



## Nutriëntenstatus bij prednis(ol)on

Langdurig gebruik van prednis(ol)on kan leiden tot een mineralentekort. De klachten hierdoor treden vaak sluipend op, wat het moeilijk maakt om ze te herkennen. Op welke klachten en bijwerkingen dienen arts en apotheker alert te zijn? En wat is het mogelijk beleid voor toepassing van vitamines en mineralen bij het gebruik van prednis(ol)on? Deze factsheet gaat daar op in.

### Hoe werkt prednis(ol)on?

In Nederland zijn prednison en prednisolon op de markt. Prednison zelf is niet werkzaam; de lever zet het om in de werkzame stof prednisolon. Prednisolon is een corticosteroïd. Corticosteroïden zijn hormonen die worden geproduceerd door de bijnierschors, of het zijn synthetische analogen van deze natuurlijke hormonen. Ze vertonen glucocorticoïde en/of mineralocorticoïde activiteit en hebben invloed op bijna alle lichaamssystemen. De glucocorticoïde activiteit heeft invloed op het immuunsysteem en is belangrijk voor het onderdrukken van ontstekingsreacties. De mineralocorticoïde activiteit is van invloed op de bloeddruk en de water- en zouthuishouding. Prednisolon heeft vooral glucocorticoïde activiteit; de mineralocorticoïde activiteit is gering.

Corticosteroïden vinden hun toepassing hoofdzakelijk als krachtige anti-inflammatoire en immunosuppressieve middelen. Zo worden ze onder andere toegepast bij reumatologische aandoeningen, exacerbaties van astma of COPD, colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Corticosteroïden binden intracellulair aan de corticosteroïdreceptor en vormen hiermee een complex dat de expressie van mRNA beïnvloedt. Hierdoor wordt de synthese van bepaalde eiwitten geïnduceerd wat zorgt voor de verschillende effecten.

### Wat zijn mogelijke gevolgen van langdurig gebruik van prednis(ol)on?

Bij langdurig gebruik van prednis(ol)on kan de patiënt last krijgen van hypocalciëmie en hypokaliëmie. Bij een totaal serumconcentratie calcium (gecorrigeerd voor albumine) lager dan 2,20 mmol/l spreken we van een verlaagde calciumspiegel. Symptomen kunnen ontstaan bij een totaal serumconcentratie calcium lager dan 1,9 mmol/l. We spreken van hypokaliëmie bij een serumconcentratie van 3,5 mmol/l of lager. Vaak wordt er verder onderscheid gemaakt tussen een milde en ernstige hypokaliëmie; dit laatste betreft dan een kaliumserumconcentratie van 2,5 mmol/l of lager.

Calcium is een mineraal dat nodig is voor de opbouw en het onderhoud van de botten en het gebit. Calcium helpt tegen botontkalking op latere leeftijd en is nodig voor een goede werking van de zenuwen en spieren, de bloedstolling en het transport van andere mineralen in het lichaam.

## Literatuur

- Daele van P. Richtlijnen voor osteoporoseprofyaxe bij corticosteroïdgebruik. Ned Tijdschr Allergie 2008;8(4):136-9.
- Elders P, Dinant G, Geel van T, et al. NHG-Standaard Fractuurpreventie (tweede herziening). Huisarts Wet 2012;55(10):2-19. Zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org).
- Ephor/SIG. Standpunt Cardiovasculaire Veiligheid van Calciumsuppletie bij Osteoporose bij Kwetsbare Ouderen. Utrecht: Ephor, Okt 2016. Zie [www.ephor.nl](http://www.ephor.nl).
- European Food Safety Authority. Dietary Reference Values for nutrients. Summary report 2017.
- Farmacotherapeutisch Kompas. Zie <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>. Geraadpleegd 13 december 2017.
- Gezondheidsraad. Zie [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl). Geraadpleegd 17 december 2017.
- Grewal S, Hofstee HMA, Hoorn EJ, Zwan van der M. NIV Het Acute Boekje 13-04-2017. Zie [www.hetacuteboekje.nl](http://www.hetacuteboekje.nl).
- Hakvoort L, Dubbeld P, Ballieux MJP, et al. NHG-Standaard Polymyalgia rheumatica en arteriitis temporalis. Huisarts Wet 2010;53(2):88-98. Zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org).
- KNMP Kennisbank. Zie [www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl). Geraadpleegd 13 december 2017.
- Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn Elektrolytstoornissen 2012. Utrecht: NIV, 2012. Zie <https://www.internisten-apps.nl/elektrolytstoornissen/index.php/Hoofdpagina>.
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie derde herziening. Utrecht: NVR, 2011.
- Nordic Council, Nordic Nutrition Recommendations 2012 - Part 1 Copenhagen, 2013.
- Olbricht T, Benker G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment, with special regard to the rheumatic diseases. J Intern Med 1993;234:237-244.

