomen, maar wordt verwezen naar de NFN richtlijn *Mineraal- en botstoornis*. ^[17] Bepaling van vit. D is evenmin opgenomen in de NFN richtlijn *Laboratoriumbepalingen en periodiek onderzoek bij stabiele chronische HD en PD patiënten* (2016). ^[16]

In de *KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease - mineral and bone disorder (CKD-MBD)* ^[12] staat in guideline 3.1.3:

"In patients with CKD stages 3-5D, we suggest that 25(OH)D (calcidiol) levels might be measured, and repeated testing determined by baseline values and therapeutic interventions (bewijsniveau 2C). We suggest that vitamin D deficiency and insufficiency be corrected using treatment strategies recommended for the general population (bewijsniveau 2C)."

In de NFN Richtlijn *Mineraal- en botstoornis bij chronische nierschade* (2020) ^[17] luidt het commentaar van de sectie richtlijnen:

"Vitamine D-deficiëntie en -insufficiëntie wordt gedefinieerd als 25(OH)D-gehalte van respectievelijk < 30 en 30-50 nmol/l. Of het zinvol is een hoger 25(OH)D-spiegel dan 50 nmol/l na te streven is onbekend. Meting van 1.25 (OH)²-vitamine D (in pmol/l) is klinisch minder relevant in het kader van CKD-MBD. In de Nederlandse populatie zullen de meeste CKD-patiënten een 25(OH)D-gehalte lager dan 50 nmol/l hebben. Gezien de kosten van de bepaling is het daarom te overwegen om alle CKD-patiënten zonder hypercalciëmie standaard colecalciferol te suppleren (bv dagelijks 800IE, wekelijks 5600IE of maandelijks 50.000IE)."

Als zonder bepaling vooraf standaard wordt gesuppleerd, kan het echter lang duren voordat een eventuele deficiëntie verholpen is. Is wel een spiegel bekend, dan kan een deficiëntie snel worden behandeld met een oplaaddosis volgens het algoritme van Van Groningen et al. (2010) ^[21]

Totale oplaaddosis is: $40 \times (75 - \text{gemeten } 25(\text{OH})\text{D}_3 \text{ spiegel}) \times \text{lichaamsgewicht (in kg)}$
Te bereiken met dosis van 25.000 IE, 1x per week tot de totale dosis is bereikt.
Daarna overgaan op suppletie met onderhoudsdosering.

In deze formule is 75 de streefwaarde voor 25(OH)D₃ in het serum. Deze kan desgewenst worden aangepast.

Voorbeeld: man, 65 jaar, serum 25(OH)D₃ spiegel is 35 nmol/L, gewicht 70 kg.

Oplaaddosis: $40 \times (75 - 35) \times 70 = 112.000 \text{ IE}$.

Suppletie: $112.000 : 25.000 = \text{afgerond gedurende 5 weken } 1x \text{ per week } 25.000 \text{ EH}$.

5.3 Streefwaarden vitamine D

Er is nog geen consensus over de ideale vitamine D spiegel. Balvers et al. (2015) geven een optimale waarde tussen de 75 en 100 nmol/L aan. ^[3] Een recenter review geeft aan dat met een spiegel tussen de 100 en 150 nmol/L de optimale algemene gezondheidsvoordelen van vitamine D kunnen worden bereikt. ^[6]

Patiënten met chronische nierschade hebben mogelijk hogere vitamine D spiegels nodig voor een goede regulatie van het PTH. Uit onderzoek is gebleken dat de 25(OH)D-waarde nodig voor onderdrukking van PTH progressief toenam met de afname van nierfunctie.

De onderzoekers suggereren daarom dat een streefwaarde van 100-125 nmo/L een veilig en effectief behandelingsdoel voor secundaire hyperparathyreoïdie kan zijn. ^[2]

5.4 Samenvattend advies vitamine D

De DNN werkgroep richtlijnen staat achter het advies vitamine D te suppleren bij patiënten met chronisch nierfalen stadium G3-G5 zonder hypercalciëmie. Het overgrote deel van deze patiënten behoort tot de door de Gezondheidsraad benoemde doelgroepen die baat hebben bij suppletie. Bepaling van de vitamine D spiegel kan echter zinvol zijn zodat ernstige tekorten sneller met een oplaaddosis kunnen worden verholpen.

