



14. Mineralen en vitaminen

14.1. Mineralen

14.2. Vitaminen

Alleen de als geneesmiddel geregistreerde preparaten worden hier vermeld. De meeste preparaten op basis van mineralen en vitaminen zijn beschikbaar als voedingssupplement.

14.1. Mineralen

Calcium wordt besproken in 9.5.1. bij de geneesmiddelen gebruikt bij osteoporose.

14.1.1. Ijzer

Plaatsbepaling

- Bij ferriprive anemie volstaat meestal orale toediening van ijzer. Het voordeel van de ferro-vorm (Fe^{2+}) (gluconaat, sulfaat) is dat het, in tegenstelling tot de ferri-vorm (Fe^{3+}), niet meer gereduceerd hoeft te worden om te kunnen worden opgenomen.¹ Ijzerpolysaccharide biedt geen significant voordeel in termen van werkzaamheid ten opzichte van tweewaardige ijzerzouten.²
- Soms wordt ascorbinezuur toegevoegd om de resorptie van het ijzer te verbeteren: het klinisch belang ervan is onduidelijk.
- Het is nuttig de behandeling minstens 3 maanden voort te zetten na normalisering van het hemoglobinegehalte, om de ijzerreserves in het organisme aan te vullen.³
- Bariatrische chirurgie, zoals gastrectomie of gastric bypass, kan malabsorptie induceren met chronisch ijzergebrek. Na een sleeve gastrectomie is het nuttig om een periodiek bloedonderzoek uit te voeren naar ijzertekort. Bij sommige patiënten moet blijvend ijzer toegediend worden.⁴
- Bij patiënten met hartfalen met gedaalde ejectionfractie en ijzertekort kan op basis van beperkte gegevens intraveneuze ijzersuppletie worden overwogen om de symptomen te verminderen en de levenskwaliteit te verbeteren. Orale toediening lijkt niet effectief.⁵
- Serumijzer kan sterk schommelen. Een gedaald ferritine is een correctere maat voor ijzergebrek, behalve als er sprake is van een inflammatoir syndroom.⁵
- Parenterale toediening van ijzer is een beperkte optie in geval van contra-indicatie of na falen van orale behandeling.¹
- In studies zijn de klinische voordelen van een intraveneuze ijzerbehandeling omstrepen. Mogelijk zouden slechts bepaalde subgroepen van patiënten met een gedaalde ejectionfractie werkelijk baat hebben bij zo'n behandeling. De richtlijn van WOREL stelt voor om een intraveneuze ijzerbehandeling te overwegen bij HFREF-patiënten met een ijzertekort, al dan niet in combinatie met anemie.⁶

Indicaties (synthese van de SKP)

- Ferriprive anemie.
- Parenterale preparaten: bij bewezen intolerantie voor orale ijzerpreparaten of in geval van bewezen ineffectiviteit van orale ijzerbehandeling.

Contra-indicaties

- Hemochromatose, ijzerstapeling, herhaaldelijke bloedtransfusies.
- Ijzertextraan: ernstige leverinsufficiëntie, hepatitis (SKP).

Ongewenste effecten

- Orale toediening: gastro-intestinale stoornissen, diarree of obstipatie, zwartverkleuring van de feces.



- Reversibele verkleuring van de tanden.
- Intraveneuze toediening: hypotensie (vooral met ijzerdextraan en bij snelle intraveneuze toediening) gaande tot shock in zeldzame gevallen; systemische overgevoeligheidsreacties gaande tot ernstige anafylaxie, met verhoogd risico bij patiënten met allergische aandoeningen zoals astma of eczeem en bij patiënten met immunologische of inflammatoire aandoeningen. Pseudo-allergische reacties komen vaker voor dan allergische reacties. Dergelijke reacties kunnen vaak worden voorkomen door de dosis langzaam toe te dienen.
- Overdosering kan vooral bij kinderen aanleiding geven tot ernstige intoxicaties, met vroegtijdige gastro-intestinale stoornissen, gevolgd door een risico op acidose, shock en ernstige aantasting van de lever

Interacties

- Verminderde resorptie van o.a. bisfosfonaten, chinolonen, levodopa, levothyroxine, tetracyclines, methyl dopa en mogelijk entacapon bij gelijktijdige inname van ijzer.
- Verminderde resorptie van ijzer bij gelijktijdige inname van o.a. antacida, calciumzouten, tetracyclines, chinolonen, melkproducten, koffie of thee.
- Een interval van minstens 2 à 3 uur tussen inname van ijzer en inname van andere geneesmiddelen is aangewezen [zie *Folia december 2023*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Een normale zwangerschap is geen indicatie voor ijzersuppletie [zie richtlijn Zwangerschapsbegeleiding van Domus Medica].
- Zwangerschap:
 - Orale ijzerpreparaten: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
 - Parenteraal preparaten: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de hele zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). De gegevens over gebruik van ijzercarboxymaltose tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding:
 - De gegevens over gebruik tijdens de borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Oudere patiënten

- Op oudere leeftijd vermindert de intestinale resorptie van ijzer niet, maar wel de opname ervan door de rode bloedcellen.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de bijbehorende geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- Het is belangrijk om de oorzaak van de ferriprievre toestand te onderzoeken voordat ijzer wordt toegediend.
- Vloeibare orale preparaten en bruis-tabletten best met een rietje innemen om reversibele verkleuring van de tanden te voorkomen. De tabletten moeten meteen worden ingeslikt, zonder erop te kauwen of te zuigen en zonder ze in de mond te houden.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.
- Intraveneuze toediening:



- Het gebruik van een testdosis kan een anafylactische reactie niet voorspellen. De patiënt dient tijdens en na de intraveneuze toediening geobserveerd te worden, en reanimatiemateriaal moet voorhanden zijn.
- Intraveneuze toediening mag niet worden gebruikt bij patiënten met bacteriëmie.

