

Manglende respons på behandling med D-vitamin

Anne Schmedes¹, Henrik Hey^{2,3}, Iben Larsson⁴, Morten J. Christensen⁵ & Ivan Brandslund^{1,3}

STATUSARTIKEL

- 1) Klinisk Biokemisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle
- 2) Medicinsk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle Sygehus
- 3) Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet
- 4) SAFE, Amgros I/S
- 5) Det sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet

Antallet af målinger af 25-hydroxy-vitamin D₃ (25-OHD3) er steget eksponentielt i de seneste år, og der er påvist udbredt D-vitamin-mangel. Formålet med denne artikel er at sætte fokus på behandlingskrævende lavt 25-OHD3 (< 25 nmol/l) og diskutere årsagerne til manglende effekt af behandling. Herudover ønsker vi at sætte spørgsmålstegn ved anvendelsen af ergocalciferol (D₂-vitamin).

BAGGRUND

Effekten af D-vitamin på det muskuloskeletale apparat har i mange år været kendt og veldokumenteret, men de senere års forskning har medført en øget fokus på dets betydning ved en række alvorlige sygdomme som f.eks. cancer, reumatoid arthritis, type 1-diabetes, type 2-diabetes, hjerte-kar-sygdomme og dissemineret sklerose [1, 2]. Forskning og medieomtale har bevirket, at D-vitamin er blevet et »hot emne« også i befolkningen. Forskningsresultater fra ind- og udland har længe indikeret, at D-vitamin-behovet ligger højere end Fødevarestyrelsens nuværende anbefalede daglige tilskud på fem mikrogram til raske voksne op til 70 år [3]. Fødevarestyrelsens anbefalinger harmonerer ikke med de nordiske næringsrekommandationer som er 7,5 mikrogram/dag [4]. Status er for nuværende, at Sundhedsstyrelsen fastholder sine hidtidige anbefalinger, hvor man bl.a. fastslår, at personer, der er under 70 år og ikke tilhører nogen risikogrupper, ikke behøver tilskud [5]. Dette står i modsætning til internationale kliniske retningslinjer,

hvor man anbefaler D₃-vitamin-doser, som bevirker, at 25-OHD3-koncentrationen er mindst 50 nmol/l [6].

D-vitamin-mangel kan være uden symptomer eller give ukarakteristiske symptomer som f.eks. lændesmerter, muskelsmerter, lavt energiniveau, træthed, tilbagevendende infektioner, humørsvingninger, depression, faldeperioder mv. [1]. Dette har medvirket til en eksponentiel stigning i antallet af analyser for 25-OHD3 hos patienter [1], således at der på Klinisk Biokemisk Afdeling, Vejle Sygehus, udføres ca. 7.700 målinger pr. 100.000 mennesker pr. år.

Desværre er det ikke altid, at disse D-vitamin-kontrolmålinger hos patienter med D-vitamin-mangel viser en stigning i D-vitamin-niveauet som forventet efter behandling [7]. D-vitamin-mangel (< 25 nmol/l) er således stadig et betydeligt problem hos 15% af befolkningen [7], og til trods for at man ved måling hos den enkelte patient har fundet D-vitamin-mangel, er behandlingen tilsyneladende problematisk.

ÅRSAGER TIL MANGLENDE EFFEKT AF D-VITAMIN-BEHANDLING

Den manglende effekt af behandling med D-vitamin kan have flere årsager:

Dosis kan være for lav. Tidligere fandtes der stort set ikke kommercielt tilgængelige tabletter med et D₃-vitamin-indhold, der var større end ti mikrogram/tablet, enten alene eller i kombination med kalk, og derfor har doser på 10-20 mikrogram/dag nok ofte været anvendt som en startdosis ved D-vitamin-mangel. I dag findes der på markedet en lang række præparater, hvor indholdet er op til 38 mikrogram D₃-vitamin pr. tablet [1].

Når en patient har fået målt en plasmakoncentration på f.eks. 15 nmol/l 25-OHD3, og man ønsker at bringe patienten op på et niveau på ca. 50 nmol/l, skal der som standardregel tilføres 50 minus 15 mikrogram/dag, dvs. 35 mikrogram/dag. Hvis man ønsker at bringe patienten op på det optimale niveau på ca. 80 nmol/l, skal der tilføres 80 minus 15 mikrogram/dag, dvs. 65 mikrogram/dag [8]. Doser på 10-20 mikrogram/dag er derfor ikke tilstrækkelige ved behandling af betydende D-vitamin-mangel, da det kun vil medføre en stigning på 10-20 nmol/l. Den største effekt af D-vitamin-behandling ses hos de patienter, der har det laveste D-vitamin-niveau [1].