Als er twijfel bestaat t.a.v. standaard suppletie is het raadzaam de vitamine D₃-status te bepalen waarna alsnog suppletie moet worden voorgeschreven als de vitamine D waarde minimaal <50 nmol/L ligt.

6. Vitamine K

Vitamine K is de verzamelnaam voor een aantal aan elkaar verwante stoffen. Vitamine K is een vetoplosbaar vitamine, nodig voor een normale bloedstolling en vervult een sleutelrol bij het behoud van sterke botten en gezonde bloedvaten doordat het een cofactor is voor het enzym gamma(glutamaat)carboxylase dat zorgt voor carboxylering van osteocalcine en matrix Gla-proteïne (MGP). Met name vitamine K₁ (fylochinon) en vitamine K₂ (menachinon) zijn verantwoordelijk voor de vitamine K activiteit. In voedingssupplementen zit vitamine K₃ (menadion). ^[20,23,24]

Vitamine K₁ wordt alleen gevormd in planten. Bronnen zijn met name groene groenten en bladgroenten (bv. spinazie, boerenkool, kool en broccoli), maar ook in andere soorten groenten en fruit (zoals kiwi), plantaardige olie, noten en granen. Via het gegeten gras komt het eveneens in melk en melkproducten en vlees terecht. Er zijn meer dan 10 soorten vitamine K₂, de meeste worden geproduceerd door bacteriën, ook door de darmflora in het ileum en colon. Ze komen daarnaast voor in lever, vlees, melk- en melkproducten (zoals yoghurt en kwark), kaas en eigeel.

Voor de opname van vitamine K vanuit de dunne darm zijn gal en pancreassappen nodig. Hoge doses vitamine E kunnen een vitamine K-tekort veroorzaken. ^[23]

Ondercarboxylering is een risicofactor voor vasculaire calcificatie. Uit diverse studies is gebleken dat de inname van vitamine van een groot deel van de patiënten met chronische nierschade onder de aanbevolen hoeveelheid ligt. In observationele studies met patiënten met CNS G3-G5 worden lage serumspiegels van vitamine K₁ (phyloquinone) en vitamine K₂ (menaquinone) aangetoond met daarentegen een verhoogde spiegel van ondergecarboxyleerd MGP (ucMGP), een maat voor vitamine K deficiëntie. ^[12] Hemodialysepatiënten hebben een functionele vitamine K deficiëntie. ^[19] Verschillende factoren spelen hierin een rol, waaronder te lage inname (mogelijk samenhangend met het gebruik van een kaliumbeperkte voeding), remming van de vitamine K cyclus door uremie en mogelijk verminderde opname door binding aan fosfaatbinders. ^[5] Er is echter nog onvoldoende bewijs voor een positief effect van suppletie. Er is recent een RCT gepubliceerd waarin hemodialyse patiënten gedurende 18 maanden een vitamine K antagonist (VKA, ingesteld op een INR van 2-3), Rivaroxaban® of Rivaroxaban® in combinatie met vitamine K₂ (3x per week 1000 µg) kregen. Zowel het staken van de VKA als een hoge dosis vitamine K₂ verbeterden de vitamine K-status, maar een significant gunstig effect op de progressie van vasculaire calcificatie werd niet aangetoond. ^[7]

Xu et al. (2019) hebben in een cohort van 158 patiënten behandeld met peritoneale dialyse aangetoond dat een vitamine K deficiëntie geassocieerd is met zowel mortaliteit als het optreden van hart- en vaatziekten. ^[26]

De Gezondheidsraad hanteert voor vitamine K₁ een adequate inname van 70 µg dag voor zowel mannen als vrouwen. Er is geen aanvaardbare bovengrens vastgesteld. Er is geen advies voor vitamine K₂. ^[22] De gemiddelde inname volgens de Voedselconsumptiepeiling 2019-2021 ligt op 87 µg per dag. ^[18]

Hoewel is aangetoond dat dialysepatiënten een vitamine K deficiëntie hebben, is er nog onvoldoende bewijs dat suppletie een zinvolle bijdrage levert aan de preventie van calcificatie en hart- en vaatzieken. ^[5]