Hypocalciëmie leidt tot osteoporose. Zonder preventieve behandeling ontwikkelt 50 procent van de langdurige corticosteroïdgebruikers osteoporose (Olbricht, 1993). Kalium is een mineraal dat samen met chloride en natrium betrokken is bij het regelen van de vochtbalans en bloeddruk in het lichaam. Kalium heeft daarbij een gunstig effect op de bloeddruk omdat het het bloeddrukverhogende effect van natrium tegenwerkt. Daarnaast zorgt kalium er samen met natrium voor dat zenuwprikkels goed geleid worden en spieren zich samentrekken. Getallen ontbreken over hoe vaak hypokaliëmie optreedt bij het gebruik van corticosteroïden.

Het gebruik van prednisolon wordt ook in verband gebracht met hypomagnesiëmie en een verhoogde uitscheiding van chroom. Magnesium is essentieel voor honderden enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme en de energieproductie. Daarnaast speelt magnesium een belangrijke rol bij de proteïne- en nucleïnezuursynthese, neurotransmissie en botopbouw. Tenslotte gaat men ervan uit dat magnesium een rol heeft bij de calcium-, kalium- en natriumhomeostase. Vitamine B<sub>12</sub> functioneert als co-enzym in het cellulair metabolisme.

Chroom of chromium speelt een rol bij de werking van insuline in het lichaam en de koolhydraatstofwisseling. Over de precieze werking van chroom is nog weinig bekend (Ravina et al., 1999; Suksomboon et al., 2014).

### Waarom ontstaan calciumtekort en kaliumtekort door prednis(ol)on? Hypocalciëmie

Prednisolon vermindert de calciumabsorptie in de darm en verhoogt de calciumexcretie in de urine. Doordat het daarnaast de botaanmaak remt en in mindere mate ook de botafbraak stimuleert, verhoogt het gebruik van prednis(ol)on de kans op osteoporose.

### Hypokaliëmie

Prednis(ol)on kan, vanwege de enigszins mineralocorticoïde werking, resulteren in een daling van de kaliumconcentratie, meestal nog binnen het normale gebied, soms leidend tot een hypokaliëmie. De kans hierop is met name verhoogd bij gelijktijdig gebruik van een diureticum.

### Hoe herkent en behandelt u hypocalciëmie?

#### Diagnose

Hypocalciëmie kan zich uiten in botpijn, spierkrampen en een waggelend looppatroon. Hypocalciëmie door prednis(ol)on geeft een verhoogde kans op osteoporose.

#### Behandeling

De CBO richtlijn *Osteoporose en fractuurpreventie* (2011) beveelt inname van voldoende calcium (1000 tot 1500 mg per dag) aan bij patiënten ouder dan 70 jaar en die langer dan 3 maanden prednis(ol)on gaan gebruiken (7,5 mg per dag of meer). Bij een verwacht langdurig gebruik (3 maanden of meer) van 15 mg of meer prednis(ol)on is een bisfosfonaat bij alle volwassenen geïndiceerd.

- Ravina A, Slezak L, Mirsky N, et al. Reversal of corticosteroid-induced diabetes mellitus with supplemental chromium. *Diabet Med.* 1999 Feb;16(2):164-7.
- Scientific Committee on Food & Scientific Panel on Dietetic Food Products NaA. Tolerable upper intake levels for vitamin and minerals. European Food Safety Authority, 2006.
- Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2014 Jun;39(3):292-306.
- Voedingscentrum. Zie [www.voedingscentrum.nl](http://www.voedingscentrum.nl). Geraadpleegd 17 december 2017.

Het is belangrijk dat u gebruikers van prednis(ol)on informeert dat langdurig gebruik van prednis(ol)on kan leiden tot hypocalciëmie en hypokaliëmie en wat daarvan de gevolgen kunnen zijn.

Er zijn geen data bekend over het voorkomen van hypokaliëmie door preventief gebruik van een kaliumsupplement bij gebruik van prednis(ol)on.

## Hoe herkent en behandelt u hypokaliëmie?

### Diagnose

De meeste patiënten met milde hypokaliëmie hebben vaak geen klachten. Patiënten met meer uitgesproken hypokaliëmie klagen vooral over vermoeidheid en spierzwakte. Bij patiënten met klachten van hartritme stoornissen, spierzwakte, krampen, spierpijn en buikklachten (obstipatie, misselijkheid) dient men bedacht te zijn op hypokaliëmie als oorzaak. Specifieke klachten zijn er niet (NIV, 2012).