Nu findes D₃-vitamin også til injektion.



TABEL 1

Receptpligtige præparater med højt indhold af D₃-vitamin (cholecalciferol).

D ₃ -præparat	Producent	Indhold	Pakning	DKK pr. 50 µg
Cholecalciferol, dråber til peroralt brug	Glostrup Apotek, Skanderborg Apotek (magistrelt produkt)	300.000 IE/g = 7.500 µg/g 1 g = 34 dråber 1 dråbe = ca. 220 µg D ₃ -vitamin	10 ml	0,10
D3-Vicotrat (cholecalciferol) til intramuskulær injektion	Heyl, Berlin, Tyskland Forhandles gennem danske medicingrossister	100.000 IE/ml = 2.500 µg/ml	5 ampuller a 1 ml	1,09
Cholecalciferol til intramuskulær injektion	Skanderborg Apotek (magistrelt produkt)	100.000 IE/ml = 2.500 µg/ml	5 ampuller a 1 ml	1,08

Da Fødevarestyrelsens generelle anbefalinger mht. dagligt indtag af D-vitamin stadig kun er fem mikrogram/dag for voksne danskere [3], er det vanskeligt for personalet på landets apoteker at vejlede korrekt, når patienter med D-vitamin-mangel henvender sig, medmindre patienterne har et helt konkret doseringsforslag fra den behandlende læge. Apotekerne kan ikke anbefale doser over de officielle anbefalinger. Sundhedsstyrelsen har ikke anbefalinger for raske voksne danskere. Den anbefaler kun D-vitamin-tilskud (ti mikrogram/dag) til gravide, til personer med mørk hud og til personer, der ikke får tilstrækkeligt sollys, f.eks. natarbejdere. Derfor er det yderst vigtigt, at lægen sikrer sig, at patienterne får skriftlige dosisforslag med på apoteket. Da halveringstiden for 25-OHD3 er 3-4 uger, skal en kontrolmåling tidligst foretages efter ca. tre måneder.

En anden årsag til manglende effekt af D-vitamin-behandling kan være, at man behandler med D₂-vitamin, men måler D₃-vitamin.

25-hydroxy-vitamin D måles på forskellig vis på de klinisk biokemiske afdelinger rundt om i landet. Enten anvendes en immunkemisk analysemetode eller en kromatografisk analysemetode. Hvis man vælger at behandle en patient med D₂-vitamin, er det yderst vigtigt, at man undersøger, om den metode, der benyttes på det lokale laboratorium, nu også medmåler 25-hydroxy-vitamin D₂ (25-OHD2), da det jo er denne metabolit, der vil stige ved behandlingen, og ikke 25-OHD3.

Størstedelen af 25-hydroxy-vitamin D-analyserne i Danmark bliver udført med immunkemiske metoder, altovervejende fra to producenter, Roche og Diasorin. Ved Rocheanalysemetoden medmåles 25-OHD2 ikke, mens man med Diasorinanalysemetoden i et vist omfang medmåler 25-OHD2, men koncentrationen underestimeres [9].

En del analyser udføres også ved hjælp af højtrykssvæskrokromatografi med tandemmassespektrometri, og her kan 25-OHD2 medbestemmes.

Anvendelse af D₂-vitamin udgør altså et problem med hensyn til at opnå valide analyseresultater for det faktiske D-vitamin-indhold i patienternes blod, idet de kan være forgiftede med D-vitamin og alligevel have et lavt niveau for vitaminet.

Størst risiko for fejlvurdering er der hos patienter med svær D-vitamin-mangel, de får derfor ordineret D-vitamin som en injektionsvæske, der indeholder D₂-vitamin, ergocalciferol. D₂-vitamin var indtil nylig det eneste danske injektionsvæskepræparat (100.000 IE/ml), men fra september 2011 fremstilles også cholecalciferol (D₃-vitamin) som injektionsvæske (100.000 IE/ml) magistrelt. Herudover kan man efter indhentning af en udleveringstilladelse ordinere et tysk præparat, D3-Vicotrat (100.000 IE/ml) (Tabel 1).