7. Literatuur

1. Alvarez, J. A., Law, J., Coakley, K. E., Zughaier, S. M., Hao, L., Shahid Salles, K., Wasse, H., Gutiérrez, O. M., Ziegler, T. R., & Tangpricha, V. (2012). High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 96(3), 672-679. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.040642>
2. Bachetta, J., & Pelletier, S. (2018) Vitamin D deficiency is associated with mortality in maintenance dialysis: moving forward from epidemiology to clinical trials. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(10), 1679-1682. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy122>
3. Balvers, M. G. J., Brouwer-Brolsma, E. M., Endenburg, S., De Groot, L. C. P. G. M., Kok, F. J., & Klein Gunnewiek, J. (2015). Recommended intakes of vitamin D to optimise health, associated circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations, and dosing regimens to treat deficiency: workshop report and overview of current literature. *Journal of Nutritional Science*, 4, e23. <https://doi.org/10.1017/jns.2015.10>
4. Bezemer, R. (2010). The association between 25(OH)D3 with inflammation and blood pressure in dialysis patients. [Ongepubliceerde master thesis]. Wageningen University & Research.
5. Caluwé, R., Verbeke, F., & De Vriese, A. S. (2020). Evaluation of vitamin K status and rationale for vitamin K supplementation in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(1), 23-33. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy373>
6. Charoenngam, N., & Holick, M. F. (2020). Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*, 12(7), 2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>
7. De Vriese, A. S., Caluwé, R., Pyfferoen, L., De Bacquer, D., De Boeck, K., Delanote, J., De Surgeloose, D., Van Hoenacker, P., van Vlem, B. & Verbeke, F. (2020). Multicenter randomized controlled trial of vitamin K antagonist replacement by rivaroxaban with or without Vitamin K2 in hemodialysis patients with atrial fibrillation: the Valkyrie Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(1), 186-196. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019060579>
8. Fouque, D., Vennegoor, M., Ter Wee, P., Wanner, C., Basci, A., Canaud, B., Haage, P., Konner, K., Kooman, J., Martin-Malo, A., Pedrini, L., Pizzarelli, F., Tattersall, J., Tordoir, J., & Vanholder, R. (2007). EBP Guideline on Nutrition. *Nephrology, Dialysis Transplantation*, 22(suppl 2), ii45-ii87. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm020>
9. Gezondheidsraad. (2012). *Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D*. Geraadpleegd op 30 december 2012, van <https://www.gezondheidsraad.nl/organisatie/voeding/documenten/adviezen/2012/09/26/evaluatie-van-de-voedingsnormen-voor-vitamine-d>
10. Ikizler, T. A., Burrowes, J. D., Byham-Gray, L. D., Campbell, K. L., Carreo, J.-J., Chan, W., Fouque, D., Friedman, A. N., Ghaddar, S., Goldstein-Fuchs, D. J., Kaysen, G. A., Kopple, J. D., Teta, D., Wang, A. Y.-M., & Cuppari, L. (2020). KDOQI Clinical practice guideline for nutrition: 2020 update. *American Journal of Kidney Diseases*, 76(3 (suppl 1), S1-S107. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>

PP Vitaminesuppletie - versie 10, 11/2024 - status definitief - geldig tot 2029

Eindverantwoordelijk : DNN WG richtlijnen

Contactperso(o)n(en) : Angélique van Empel – vd Braak, diëtist nierziekten Bernhoven Uden

Inez Jans, diëtist nierziekten Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede / Alliantie Voeding in de Zorg