Posologie

- De verschillende bronnen zijn hierover niet eenduidig.
- Volwassene: 60 tot 200 mg elementair ijzer per os per dag.
- Kinderen: 1 tot 6 mg elementair ijzer/kg/dag.
- De resorptie van ijzer verbetert wanneer het wordt ingenomen 1 uur voor of 2 uur na de maaltijd. Toedienen tijdens de maaltijd vermindert de gastro-intestinale stoornissen maar vermindert ook de resorptie [zie *Folia december 2023*].
- Sommige bronnen suggereren dat een intermitterende inname (bv. op maandag, woensdag en vrijdag) de resorptie van het ijzer kan optimaliseren en een praktischere dosering kan bieden dan een dagelijkse inname (offlabel gebruik).³
- Bij de orale preparaten hieronder wordt de hoeveelheid elementair ijzer tussen haakjes aangegeven.

14.1.1.1. Orale preparaten

14.1.1.2. Parenterale preparaten

14.1.2. Fluoride

Plaatsbepaling

- Lokaal fluoride (dagelijks poetsen met fluoridehoudende tandpasta) beschermt tegen cariës [zie *Folia maart 2022* op basis van *Advies 9602 van de Hoge Gezondheidsraad*].
- Mondbaden met fluoride zijn niet nodig bij patiënten met een laag risico op cariës en zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar. Bij patiënten met een hoog risico op cariës kunnen mondbaden met fluoride worden gebruikt, vooral bij kinderen met specifieke noden op het vlak van orodentale gezondheid (bv. orthodontische behandeling). In België zijn mondbaden niet geregistreerd als geneesmiddel.⁷
- Er bestaat geen onderbouwde indicatie voor het systemisch gebruik van fluoride in België. Het gebruik van laaggedoseerd fluoride langs algemene weg bij kinderen, ter preventie van cariës, is niet overtuigend onderbouwd. Fluoridehoudende tandpasta gebruiken en regelmatig en goed poetsen verdient de voorkeur (*Advies 9602 van de Hoge Gezondheidsraad*).
- Fluoridehoudende gels en lakken zijn bestemd voor applicatie door de tandarts.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van cariës.

Ongewenste effecten

- Chronisch systemisch gebruik van hoge doses fluoride: ernstige ongewenste effecten (bv. afwijkingen van het beendergestel en de tanden).
- Overdosis: gastro-intestinale stoornissen, hypocalciëmie en hypoglykemie, en mogelijk respiratoire of cardiale depressie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).



Posologie

- Lokale toepassing ter preventie van cariës [*Hoge Gezondheidsraad, Advies 9602*]
 - Tot de leeftijd van 6 jaar dient een kindertandpasta met 1.000 ppm (*parts per million*) fluoride te worden gebruikt. Vanaf 6 jaar kan een gewone tandpasta (1.450 ppm fluoride) gebruikt worden.
 - Poetsen van de tanden 's morgens en 's avonds (bij voorkeur voor het slapengaan) wordt aangeraden voor alle leeftijdsgroepen.
 - Voor de groep tot 2 jaar wordt een rijstkorrelgrootte (0,125 gr) hoeveelheid tandpasta aanbevolen. Voor de groep tot 6 jaar wordt een kleine-erwtgrootte (0,25 gr) hoeveelheid tandpasta aanbevolen. Voor alle andere groepen wordt een volledig oppervlak van de borstelkop oftewel 0,5 à 1 gram aanbevolen.

14.1.3. Magnesium

Plaatsbepaling

- Toediening van magnesium is slechts aangewezen bij magnesiumtekort.⁸ Naast andere oorzaken (voeding, metabolisme) kan een magnesiumtekort ook te wijten zijn aan de inname van geneesmiddelen (bv. tubulair verlies door tacrolimus, ciclosporine of bepaalde chemotherapeutica, diuretica, PPI's). Er zijn geen gegevens over het preventief gebruik van magnesium om een tekort te voorkomen.
- Magnesium wordt offlabel gebruikt bij spierkrampen. Het is niet bewezen dat magnesiumsuppletie zorgt voor een klinisch relevant effect in de profylaxe van spierkrampen, wat wordt bevestigd in een systematische Cochrane-review [*zie Folia april 2018*].^{9,10}

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van magnesiumtekort.
- Behandeling en preventie van hypomagnesiëmie bij patiënten die totale parenterale voeding krijgen.
- Behandeling en preventie van eclampsie en pre-eclampsie.
- Behandeling van hartritme stoornissen en convulsies door ernstig magnesiumtekort.

Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Atrioventriculair blok.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale ongewenste effecten (diarree, abdominale pijn).
- Bij patiënten met nierinsufficiëntie: risico van hypermagnesiëmie gepaard gaande met flushes, hypotensie, verlies van spierreflexen, spierzwakte, slaperigheid.