Ud over problemet med, om 25-OHD2 måles korrekt, er der også et problem med at fastslå, hvilken dosis af D₂-vitamin, der skal indtages, idet D₂- og D₃-vitamin ikke er ækvivalente [10, 11]. I en nyligt publiceret undersøgelse af Heaney *et al* [11] har man påvist 2-3 gange højere biotilgængelighed af D₃-vitamin end af D₂-vitamin ved bestemmelse af D-vitamin i såvel serum som fedt.

Endelig er det påvist, at niveauet af 25-OHD2 kun stiger meget langsomt over uger efter injektion af D₂-vitamin. Der opnås ikke terapeutiske niveauer, og det er derfor ikke en velvalgt behandling ved svær D-vitamin-mangel [12]. Et anbefalet referenceinterval findes ikke for D₂-vitamin, og analysedata er således intetsigende.

Ud over cholecalciferol til injektion er der i dag mulighed for på recept at ordinere et stærkt D₃-vitamin-præparat til peroralt brug, cholecalciferoldråber 300.000 IE/g, som fremstilles magistrelt (Tabel 1).

En tredje årsag til manglende effekt af behandling kan være, at patienten er overvægtig.

I en del publikationer beskriver man studier, hvor der er fundet en sammenhæng mellem D-vitamin-mangel og overvægt. Jorde *et al* [13] har påvist,



FAKTABOKS

Anvendelse af D₂-vitamin til injektion er obsolet, da der findes et potent alternativt injektionspræparat med D₃-vitamin.

For normalvægtige: Hvis en patient har fået målt en plasmakoncentration på f.eks. 15 nmol/l 25-hydroxy-vitamin D₃ (25-OHD₃), og man ønsker at bringe patienten op på et niveau på ca. 50 nmol/l, skal der som standardregel tilføres 50 minus 15 mikrogram/dag, dvs. 35 mikrogram/dag.

Overvægtige har behov for betydeligt højere doser af D₃-vitamin end normalvægtige.

Kontrolmåling foretages tidligst efter tre måneder, og indtil behandlingsmålet er nået.

Bedre vejledning af patienterne er yderst vigtig for at forbedre complians.

Ved anvendelse af tilstrækkelig høje D₃-vitamin-doser, som efterlever de internationale anbefalinger, kan mængden af kontrolanalyser reduceres.

Ved en almindelig asymptomatisk helbredsundersøgelse bør måling af 25-OHD₃ ikke finde sted.

at en ugentlig dosis på 1.000 mikrogram D₃-vitamin, svarende til 143 mikrogram/dag, medfører et *steady state*-niveau af 25-OHD₃ på ca. 132 nmol/l, 120 nmol/l, 108 nmol/l og 95 nmol/l hos personer med et BMI på henholdsvis < 30,0, 30,0-34,9, 35,0-39,9 og > 39,9. Til trods for en ret høj dosis gennem 12 måneder er 25-OHD₃-koncentrationen altså forblevet under 100 nmol/l hos den tungeste gruppe af patienter. *Grimnes et al* [14] fandt ligeledes en signifikant negativ korrelation mellem BMI og 25-OHD₃ i en kohorte på 7.165 personer. En mulig forklaring er måske, at biotilgængeligheden af D-vitamin, der enten er opnået gennem kosten eller via bestråling med UV-B-lys, hos overvægtige reduceres, idet noget af D-vitaminet oplagres i fedtvævet [15].

Et specialtilfælde er patienter, der har en vitamin D-receptor (VDR)-polymorfisme, hvor receptoraktiviteten for D-vitamin er reduceret, og ofte ses der i disse tilfælde øget forekomst af D-vitamin-relaterede sygdomme som f.eks. osteoporose. Man har i forskellige studier beskrevet, at VDR-polymorfisme hænger sammen med overvægt [16, 17].

En fjerde årsag til manglende effekt er, at behandlingen maskeres af årstidsvariation. Soleksponeering kan tilføre kroppen store mængder D-vitamin, men i Danmark sker det kun i en relativt kort sommerperiode på fem måneder, mens der ikke kan dannes D-vitamin i de resterende syv måneder. Derfor er lave 25-OHD₃-målinger i vinterhalvåret hyppige, og den forventede positive effekt af D-vitamin-tilskud, der er påbegyndt i sommerperioden, vil muligvis ikke være tilstrækkelig stor til at opveje det naturlige fald i vinterhalvåret [1].