Goedgekeurd door : DNN WG, richtlijnen met instemming van NFN sectie richtlijnen

Afdrukdatum : 19-12-2024

Pagina 11 van 13

11. Kamphuis, M. (2021). Vitamin supplementation for hemodialysis patients after gastric bypass surgery. [Ongepubliceerde bachelor thesis]. Wageningen University & Research.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD update work group. (2017). KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease - mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplement*, 7(1), 1-59.
<https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
13. Klein, D. O. (2010). Vitamin K deficiency in hemodialysis patients. [Ongepubliceerde master thesis]. Wageningen University & Research
14. Lips, P., Van Schoor, M., & De Jongh, R. T. (2020). Vitamine D. De huidige inzichten. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 164, D3949.
15. Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN, 2014). *Richtlijnen Voeding bij chronische nierinsufficiëntie; inclusief richtlijn vitaminesuppletie*. Geraadpleegd op 17 juni 2023, van
<https://publicatie.nefro.nl/richtlijnen/voeding-en-vitaminesuppletie-2014/>
16. Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN, 2016). *Laboratoriumbepalingen en periodiek onderzoek bij dialysepatiënten*. Geraadpleegd op 17 juni 2023, van
<https://publicatie.nefro.nl/richtlijnen/laboratoriumbepalingen-en-periodiek-onderzoek-bij-dialysepatiënten-2016/>
17. Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN, 2020). *Richtlijn Mineraal- en botstoornis*. Geraadpleegd op 17 juni 2023, van
<https://publicatie.nefro.nl/richtlijnen/mineraal-en-botstoornis-bij-chronische-nierschade-gebaseerd-op-kdigo-2017/>
18. Rijksinstituut voor Volksgezondheid (RIVM, z.d.). *Wat eet Nederland - Vitamines. Voedselconsumptiepeiling 2019-2021*. Geraadpleegd op 28 augustus 2024, van
<https://www.wateetnederland.nl/resultaten/vitamines>
19. Su, G., Liu, Z., Qin, X., Hong, X., Liu, X., Wen, Z., Lindholm, B., Carrero, J.-J., Johnson, D.W., Brusselaers, N., & Stålsby Lundborg, C. (2019). Vitamin D deficiency and treatment versus risk of infection in end-stage renal disease patients under dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34(1), 146-156. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy216>
20. Van Borrendam, N. (2010). Vitamin K status in hemodialysis patients. [Ongepubliceerde master thesis]. Wageningen University & Research.
21. Van Groningen, L., Opdenoordt, S., Van Sorge, A., Telting, D., Giesen, A., & De Boer, H. (2010). Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *European Journal of Endocrinology*, (162), 805-811.
<https://doi.org/10.1530/EJE-09-0932>
22. Voedingscentrum. (2023). *Factsheet Aanbevelingen voor vitamines, mineralen en spoorelementen*. Geraadpleegd op 28 augustus 2024, van
<https://www.voedingscentrum.nl/Assets/Uploads/voedingscentrum/Documents/Professionals/Pers/Factsheets/Factsheet%20Aanbevelingen%20vitamines%20en%20mineralen.pdf>
23. Westenfeld, R., Krueger, T., Schlieper, G., Cranenburg, E. C. M., Magdeleyns, E. J., Heidenreich, S., Holzmann, S., Vermeer, C., Jahnke-Dechent, W., Ketteler, M., Floege, J., & Schurgers, L. J. (2012). Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *American Journal of Kidney Disease*, 59(2), 185-195.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.10.041>
24. Witkamp, R. F., & Balvers, M. G. J. (2020). Vitamines. In M. Former, G. Van Asseldonk, J. Drenth & C. Schuurman (Reds.), *Voedingskennis.nl*. Bohn Stafleu van Loghum.

25. Xu, C., Smith, E. R., Tiong, M. K., Rudeman, I., & Toussaint, N. D. (2022). Interventions to attenuate vascular calcification progression in chronic kidney disease: a systematic review of clinical trials. *Journal of the American Society of Nephrology*, 33(5), 1011-1032. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021101327>
26. Xu, Q., Guo, H., Cao, S., Zhou, Q., Chen, J., Su, M., Chen, S., Jiang, S., Shi, X., & Wen, Y. (2019). Associations of vitamin K status with mortality and cardiovascular events in peritoneal dialysis patients. *International Urology and Nephrology*, 51(3), 527-534. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02080-x>
27. Yeung, W.-C. G., Palmer, S. C., Strippoli, G. F. M., Talbot, B., Shah, N., Hawley, C. M., Toussaint, N. D., & Badve, S. V. (2023). Vitamin D therapy in adults with CKD: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 82(5), 543-558. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.04.003>
28. Zhang, Y., Darssan, D., Pascoe, E. M., Johnsons, D. W., Pi, H., & Dong, J. (2018). Vitamin D status and mortality risk among patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(10), 1742-1751. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy016>