Interacties

- Verminderde resorptie van onder meer bisfosfonaten, levothyroxine, chinolonen en tetracyclines bij gelijktijdig gebruik van magnesium.
- Een tijdsinterval van minstens 2 tot 3 uur wordt aanbevolen tussen de inname van magnesium en de inname van andere geneesmiddelen.

Oudere patiënten

- Het gebruik van magnesium bij ouderen is hetzelfde als bij jongere patiënten (zie de rubriek "Plaatsbepaling").
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.



Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van nadelige effecten bij het kind.

Bijzondere voorzorgen

- Bij het bestaan van nierinsufficiëntie is er opstapeling van magnesium.
- Orale magnesiumtoediening wordt bij voorkeur gespreid over verschillende innames per dag.

14.1.4. Kalium

Plaatsbepaling

- Gezien de mogelijk ernstige ongewenste effecten is het toedienen van kalium alleen aangewezen bij een vastgesteld kaliumtekort.¹¹
- Hyperkaliëmie kan hartritmestoornissen veroorzaken (*zie Inl.6.2.7*).
- Hypokaliëmie wordt voornamelijk veroorzaakt door toegenomen verlies (kaliumverliezende diuretica, levercirrose) of door verminderde toevoer (ondervoeding, chronisch alcoholisme).¹²

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en preventie van hypokaliëmie (maar zie de rubriek "Plaatsbepaling").

Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Gelijktijdige toediening van kaliumsparende diuretica (*zie rubriek "Interacties"*).

Ongewenste effecten

- **Hyperkaliëmie met risico van levensbedreigende hartritmestoornissen** (*zie Inl.6.2.7*).
- Gastro-intestinale stoornissen (frequent).

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- **Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij gelijktijdige toediening van andere middelen die hyperkaliëmie geven, o.a. NSAID's, heparines, ACE-inhibitoren, sartanen, trimethoprim** (*zie Inl.6.2.7*). **Gelijktijdige toediening met kaliumsparende diuretica (spironolacton, eplerenon en finerenon) is gecontra-indiceerd.**

Bijzondere voorzorgen

- Bij het bestaan van nierinsufficiëntie is er risico van hyperkaliëmie; voorzichtigheid is geboden bij ouderen omwille van de gedaalde nierfunctie.

Posologie

- Per os: 10 à 30 mEq per dag (tot max. 80 mEq per dag), naargelang de klinische situatie (profylaxe of behandeling, matige of ernstige depletie).



14.1.5. Zink

Plaatsbepaling

- Er is geen evidentie voor het gebruik van zink, behalve bij een bewezen ernstig tekort. Sinds september 2020 bestaat er geen specialiteit op basis van zink meer, maar er zijn talrijke voedingssupplementen beschikbaar.
- Studies over een preventief of curatief effect van zink bij virale infecties van de bovenste luchtwegen geven tegenstrijdige resultaten.¹³
- Er is op dit ogenblik geen enkele klinische onderbouwing over een effect van zink bij SARS-CoV2 (verantwoordelijk voor COVID-19) [zie *Folia mei 2020*].
- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E, koper en zink in een Cochrane-review een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie.¹⁴ Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

Ongewenste effecten

- Bij overdosering: verhoogde amylasespiegels, gastro-intestinale stoornissen, hartaritmie, anemie en thrombopenie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
 - De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E, koper en zink in een Cochrane-review een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie.¹⁴ Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

14.2. Vitaminen

De vetoplosbare vitamines worden als eerste besproken, vervolgens de wateroplosbare. Daarna worden de multivitaminpreparaten en de specialiteiten die o.a. vitamines bevatten, besproken. Vitamine C in associatie met analgetica wordt besproken in 8.2.4..

Alleen de als geneesmiddel geregistreerde preparaten worden hier vermeld. De meeste preparaten op basis van mineralen en vitamines zijn beschikbaar als voedingssupplement.

Plaatsbepaling

- Vitamines worden onderverdeeld op basis van hun oplosbaarheid: vetoplosbaar of wateroplosbaar.
 - De vetoplosbare vitamines (A, D, E, K) worden via dezelfde wegen als de voedinglipiden geresorbeerd, getransporteerd en uitgescheiden; ze worden opgeslagen in verschillende organen, en kunnen toxisch zijn bij accumulatie.
 - De wateroplosbare vitamines (vitaminen van de B-groep, vitamine C) stapelen niet op en worden gemakkelijk uitgescheiden via de nieren.



- Multivitaminen worden veel gebruikt (o.a. als 'anti-oxidantia'). Er is echter geen beschermend effect aangetoond tegen kanker, cardiovasculaire aandoeningen of andere gezondheidsproblemen [zie *Folia februari 2023*].
- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.¹⁵
- Voor sommige vitaminen, vooral A en D, kan overdosering aanleiding geven tot intoxicatie.
- Uitgesproken tekort aan vitaminen is in ons land zeldzaam buiten pathologische situaties zoals malabsorptie. Bij sommige bevolkingsgroepen kunnen echter subklinische hypovitaminosen optreden (zie bij de verschillende vitaminen).
- Bij malabsorptie en na bepaalde bariatrische chirurgische ingrepen kan een tekort aan de vitaminen A, D, E, K, B₁₂, foliumzuur en sommige mineralen optreden.
- Bij cholestase kunnen tekorten aan de vetoplosbare vitaminen A, D, E en K optreden.
- Tijdens het productieproces van parenterale voedingszakken mogen vitaminen en oligo-elementen om stabiliteitsredenen niet worden toegevoegd. Bij totale parenterale voeding worden die elementen daarom ten vroegste in de week voorafgaand aan het infuus toegevoegd aan het mengsel.
- Hieronder vindt u de door de Hoge Gezondheidsraad aanbevolen dagelijkse hoeveelheden (ADH) voor een gezonde volwassene per vitamine.