En femte årsag til manglende effekt er, at patienterne kan have dårlig complians som også beskrevet af *Segal et al* [18]. I en dansk undersøgelse har man påvist, at ca. 25% af de ældre medborgere ikke indta-

ger den anbefalede medicin, og man kan forvente, at denne procentdel er større, når det gælder kosttilskud [19]. Derfor er information vigtig, men langtfra tilstrækkelig. En indsats med henblik på at bibringe patienterne forståelse for vigtigheden af konstant og stabil indtagelse af D-vitamin er påkrævet. Ligeledes er det af betydning at informere patienter med symptomgivende D-vitamin-mangel, om at symptomlindring først sker efter flere måneders behandling med D₃-vitamin. Dette kan kombineres med en kontrolmåling tidligst efter tre måneder for at sikre, at behandlingsmålet er nået.

Hvis man på forhånd mener, at patienten har manglende forståelse for vigtigheden af perorale behandlingstilbud eller ved sygdomme som malabsorptionssyndrom, cøliaki, kronisk inflammatorisk tarm sygdom, gastrisk eller jejunoileal bypass og coma hepaticum, vil det være formålstjenligt at behandle med injektioner med D₃-vitamin.

KONKLUSION

Antallet af D-vitamin-analyser, der udføres, synes at være rimeligt i forhold til det høje antal patienter med D-vitamin-mangel (15% < 25 nmol/l), der diagnosticeres. Behandling af disse patienter er nødvendig for at forebygge osteopeni og osteoporose, som er et væsentligt folkesundhedsproblem med tab af livskvalitet. I langt de fleste tilfælde kan optimal forebyggende peroral medikamentel D₃-vitamin-behandling ske med tilstrækkelige doser på baggrund af kliniske vejledninger. Ved compliansproblemer og ved en række kroniske sygdomme kan det anbefales at give D₃-vitamin som injektion. Der er stadig en betydelig diskrepans mellem Sundhedsstyrelsens anbefalinger og de internationale anbefalinger for tilskud af D₃-vitamin.

KORRESPONDANCE: Anne Schmedes, Klinisk Biokemisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle, Kabbeltø 25, 7100 Vejle.
E-mail: anne.vibekke.schmedes@slb.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 29. september 2011

FØRST PÅ NETTET: 21. november 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Hey H, Schmedes A, Horn P et al. Vitamin D-mangel. *Ugeskr Læger* 2009;171:2179-84.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Bekendtgørelse om kosttilskud, Bilag 3, Fødevaredirektoratet, den 21. juli 2003.
- Nordic Nutrition Recommendations 2004. Integrating nutrition and physical activity. Nord 2004:13.
- Sundhedsstyrelsens anbefalinger om D-vitamin, 27. maj 2010 <http://www.sst.dk/Sundhed%20og%20forebyggelse/Ernaering/D-vitamin/Forebyggende%20D-vitamin%20tilskud.aspx> (31. okt 2011).
- Henry H, Bouillon R, Norman AW et al. 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Molecul Biol* 2010;121:4-6.
- Christensen M, Hey H, Schmedes A et al. Opfølgning af patienter med lavt D-vitamin – en spørgeskemaundersøgelse. *Klinisk Biokemi i Norden* 2012;1 (i trykken).
- Jensen JEB, Hyldstrup L. D-vitamin. Effekter, diagnostik og behandling. *Månedsskr Prakt Lægegern* 2009;87:1361.
- Glendenning P, Taranto M, Noble JM et al. Current assays overestimate 25-hydroxyvitamin D3 and underestimate 25-hydroxyvitamin D2 compared with

- HPLC: need for assay-specific decision limits and metabolite-specific assays. *Ann Clin Biochem* 2006;43:23-30.
- Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006;84:694-7.
 - Heaney RP, Recker RR, Grote J et al. Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E447-52.
 - Leventis P, Kiely PDW. The tolerability and biochemical effects of high-dose bolus vitamin D2 and D3 supplementation in patients with vitamin D insufficiency. *Scand J Rheumatol* 2009;38:149-53.
 - Jorde R, Sneve M, Emaus N et al. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromsø study. *Eur J Nutr* 2010;49:401-7.
 - Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994-95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabet Med* 2010;27:1107-15.
 - Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.
 - Grundberg E, Brändström H, Ribom EL et al. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *Eur J Endocrinol* 2004;150:323-8.
 - Speer G, Cseh K, Winkler G et al. Vitamin D and estrogen receptor gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus and in android type obesity. *Eur J Endocrinol* 2001;144:385-9.
 - Segal E, Zinman C, Raz B et al. Low patient compliance – a major negative factor in achieving vitamin D adequacy in elderly hip fracture patients supplemented with 800 IU of vitamin D3 daily. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49:264-7.
 - Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:615-22.

