

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende forebyggelse, diagnostik og behandling af D-vitaminmangel

Christine Brot og Perle Darsø, Sundhedsstyrelsen

De senere år har været præget af en livlig debat om D-vitamin. Det har medført en stigende opmærksomhed på D-vitamin både hos praktiserende læger og i befolkningen. Samtidig er antallet af D-vitaminanalyser i almen praksis tidoblet de sidste 5 år.

Sundhedsstyrelsen har gennemgået den videnskabelige dokumentation, som viser at:

- D-vitaminmangel er en risikofaktor for udvikling af osteoporose, og der er evidens for, at D-vitamin sammen med calcium har en forebyggende effekt på fald og frakturer hos ældre. Effekten af D-vitamintilskud alene er mere usikker.
- D-vitamin påvirker en række vigtige cellulære processer. Dyreforsøg har vist, at D-vitamin kan reducere væksten af kræftceller.
- En række observationsstudier har vist, at høj D-vitaminstatus er associeret med lav forekomst af kræft, hjerte-karsygdomme, sukkersyge, dissemineret sklerose m. fl. Det er uafklaret, om høj D-vitaminstatus er en markør for en sund livsstil, eller om D-vitamin i sig selv har en positiv effekt.

- Der foreligger kun ganske få randomiserede undersøgelser af den forebyggende effekt af D-vitamin i forhold bl.a. kræft, hjerte-karsygdomme, sukkersyge m.fl. Resultaterne er modstridende.
- D-vitamintilskud i doser på 25 µg eller derover er ikke afprøvet i længevarende studier, og det er uafklaret, om det har negative effekter. Der er flere eksempler på, at stoffer, som så lovende ud i observationsstudier (fx flere antioxidanter og hormonbehandling i overgangsalderen), viste sig at have alvorlige negative effekter, når store doser blev efterprøvet.

Vurdering af D-vitaminstatus

D-vitaminstatus bestemmes ved at måle 25OHD, som afspejler både den endogene produktion i huden ved bestråling med ultraviolet (UV-B) lys og indtaget per os. 25OHD svinger naturligt med årstiderne og er i Danmark højest i august-september og lavest i marts-april.

Den nedre grænse for 25OHD var tidligere 20-25 nmol/l, men blev i 2007 ændret til 50 nmol/l. Undersø-

gelser viser, at 30-70 % af den danske befolkning har plasma-25OHD under 50 nmol/l en større eller mindre del af året.

Plasma-25OHD mellem 25 og 50 er en risikofaktor for udvikling af osteoporose – det er ikke en sygelig tilstand. Om det også er en risikofaktor for udvikling af kræft afventer yderligere dokumentation.

Kliniske symptomer på D-vitaminmangel

I langt de fleste tilfælde er D-vitaminstatus under 50 nmol/l asymptomatisk.

Kliniske symptomer på D-vitaminmangel ses kun ved langvarig D-vitaminmangel (og oftest først ved 25OHD < 10-12 nmol/l), som blandt andet er karakteriseret ved:

- Muskelsmerter – diffuse, migrerende smerter
- Kraftnedsættelse over hofter- og skuldermuskulatur (proksimal myopati) – snigende debut – svært ved at rejse sig fra en stol, gå på trapper eller bære tunge indkøbsposer, vraltende gang
- Muskelkrampe – fascikulationer i ben og arme

Graduering af D-vitaminstatus**Plasma-25OHD**

< 12 nmol/l:	svær mangel (rachitis og osteomalaci kan forekomme)
12-25 nmol/l:	mangel
25-50 nmol/l:	insufficiens
> 50 nmol/l:	sufficient
75-150 nmol/l:	optimalt niveau hos osteoporose- og nyrepatienter
> ca. 200 nmol/l:	risiko for toksicitet

- Knoglesmerter – dybe borende, ikke migrerende – ribben og lange rørknogler
- Almen træthed
- Ledsmarter
- Paræstesier – hænder og fødder, evt. circumoralt

Den store opmærksomhed på D-vitamin fører ofte til måling af D-vitaminstatus hos patienter med uspecifikke symptomer som træthed og smerter. Lægen skal være opmærksom på, at en måling af »lav D-vitamin« kan give en falsk forklaring på årsagen til patientens symptomer. En D-vitaminmåling mellem 25 og 50 nmol/l er næppe årsagen til ovennævnte symptomer hos en patient.