Tabel Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheid (bron: Hoge Gezondheidsraad 2016)

VITAMINE	Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheid (ADH)
Vitamine A (retinol)	650-750 µg (1 µg komt overeen met 3,33 IE)
Vitamine B ₁ (thiamine)	1,1-1,5 mg
Vitamine B ₂ (riboflavine)	1,2-1,5 mg
Vitamine B ₃ of PP (nicotinamide)	14-16 mg
Vitamine B ₅ (pantotheenzuur)	5 mg
Vitamine B ₆ (pyridoxine)	2-3 mg
Vitamine B ₁₂ (cyanocobalamine)	4 µg
Foliumzuur	200-300 µg
Vitamine C (ascorbinezuur)	110 mg
Vitamine D (calciferol)	10-15 µg (1 µg komt overeen met 40 IE)
Vitamine E (α-tocoferol)	11-13 mg
Vitamine H of B ₈ (biotine)	40 µg
Vitamine K ₁	50-70 µg

Meer gedetailleerde informatie zoals advies per leeftijdsgroep, is te vinden in de "Voedingsaanbevelingen voor België" van de Hoge Gezondheidsraad (herziening 2016), via <https://www.hgr-css.be/nl/advies/9285/voedingsaanbevelingen-voor-belgie-2016>.

Oudere patiënten

- Bij ouderen kunnen minder uitgesproken tekorten aan bepaalde vitaminen worden vastgesteld (vitamine B₆, foliumzuur, vitamine B₁₂ en vitamine D). Er zijn geen duidelijke prevalentiecijfers omdat de tests niet gestandaardiseerd zijn en er geen consensus bestaat over de grenswaarden. Bovendien zijn de gezondheidsrisico's van deze tekorten niet goed bekend.



- Bij kwetsbare ouderen is het essentieel om te zorgen voor een evenwichtige voeding. Er is momenteel weinig bewijs voor de doeltreffendheid van screening op hypovitaminose of van het systematisch toedienen van vitaminesupplementen.

14.2.1. Vetoplosbare vitamines

14.2.1.1. Retinol (vitamine A)

Plaatsbepaling

- Zie 14.2..
- De term "vitamine A" is een verzamelnaam voor alle natuurlijke verbindingen die een biologische activiteit hebben vergelijkbaar met die van retinol.
- Er zijn op dit ogenblik in België voor vitamine A geen monopreparaten als specialiteit beschikbaar.
- Supplementen zijn alleen nuttig bij een tekort aan vitamine A, zoals bij patiënten met cholestase^{16 17} of andere vormen van vetmalabsorptie zoals mucoviscidose¹⁸ [zie *Folia februari 2023*].
- Tekort aan vitamine A (retinol) wordt in onze streken alleen aangetroffen bij ernstige malabsorptie. Supplementen worden aangeraden bij patiënten met cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie zoals mucoviscidose.
- Bètacaroteen-supplementen hebben geen beschermend effect tegen cardiovasculaire aandoeningen en kanker. Suppletie met bètacaroteen geeft een mogelijk verhoogd risico op longkanker, vooral bij mensen met een hoog risico op longkanker [zie *Folia februari 2023*].
- Vitamine A wordt offlabel gebruikt bij leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Er zijn geen gegevens over het effect van monotherapie met vitamine A op de ziekteprogressie, maar wel over een beperkt effect van de associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E, koper en zink.¹⁴ Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Tekort aan vitamine A door cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding").

Ongewenste effecten

- Hypervitaminose A: intracraniale hypertensie, hyperostose en retinopathie.
- Leveraantasting bij langdurige behandeling met doses van 25.000 IE per dag of meer.

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.¹⁵
- **Wegens het risico van teratogeniteit is inname van hoge doses vitamine A (totale daginname van meer dan 10.000 IE in de voeding en als supplement) tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.** Er werd geen nadelig effect vastgesteld voor lagere doses. Wanneer suppletie tijdens de zwangerschap nodig is, kan een dagelijkse dosis van 2.640 IE (800 µg) gebruikt worden, liefst als β-caroteen: het lichaam zet alleen die hoeveelheid bètacaroteen die het nodig heeft om in vitamine A.
- Tijdens de borstvoeding zijn hoge doses (> 10.000 IE per dag) gecontra-indiceerd. Een dagelijkse dosis van 4.165 IE (1.250 µg) kan gebruikt worden.



Oudere patiënten

- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E, koper en zink in een Cochrane-review een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie.¹⁴ Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

Bijzondere voorzorgen

- Opgelet voor overdosering.