Ny viden om spasticitet og dens behandling

Jakob Lorentzen^{1,2,3}, Maria Willerslev-Olsen^{2,3}, Clarissa Crone⁴, Thomas Sinkjær^{5,6} & Jens B. Nielsen^{2,3}

RESUME

Spasticitet er en hyppigt anvendt diagnose, og antispastisk medicinering er udbredt. Vi ønsker med denne systematiske oversigtsartikel at påpege vanskeligheder ved at diagnosticere spasticitet korrekt og dermed værdien af diagnosen for at sikre den bedst mulige behandling. Vi gennemgår den nyere neurovidenskabelige forskning og konkluderer, at det er nødvendigt at udvikle bedre redskaber til klinisk diagnose af spasticitet for at undgå potentiel fejlbehandling og for at begrænse antispastisk behandling af patienter med dokumenteret forøget refleksmedieret muskeltonus som deres væsentligste gene.

Der er sket en udvikling gennem nogle årtier, hvor den kliniske diagnose spasticitet gradvist er blevet mere omfattende og dermed relativt vag. Fra specifikt at have betegnet forøget muskeltonus som følge af patologisk forøget strækrefleksaktivitet hæftes diagnosen spasticitet nu også ofte på patienter med vedvarende muskelaktivitet uden tegn på forøget refleksaktivitet (egentlig dystoni) og på patienter med forandringer i musklernes passive elastiske egenskaber (forstadier til kontrakturer) [1, 2]. En væsentlig årsag kan være, at der mangler kliniske redskaber til at adskille de forskellige årsager til forøget muskeltonus fra hinanden [3]. Et nyligt publiceret studie viste således, at selv trænede neurologer i mange tilfælde ikke kan skelne forøget muskeltonus forårsaget af neurale mekanismer fra forøget muskeltonus forårsaget af muskulære mekanismer [4]. Unødvendig antispastisk medicinering til behandling af gener og funktionsnedsættelser som følge af forøget muskel-

tonus, der ikke er betinget af neurale mekanismer, er en potentiel konsekvens heraf.

I neurofysiologiske undersøgelser er det igennem de seneste 20 år blevet dokumenteret, at spasticitet primært manifesterer sig i hvilende muskulatur, mens der oftest ikke er tegn på forøget refleksaktivitet i muskulaturen under bevægelse [5]. Den funktionelle betydning for generel indskrænkning af bevægelse må derfor betvivles. Samtidig har man i forskningen klart dokumenteret, at reflekser ikke findes som et separat fænomen, men er del af de samme neurale netværk, der styrer vore frivillige bevægelser [6]. En specifik behandling af reflekser uden en påvirkning af evnen til at udføre frivillige bevægelser er derfor ikke mulig. Endelig har man i nyere undersøgelser dokumenteret, at antispastiske medikamenter påvirker de mekanismer, der indgår i neuroplastiske forandringer i forbindelse med træning og indlæring, herunder fysioterapi [7]. Antispastisk medicinering kan således potentielt reducere effekten af samtidig fysioterapi og rehabilitering.

Vi vil i denne oversigtsartikel præsentere denne viden mere indgående.

METODE

Litteratursøgningen blev foretaget i PubMed-databasen med følgende søgeprofil: *spasticity, stretch reflex, muscle hypertonia, dystonia, CNS lesion, anti-spastic medication, rehabilitation og physiotherapy* samt hånd søgning. Prospektive artikler og review-artikler om spasticitet som begreb samt klinisk håndtering af spasticitet er medtaget. I forbindelse med

OVERSIGTSARTIKEL

- Center for Rett syndrom, Kennedy Centret
- Institut for Idræt, Panum Instituttet, Københavns Universitet
- Institut for Neurovidenskab og Farmakologi, Panum Instituttet, Københavns Universitet
- Klinisk Neurofysiologisk Klinik, Rigshospitalet
- Center for Sansemotorisk Interaktion, Aalborg Universitet
- Danmarks Grundforskningsfond