Rachitis og osteomalaci

De klassiske sygdomme ved svær D-vitaminmangel er rachitis (engelsk syge) hos børn og osteomalaci hos voksne. Ved rachitis og osteomalaci er 25OHD næsten altid under 10 nmol/l

Indikationer for bestemmelse af D-vitaminstatus

Der er ikke indikation for at screene for D-vitaminstatus. Måling af 25OHD bør forbeholdes personer i risiko for svær D-vitaminmangel samt patienter med øget risiko for fald og frakturer, nyresygdom, malabsorption eller leversygdom.

Måling af 25OHD

Selvom en stor del af befolkningen ligger mellem 25 og 50 nmol/l i vinterhalvåret, ved vi ikke, om det har sundhedsmæssige konsekvenser, og der er ikke dokumentation for effek-

ten af at korrigere dette hos den yngre, raske del af befolkningen.

Der er ikke indikation for at måle 25OHD hos patienter med kroniske sygdomme som kræft, diabetes, demens, kardiovaskulære sygdomme m.fl. Der er ikke dokumentation for, at D-vitamintilskud bedrer deres primære sygdom.

Man kan undersøge D-vitaminstatus hos følgende:

- Patienter med kliniske symptomer på, eller hvor man har mistanke om svær D-vitaminmangel som følge af deres livsførelse (ringe soleksponering, ophold inden døre, dækkende klæder)
- Gravide med mørk hud eller tildækkende påklædning om sommeren.
- Familiemedlemmer (husstanden) til personer med mørk hud eller tildækkende påklædning, som har svær D-vitaminmangel.
- Patienter med en sygdom, hvor D-vitaminstatus er af betydning som ætiologi og/eller for behandlingseffekt.
 - osteoporose
 - gastrointestinal sygdom med malabsorption
 - leversygdom
 - nyresygdom
 - neuromuskulære sygdomme (patienter med øget risiko for fald og frakturer)
 - hyperparathyroidisme
 - hypo-/hyperkalcæmi
- Patienter i behandling med lægemidler, som influerer på D-vitaminmetabolismen
 - farmaka som fører til fedtmalabsorption (fx orlistat og colestyramin)

- leverinducerende antikonvulsiva (fx carbamazepin, phenytoin og phenobarbital)
- fotosensibiliserende lægemidler (fx amiodaron).

Supplerende analyser

Ved 25OHD < 25 nmol/l overvejes (udføres altid ved 25OHD < 12 nmol/l) supplerende biokemisk udredning. Selv ved svær D-vitaminmangel (25OHD < 10 nmol/l) er plasma-calcium typisk normal (men kan være nedsat), plasma-PTH kan være forhøjet (sekundær hyperparathyroidisme), tillige med plasma basisk fosfatase, hvor en forhøjet værdi tyder på skeletal påvirkning (osteomalaci). Det bør vurderes, om der er indikation for udredning for malabsorption.

Forebyggelse af D-vitaminmangel

Rådgivning om soleksponering og kosten er det vigtigste i alle aldersgrupper. For nogle grupper er det nødvendigt at supplere med D-vitamintilskud (se boks).

Solen

Solen er den vigtigste kilde til D-vitamin.

Huden har en stor kapacitet til at danne D-vitamin, og processen sker hurtigt – i løbet af minutter. Den ultraviolette dosis, der skal til at danne D-vitamin, er meget lavere end den dosis, der giver rødme af huden. Der er feedback-mekanismer, som forhindrer D-vitaminforgiftning. Der dannes ikke D-vitamin i huden i Danmark fra oktober til marts-april.

Ældres kapacitet til D-vitaminsdannelse i huden er kun en fjerdedel af yngres, fordi hudens indhold af kolesterolforstadiet falder med alderen. Personer med mørk hud har samme kapacitet til D-vitaminsdannelse som personer med lys hud, men processen tager lidt længere tid, fordi pigmentet melanin fungerer som et solfilter.

Soleksponering i 5-30 minutter nogle gange om ugen i sommerhalvåret skønnes at være tilstrækkeligt. Det er de små hverdagsdoser af sol

på mindre hudarealer (ansigt, arme, underben), der har betydning for D-vitaminstatus.

Randomiserede studier har vist, at personer, som bruger solfaktor, har samme D-vitaminstatus som personer, der ikke bruger solfaktor.

Kosten

Den anbefalede daglige indtagelse er 7,5 µg D-vitamin. De fleste danskere får 2-4 µg D-vitamin fra kosten. Kosten alene kan ikke dække behovet for D-vitamin, hvis man ikke får sol.