14.2.1.2. Vitamine D en derivaten

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Vitamine D komt in het lichaam het meest voor in de vorm van colecalfiferol (vitamine D₃), aangebracht via de voeding en via de omzetting van 7-dehydrocholesterol door UV-B stralen op de huid. Calcifediol (25-hydroxyvitamine D₃), de meest actieve metabooliet van colecalfiferol, wordt in de lever gevormd en wordt verder omgezet in de nier tot calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D₃), verantwoordelijk voor de uiteindelijke effecten van vitamine D. Alfacalcidol (1 α -hydroxyvitamine D₃) is een synthetisch derivaat dat in de lever omgezet wordt tot calcitriol.
- Over de plaats van vitamine D bij osteoporose (colecalfiferol): *zie 9.5.* Er zijn geen gegevens over het gebruik van alfacalcidol en calcifediol in de aanpak van osteoporose.
- Blootstelling aan uv-licht is essentieel om een goede vitamine D-reserve te waarborgen. Vitamine D-tekort is dan ook mogelijk bij zowel kinderen als volwassenen in de late winter en vroege lente, vooral bij zuigelingen en ouderen die te weinig zonlicht krijgen. Het gebruik van zonnecrèmes (met hoge beschermingsfactor) remt de aanmaak van vitamine D in de huid.¹⁹
- Vitamine D-tekort bij zwangere vrouwen is mogelijk, vooral bij vrouwen met een donkere huidskleur en bij gesluierte vrouwen.²⁰ De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt een inname van 800 IE per dag aan tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding [*Advies 9164 en 9174 van juni 2015*].
- Een tekort aan vitamine D wordt frequent gezien bij ouderen, vooral wanneer ze geïnstitutionaliseerd zijn.
- Op basis van verschillende studies zijn er voorlopig geen argumenten om suppletie van vitamine D aan te bevelen buiten de risicogroepen (zwangere vrouwen en ouderen) [*zie Folia juli 2022*].
- Preventie van vitamine D-tekort bij kinderen
 - Bij alle zuigelingen en kinderen tot de leeftijd van 1 jaar wordt dagelijkse suppletie met colecalfiferol (400 IE per dag) aangeraden in alle EBM-bronnen.^{21 22}
 - Sommige EBM-bronnen raden dagelijkse suppletie met colecalfiferol (400 IE per dag) aan bij alle kinderen en adolescenten met risicofactoren, zoals²¹
 - een donkere huid
 - weinig blootstelling aan zonlicht
 - behandeling met anti-epileptica met enzyminducerend effect (bv. carbamazepine)
 - Sommige bronnen raden extra vitamine D (400 IE) aan bij alle kinderen tot de leeftijd van 4 of 6 jaar en, in de wintermaanden, ook bij oudere kinderen en adolescenten.²¹ Deze adviezen zijn niet gebaseerd op studies met klinische eindpunten, maar op het nastreven van bepaalde serumspiegels. Er is onduidelijkheid over de optimale serumspiegel.
- Volgens beperkte gegevens zou hooggedoseerde vitamine D (≥ 3000 IE/dag of ≥ 60000 IE/maand) een tijdelijk negatief effect kunnen hebben op de spierfunctie en zo het valrisico kunnen vergroten, vooral bij ouderen.¹⁹
- Vitamine D-supplementen worden ook aangeraden op individuele basis na bariatrische chirurgie, bij patiënten met cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie zoals mucoviscidose (niet vermeld in



SKP).^{23 18}

Indicaties (synthese van de SKP)

- Calcifediol en colecalciferol: preventie en behandeling van rachitis en osteomalacie.
- Colecalciferol: ook preventie van fracturen ten gevolge van osteoporose bij ouderen, in combinatie met calciumsupplementen.
- Calcifediol: ook adjuvante behandeling van osteoporose (maar zie rubriek "Plaatsbepaling").
- Alfacalcidol en calcitriol: preventie en behandeling van renale osteodystrofie bij terminale nierinsufficiëntie en bij hypoparathyreoïdie.
- Alfacalcidol: ook behandeling van osteoporose (maar zie rubriek "Plaatsbepaling").

Contra-indicaties

- Hypercalciëmie; metastatische calcificatie.

Ongewenste effecten

- Bij overdosering: gastro-intestinale stoornissen, obstipatie, dorstgevoel, polyurie, slaperigheid, nierfalen en cardiovasculaire schade, weefselcalcificatie.

Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van deze preparaten (tot een maximale dagdosis colecalciferol van 4 000 IE) tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Oudere patiënten

- *Zie ook 14.2., rubriek "ouderen".*
- Een tekort aan vitamine D wordt frequent gezien bij ouderen, vooral wanneer ze geïnstitutionaliseerd zijn.
 - Er is geen universeel aanvaarde drempelwaarde voor vitamine D die zou beschermen tegen fracturen.
 - Ook het nut van een systematische vitamine D-bepaling bij ouderen staat niet vast.
- Het toedienen van een vitamine D-supplement (800 IE tot 2000 IE per dag), samen met voldoende calciumname (1200 mg per dag), kan het risico op osteoporotische fracturen verminderen bij geïnstitutionaliseerde ouderen.²⁴
- Het toedienen van vitamine D3 (colecalciferol) in combinatie met calcium vermindert de valfrequentie bij zowel geïnstitutionaliseerde als niet-geïnstitutionaliseerde ouderen met lage vitamine D-spiegels.²⁵
- Er kan geen bewijs gevonden worden waaruit blijkt dat het systematisch toedienen van vitamine D3- en calciumsupplementen aan niet-geïnstitutionaliseerde ouderen (zonder bewezen osteoporose) nuttig zou zijn.
- Alle studies die behandelingen voor osteoporose beoordeelden, werden uitgevoerd bij patiënten die ook vitamine D- en calciumsupplementen namen (zie 9.5.).
- Volgens beperkte gegevens zou hooggedoseerde vitamine D (≥ 3000 IE/dag of ≥ 60000 IE/maand) een tijdelijk negatief effect kunnen hebben op de spierfunctie en zo het valrisico kunnen vergroten, vooral bij ouderen.¹⁹
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de bijbehorende geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- Bij behandeling met hogere doses dan 800 IE/d vitamine D of bij gebruik van calcitriol, calcifediol en alfacalcidol, is controle van de calciëmie aangewezen. Bij gewone profylactische doses is dit overbodig.
- Fouten bij toediening van vitamine D kunnen leiden tot een vitamine D-intoxicatie. Bepaalde