### Behandeling

Bij gebruik van hogere doseringen prednis(ol)on is het advies om regelmatig de kaliumserumconcentratie te controleren. De behandeling van hypokaliëmie door prednis(ol)on bestaat uit kaliumsuppletie. Toediening van kalium gaat op geleide van de kaliumspiegel. Bij ernstige of symptomatische hypokaliëmie ( $\leq 2,5$  mmol/l) is intraveneuze kaliumsuppletie geïndiceerd. Bij een milde hypokaliëmie ( $> 2,5$  mmol/l) gaat de voorkeur uit naar orale therapie in de vorm van kaliumchloride drank (waarbij 1 ml gelijk is aan 1 mmol) of tabletten (waarbij 600 mg gelijk is aan 8 mmol). Bij een kaliumserumconcentratie tussen 2,5 en 3,0 mmol/l is de dosering 80-160 mmol/dag en bij een kaliumserumconcentratie groter dan 3,0 mmol/l is 20-80 mmol/dag geïndiceerd (Grewal et al., 2017). Het advies is om deze doseringen over 2 doses per dag te verdelen.

## Gebruik van supplementen en therapeutische dosering calcium en kalium

De Gezondheidsraad geeft geen aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor kalium. In Scandinavië zijn in 2012 aanbevolen hoeveelheden afgeleid (Nordic Council, 2013). Ook Nederland maakt gebruik van deze getallen. Voor mannen vanaf 19 jaar is de dagelijks aanbevolen hoeveelheid kalium 3500 mg en voor vrouwen vanaf 19 jaar 3100 mg. Voor kalium is geen aanvaardbare bovengrens opgesteld. Bij langdurig gebruik van 3 g kaliumchloride als supplement bovenop de normale voeding, zijn er bij gezonde mensen geen nadelige effecten op de gezondheid gevonden (Scientific committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products NaA, 2006). De therapeutische dosering van kalium is veel hoger dan de dagelijks aanbevolen hoeveelheid. Mogelijke bijwerkingen van kaliumsuppletie zijn misselijkheid en diarree.

De benodigde hoeveelheid calcium is onder andere afhankelijk van leeftijd en geslacht. Volgens de Gezondheidsraad hebben volwassen mannen en vrouwen (19-50 jaar) gemiddeld 1000 mg calcium nodig. Boven de leeftijd van 70 jaar stijgt dit naar 1200 mg per dag. Calcium in zuivelproducten is voornamelijk aanwezig als calciumfosfaat. Deze vorm en andere calciumzouten die van nature aanwezig zijn in eten, worden goed opgenomen door de darm. In supplementen worden ook andere calciumverbindingen gebruikt zoals calciumcitraat/malaat en (bis)glycinaat, die een iets betere beschikbaarheid hebben dan de natuurlijke calciumzouten. De maximaal veilige dosis voor calcium is 2500 mg per dag. Bij meer dan 2500 mg calcium per dag kunnen urinewegstenen ontstaan (Nordic Council, 2013). Uit meer recent onderzoek komen aanwijzingen dat dagelijks gebruik van calciumsupplementen met meer dan 500 mg het risico op hart- en vaatziekten doet toenemen. Dit effect geldt niet voor calcium uit de voeding. Daarom wordt aangeraden om uit voorzorg geen hooggedoseerde calciumtabletten te slikken, of alleen op advies van een arts (Ephor/SIG, 2016).

Vitamine D bevordert de absorptie van calcium in de darmen en is essentieel voor de normale mineralisatie en groei van het skelet. Bij langdurig gebruik van prednis(ol)on is daarom het advies om naast voldoende inname van calcium ook vitamine D-suppletie te geven. De aanbevolen dosering is (20 µg) 800 IE per dag. Een verlaagde vitamine D-spiegel in het serum is een extra argument om vitamine D-suppletie te geven, maar ook bij normale vitamine D-spiegels wordt suppletie aanbevolen (Daele, 2008). De aanvaardbare bovengrens van vitamine D-inname voor volwassenen is 100 µg (4000 IE) per dag (Nordic Council, 2013) Mogelijke bijwerkingen van vitamine D-suppletie zijn misselijkheid en spierzwakte.

### **Bijwerkingen melden?**

Het is belangrijk dat u bijwerkingen van prednis(ol)on meldt bij het Bijwerkingencentrum Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)). Het kan hier ook gaan om al bekende bijwerkingen, die niet eerder in verband werden gebracht met een negatieve invloed op de nutriëntenstatus. Bovendien kan het risico op bijwerkingen verhoogd zijn als gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt die ook een negatieve invloed op de nutriëntenstatus hebben. Door het tijdig herkennen en melden van bijwerkingen kan er adequaat medisch gehandeld worden. Informeer daarom ook de gebruikers van prednis(ol)on over de bijwerkingen en de risico's van mineralentekort als gevolg van het gebruik van prednis(ol)on.

**Deze factsheet is opgesteld door het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) in samenwerking met NPN.**

**Meer weten? [www.npninfo.nl](http://www.npninfo.nl) | NPN**