Fraset nogle svampe er det kun animalske fødevarer, der indeholder D-vitamin (fisk, kød, æg, mælkeprodukter). Det anbefales at spise 200-300 g fisk om ugen. Særligt fede fisk er rige på D-vitamin, fx indeholder laks 10-30 µg per 100 g. Fiskepålæg som sild og makrel er også gode kilder til D-vitamin.

D-vitamintilskud

Der er på nuværende tidspunkt ikke evidens for at anbefale tilskud til befolkningen generelt.

1 µg svarer til 40 IE D-vitamin.

Undersøgelser har vist, at daglig indtagelse af 7,5 µg (sv.t. 2,5 µg fra kosten og en almindelig multivitamin-tablet med 5 µg) fører til, at 95 % af normalbefolkningen sidst på vinteren har et niveau af 25OHD over 25 nmol/l. Tilsvarende fører daglig indtagelse af 25-30 µg til, at 25OHD er over 50 nmol/l hos næsten alle.

EU's Scientific Committee on Food (SCF) har fastlagt en øvre sikker grænse for daglig indtagelse, som er 50 µg for voksne (inkl. gravide og ammende) og børn fra 11 år, og 25 µg for børn op til 10 år. Praktiserende læger bør være opmærksomme på, at nogle af deres patienter kan have en for høj indtagelse af D-vitamintilskud uden medicinsk indikation.

Præparater med D-vitamin

D-vitamin findes både som cholecalciferol (vitamin D₃) og ergocalciferol (vitamin D₂). Endogent D-vitamin og D-vitamin fra kosten (fraset fra svampe)

er vitamin D₃. De fleste kosttilskud indeholder D₃, mens receptpligtige D-vitaminpræparater i Danmark typisk indeholder D₂. D₂ er mindre effektivt end D₃. Såfremt man behandler med ergocalciferol, må lægen forespørge det lokale laboratorium om analysemetoden også måler vitamin D₂ for at kunne kontrollere behandlingseffekten.

- Multivitamin-tabletter indeholder typisk 5-10 µg cholecalciferol
- D-vitamin fås som kosttilskud, som indeholder:
 - D₃ (tabletter med 5-35 µg)
 - kombineret calcium (typisk 400 mg) og D₃ (5-38 µg)
 - D-dråber med 2 µg D₃ per dråbe, som typisk anvendes til spædbørn
- Højdosispræparater (receptpligtige lægemidler):
 - D₂ til intramuskulær injektion fremstilles magistret (hvor der typisk indgives 1.250-7.500 µg)

Levertran er rigt på D-vitamin, men anbefales ikke, fordi det også indeholder store mængder A-vitamin. Fiskeoliekapsler indeholder ikke D-vitamin.

Behandling af D-vitaminmangel

D-vitaminniveauet og behandlingsbehovet bør vurderes individuelt i for-

hold til årstiden, patientens alder og »D-vitamin adfærd« samt patientens sygdomsbillede i øvrigt.

Oral administration af et daglig tilskud af vitamin D₃ foretrækkes. Ved ringe compliance kan den kumulerede D-vitaminindosis gives oralt en gang ugentlig eller en gang månedlig.

Ved tilskud med D-vitamin stiger plasma-25OHD med 1-2 nmol/l per 1 µg D₃, som indtages på daglig basis. Stigningen afhænger af udgangsniveauet, således at jo lavere D-vitaminstatus jo større stigning.

Ved intramuskulær injektion af D₂ er biotilgængeligheden mindre end for oral D₃, og effekten sætter langsomt ind. Kumuleret dosis og dosisintervaller bør tilpasses herefter. Intramuskulær injektioner bør fortrinsvis anvendes til patienter med malabsorption, der ikke kan korrigeres, eller ved svære complianceproblemer.