voorzorgsmaatregelen, zoals uitleg over de dosering en de toedieningswijze, zijn nuttig om dergelijke fouten te vermijden [zie *Folia juli 2022*]:

- Houd rekening met eventuele andere vitamine D-inname.
- Bij oudere patiënten met een verlies van autonomie en cognitieve stoornissen is voorzichtigheid geboden met hooggedoseerde oplossingen. Deze kunnen tot doseringsfouten leiden en een vitamine D-intoxicatie veroorzaken, wat kan resulteren in hypercalciëmie en acuut nierfalen.

Interacties

- Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren van calcium met hoge doses vitamine D.
- Het gebruik van enzym-inducerende anti-epileptica resulteert in hogere vitamine D-behoefte door snellere afbraak.

14.2.1.3. Tocoferol (vitamine E)

Plaatsbepaling

- Zie 14.2. en *Folia februari 2023*.
- Het nut van vitamine E als antioxidans wordt betwist. Vitamine E-supplementen hebben geen beschermend effect tegen cardiovasculaire aandoeningen en kanker [zie *Folia februari 2023*].
- Cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie, zoals bij mucoviscidosepatiënten, kunnen een vitamine E-tekort veroorzaken (SKP).
- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoiden), C, E, koper en zink in een Cochrane-review een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie.¹⁴ Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Vitamine E-tekort als gevolg van cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.¹⁵
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Vitamine E mag worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding, zolang de in de SKP vermelde doses worden nageleefd.

Oudere patiënten

- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoiden), C, E, koper en zink in een Cochrane-review een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie.¹⁴ Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

Contra-indicaties

- Gebruik bij prematuren (risico van necrotiserende enterocolitis).



14.2.1.4. Vitamine K

Plaatsbepaling

- Vitamine K is te vinden in groene (blad)groenten, vis, melk en eieren. Ook vindt er synthese van vitamine K plaats in het laatste deel van de darm (bacteriële fermentatie).
- Pasgeborenen beschikken niet over voldoende vitamine K en in tegenstelling tot kunstmelk bevat moedermelk weinig vitamine K. Vitamine K wordt daarom bij de geboorte toegediend, oraal of intramusculair. Orale toediening alleen is echter niet voldoende om tardieve bloedingen door vitamine K-tekort te voorkomen, zeker bij zuigelingen met leverziekte of malabsorptie.²⁶
- Hypovitaminose door onvoldoende inname van vitamine K is zeldzaam.²⁷
- Het langdurig gebruik van breed spectrum antibiotica kan leiden tot verminderde productie van vitamine K door de darmflora.
- De resorptie van vitamine K is gestoord bij ziekte toestanden gepaard met cholestase zoals galwegenobstructie.
- Vitamine K heeft een belangrijke functie in de bloedstolling. Vitamine K-antagonisten behoren tot de anticoagulantia (zie 2.1.2.1.1.).
- Het gebruik van vitamine K2 (niet beschikbaar als geneesmiddel in België) bij de preventie van osteoporose wordt niet onderbouwd door klinische studies bij gezonde personen.²⁸
- Hypoprotrombinemie ten gevolge van gestoorde synthese van de stollingsfactoren bij hepatocellulaire aandoeningen reageert gewoonlijk niet op toediening van vitamine K.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bloeding of verhoogd bloedingsrisico ten gevolge van onvoldoende werking van vitamine K, bv. bij behandeling met vitamine K-antagonisten.
- Behandeling en preventie van bloedingen bij pasgeborenen.
- Cholestase of vetmalabsorptie.

Ongewenste effecten

- Intramusculaire toediening bij verhoogde bloedingsneiging: hematoom.
- Intraveneuze toediening: overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylactische shock.

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuur suppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.¹⁵
- Vitamine K1 (fytomenadion) mag worden gebruikt tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- Bij ouderen onder vitamine-K-antagonisten heeft toedienen van vitamine K een sterker antagonistisch effect.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de bijbehorende geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- Na toediening van hoge doses vitamine K wordt het effect van de vitamine K-antagonisten dagenlang tegengegaan, en zal men daarom soms tijdelijk heparine moeten toedienen.



- Opletten voor verhoogde kans op hemolytische anemie bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie.
- Vitamine K mag bij gebruik als antidotum niet intramusculair worden toegediend. Bij intramusculaire toediening treedt namelijk depotvorming op met hieruit doorlopende afgifte van vitamine K1. Dat kan problemen geven bij het herstel van een anticoagulerende behandeling. Bovendien kunnen intramusculaire injecties hematomen veroorzaken bij patiënten die anticoagulantia krijgen.