Det kræver stor tålmodighed og høj compliance at behandle knogle- og muskelsymptomer ved svær D-vitaminmangel. Det kan tage måneder, før muskelfunktionen er genoprettet, og remineraliseringen af knoglevæv kan tage op til flere år. PTH kan ligeledes forblive forhøjet i flere år. Erfaringsmæssigt udvikler nogle patienter med langvarig svær D-vitaminmangel et kronisk smertesyndrom, som kan

Anbefalinger for D-vitamintilskud med henblik på forebyggelse af D-vitaminmangel

10 µg D-vitamin dgl. anbefales til:

- Børn 0-2 år (D-dråber*)
- Gravide
- Børn og voksne med mørk hud
- Børn og voksne, som bærer en tildækkende påklædning om sommeren
- Personer, som ikke kommer udendørs til daglig, eller som undgår sollys

20 µg D-vitamin dgl. kombineret med 800-1.000 mg calcium anbefales til:

- Personer over 70 år
- Plejehjemsbeboere
- Personer i øget risiko for osteoporose (uanset alder)

* En multivitamin-tablet til børn indeholder 10 µg D-vitamin. Hvis forældrene ønsker at give barnet en multivitamin-tablet (tidligst fra 1½ års alderen på grund af risiko for fejl-synkning), dækker det behovet, og barnet skal ikke have D-dråber.

være meget vanskeligt at behandle. Alternative diagnoser bør dog altid overvejes ved manglende symptomlindring og bedring.

Særlige grupper

Osteoporose patienter

Hos personer med øget risiko for fald og fraktur er det vigtigt, at D-vitaminstatus er sufficient. 25OHD bør være over 50 nmol/l året rundt, og en optimal status anses at være 80-150 nmol/l.

Patienter med svær nyreinsufficiens

Patienter med nyrefunktionsnedsættelse (glomerulær filtrationsrate < 60 ml/min) anbefales D-vitamin med henblik på opnåelse af 25OHD > 75 nmol/l på grund af deres abnorme D-vitaminomsætning.

Patienter med malabsorption

Patienter med fedtmalabsorption har en nedsat optagelse af D-vitamin i tarmen. Disse patienter rådgives om vigtigheden af kortvarig solesponering nogle gange om ugen i sommerhalvåret. Hvis en tilfredsstillende D-vitaminstatus ikke kan opnås gennem solesponering og oralt D-vitamin tilskud, kan intramuskulære injektioner anvendes.

Gravide

Ved fødslen har barnet samme D-vitaminstatus som moderen. Derfor anbefales alle gravide et tilskud på 10 µg D-vitamin dagligt. Da svær D-vitaminmangel er meget hyppigt forekommende hos gravide med oprindelse fra Afrika, Mellemøsten, Pakistan m.v., anbefales det at måle 25OHD

Dine patienter kan læse om Sundhedsstyrelsens anbefalinger for behandling af D-vitaminmangel på www.medicinmedfornuft.dk

hos disse ved første graviditetskonsultation hos praktiserende læge. En mangeltilstand behandles i henhold til ovennævnte retningslinjer.

Den øvre sikre grænse for indtagelse hos gravide er fastsat til 50 µg dagligt.

Forsigtighed og kontraindikationer

D-vitamin tilskud frarådes til patienter med sarcoidose.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

25OHD-niveau	Behandling	Kontrol
D-vitamininsufficiens	1. I øvrigt rask patient: Rådgives om livsstilsforhold (sol og kost), evt. D-vitamintilskud på 5-20 µg dagligt.	1. Ingen.
25OHD 25-50 nmol/l	2. Patient, hvor en D-vitaminstatus over 50 nmol/l anses for hensigtsmæssigt: Et dagligt tilskud på 20-40 µg vil med stor sikkerhed føre til en sufficient status.	2. Kun ved mistanke om malabsorption eller ringe compliance.
Ikke-symptomgivende D-vitaminmangel	En pragmatisk måde at estimere behovet for D-vitamin er forskellen mellem den målte og den ønskede værdi i mikrogram. Fx måles 25OHD til 15 nmol/l, og der stiles mod 50 nmol/l anbefales et tilskud på 50-15=35 µg/dag.	Tidligst efter 3-4 mdr., derefter 1 gang årligt (februar til april), indtil man ved, hvilken vedligeholdelsesdosis der kan fastholde 25OHD over 50 nmol/l hos den enkelte patient. Vedligeholdelsesdosis vil som regel være på mindst 10 µg og ofte 20-40 µg D-vitamin dagligt. Ved længerevarende behandling med doser > 50 µg/dag anbefales kontrol af 25OHD både sommer og vinter. Spørg jævnligt til compliance.
25OHD < 25 nmol/l		
Symptomgivende D-vitaminmangel	D ₃ -vitamin 50-100 µg dagligt i 3-6 måneder, derefter vedligeholdelsesdosis (som regel 20-40 µg dagligt).	
25OHD < 25 nmol/l (oftest under 12 nmol/l)		