Posologie

- Bij overdreven effect van de vitamine K-antagonisten is toediening van vitamine K te overwegen vanaf een INR > 5, maar vaak volstaat het onderbreken van de toediening van de vitamine K-antagonist (zie 2.1.2.1.1.).
- Preventie van bloedingen bij de pasgeborene: bij de geboorte 1 mg intramusculair of 2 mg oraal, te herhalen na 4 tot 7 dagen (indien intramusculaire injectie niet mogelijk is of indien de ouders de injectie weigeren).
- Preventie van bloedingen bij zuigelingen die uitsluitend borstvoeding krijgen en die de vitamine K niet intramusculair maar peroraal kregen bij de geboorte: 2 mg per week oraal tot de leeftijd van 3 maanden.
- Patiënten met cholestase of vetmalabsorptie: dosis op geleide van de INR.

14.2.2. Wateroplosbare vitamines

14.2.2.1. Thiamine (vitamine B₁)

Plaatsbepaling

- Zie 14.2..
- Een ernstig tekort aan thiamine kan encefalopathie van Wernicke veroorzaken, een ernstige neurologische aandoening die vaak wordt miskend en waarvan de diagnose klinisch soms moeilijk te stellen is. De neurologische symptomen variëren, maar omvatten meestal bewustzijnsverandering, oculomotorische afwijkingen en gang- en evenwichtsstoornissen.²⁹
- Ernstig thiaminetekort kan optreden bij chronische alcoholproblemen in combinatie met deficiënte voeding, maar ook chronisch vasten, aanhoudend braken of bariatrische chirurgie kunnen leiden tot een tekort aan thiamine.^{30 29}
- Sommige bronnen raden aan om aan alle personen met chronisch alcoholmisbruik continu profylactisch lage doses thiamine per os toe te dienen. [zie *Folia maart 2016*].³¹
- Het risico van Wernicke-encefalopathie bij patiënten met chronisch alcoholmisbruik is verhoogd tijdens de fase van alcoholontwenning, bij ondervoeding, bij alcohol-geïnduceerd leverlijden of tijdens hospitalisatie omwille van intercurrente ziekte.²⁹ Preventieve parenterale toediening van thiamine is nodig bij deze risicopatiënten en bij vermoeden van Wernicke-encefalopathie is een *curatieve* parenterale behandeling noodzakelijk. [zie *Folia maart 2016*].³²
- Ter preventie van refeedingsyndroom bij ondervoede patiënten (klinische complicaties die gepaard gaan met het heropstarten van voeding) moet thiamine worden gegeven voordat er wordt gestart met enterale of parenterale voeding, zeker wanneer glucose wordt toegediend.³¹
- Er is geen bewijs van een gunstig effect van thiamine bij neuropathische pijn (indicatie niet vermeld in de SKP).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van thiaminetekort.

Ongewenste effecten

- Zelden: anafylactische reacties bij parenterale toediening.



Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.¹⁵
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Het is onbekend of hoge doseringen vitaminen tijdens de borstvoeding via de moedermelk nadelige effecten kunnen hebben voor de zuigeling. Bij een gevarieerd voedingspatroon zonder bekende vitaminedeficiënties geen hogere dosis gebruiken dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid.

Oudere patiënten

- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de bijbehorende geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- Bij personen met risico van thiaminedeficiëntie wordt in principe geen glucose-infuus gegeven zonder toediening van thiamine, gezien het risico van uitlokken of verergeren van Wernicke-encefalopathie. In geval van verminderd bewustzijn door hypoglykemie met noodzaak voor hypertoon glucose zal evenwel niet gewacht worden met de glucosetoediening wanneer geen thiamine voorhanden is; thiaminetoediening wordt zo snel mogelijk nadien gestart.

Toediening en posologie

- Volgende doses worden voorgesteld in het kader van Wernicke-encefalopathie (thiamine wordt vaak samen met andere vitaminen van de B-groep toegediend) [zie *Folia maart 2016*].
 - Preventief (alcoholontwenning, ondervoeding): 250 mg parenteraal (i.m. of i.v.), 1x/dag ged. 3 tot 5 dagen.
 - Bij delirium tremens: 500 mg i.v. 1 à 2x/dag.
 - Bij vermoeden van encefalopathie van Wernicke, of curatief: 500 (eventueel tot 750) mg i.v., 3x/dag gedurende minstens 2 tot 3 dagen; bij gunstig resultaat nadien 250 mg parenteraal (i.m. of i.v.), gedurende 3 tot 5 dagen of tot geen verdere respons.
 - Preventieve continue toediening (zie rubriek “Plaatsbepaling”): 50 mg 2x/dag (als magistrale bereiding of als voedingssupplement).

14.2.2.2. Riboflavine (vitamine B₂)

Riboflavine is enkel nog beschikbaar in associatie met andere vitaminen (zie 14.2.2.8).

Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
- Tekort aan vitamine B₂³⁵ is zeldzaam en maakt meestal deel uit van een multipale deficiëntie. Het kan worden aangevuld door toediening van een vitamine B-complex.

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.¹⁵



- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Het is onbekend of hoge doseringen vitaminen tijdens de borstvoeding via de moedermelk nadelige effecten kunnen hebben voor de zuigeling. Bij een gevarieerd voedingspatroon zonder bekende vitaminetekorten geen hogere dosis gebruiken dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid.

14.2.2.3. Nicotinamide (vitamine B₃ of PP)

Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
- Nicotinamide voor orale toediening is niet meer beschikbaar als geneesmiddel, noch in monoparaat, noch in combinatiepreparaat met andere vitaminen.
- Een tekort aan nicotinamide kan leiden tot de ontwikkeling van het zogenaamde pellagra-syndroom. Bij pellagra bestaat meestal een multiële deficiëntie³⁴; naast nicotinamide in hoge dosis, wordt ook een vitamine B-complex of multivitaminepreparaat toegediend om voldoende aanvoer van onder andere riboflavine (vitamine B₂) en pyridoxine (vitamine B₆) te verzekeren.³⁵

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.¹⁵
- De gegevens over gebruik van nicotinamide tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Het is onbekend of hoge doseringen vitaminen tijdens de borstvoeding via de moedermelk nadelige effecten kunnen hebben voor de zuigeling. Bij een gevarieerd voedingspatroon zonder bekende vitaminetekorten geen hogere dosis gebruiken dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid.

14.2.2.4. Pyridoxine (vitamine B₆)

Plaatsbepaling

- Zie 14.2. en zie *Folia oktober 2024*.
- Pyridoxine is in tabletvorm enkel nog als geneesmiddel beschikbaar als combinatiepreparaat met andere B-vitaminen (zie 14.2.2.8).
- Pyridoxinetekort kan optreden bij zuigelingen (ten gevolge van bepaalde metabole aandoeningen of diarree en bij zuigelingen ouder dan 6 maanden die uitsluitend borstvoeding hebben gekregen en van wie de moeder een tekort aan pyridoxine heeft).³⁶
- Een tekort kan ook optreden bij chronische behandeling met isoniazide.³⁶
- Pyridoxine (in combinatie met doxylamine) is een onderbouwde optie voor de behandeling van nausea en braken tijdens de zwangerschap bij onvoldoende effect van niet-medicamenteuze maatregelen (zie 12.4.1.3.) [zie *Folia maart 2020*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie en behandeling van bewezen vitamine B₆-tekort als gevolg van ondervoeding, een specifieke pathologische toestand of een medicamenteuze behandeling.
- Pyridoxine-afhankelijke syndromen.



Ongewenste effecten

- Perifere sensorische en soms motorische neuropathie bij gebruik van hoge doses gedurende meerdere maanden [zie *Folia oktober 2024*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.¹⁵
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen. Gebruik maximaal 25 mg pyridoxine (vitamine B₆) per dag bij langdurig gebruik (in verband met het mogelijk ontstaan van neuropathie bij de moeder).

Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik, zeker van hoge dosissen, wordt aanbevolen elke 6 maanden de pyridoxinespiegels te controleren.

14.2.2.5. Vitamine B₁₂

Onder die naam worden een aantal natuurlijke en semisynthetische cobalamines zoals hydroxocobalamine en cyanocobalamine gerangschikt. In het organisme zelf komt vitamine B₁₂ voor als cobalamide.

Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
- Vitamine B₁₂-deficiëntie kan leiden tot macrocytaire anemie en neurologische verschijnselen (pernicieuze anemie).^{37 38 39} Vitamine B₁₂-tekort kan miskend worden wanneer de patiënt werd behandeld met een associatiepreparaat dat foliumzuur bevat.⁴⁰
- Tekort aan vitamine B₁₂ kan optreden door stoornissen in de resorptie, vooral bij ouderen, na bepaalde bariatrische chirurgische ingrepen, na totale gastrectomie en bij *short bowel* syndroom na resectie van het ileum.⁴¹
- Langdurige behandeling met metformine of protonpompinhibitoren kan aanleiding geven tot vitamine B₁₂-deficiëntie.⁴¹
- Bij een evenwichtig vegetarisch dieet ziet men zeer zelden een tekort aan vitamine B₁₂. Personen die een veganistisch dieet volgen (geen enkel voedingsmiddel van dierlijke oorsprong, dus ook geen zuivelproducten of eieren), hebben nood aan een vitamine B₁₂-supplement⁴¹. Ook kinderen van veganistische moeders lopen een risico van vitamine B₁₂-tekort als ze uitsluitend borstvoeding krijgen.³⁹
- In gevallen van hypovitaminose B₁₂ is hooggedoseerd oraal cyanocobalamine minstens even effectief als intramusculair cyanocobalamine.³⁹
- Hooggedoseerd hydroxocobalamine wordt gebruikt bij cyanide-intoxicatie⁴² (zie 20.1.2.1.).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Pernicieuze anemie.
- Secundaire neuropathie geassocieerd met een vitamine B₁₂-tekort.
- Hydroxocobalamine: ook macrocytaire anemie die geen anemie van Biermier is en die gepaard gaat met malabsorptie of een tekort in de voeding.

Ongewenste effecten

- Anafylactische reacties bij parenterale toediening.



Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.¹⁵
- Kinderen van veganistische moeders lopen ook een risico van vitamine B12-tekort als ze uitsluitend borstvoeding krijgen.³⁹
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Het is onbekend of hoge doseringen vitaminen tijdens de borstvoeding via de moedermelk nadelige effecten kunnen hebben voor de zuigeling. Bij een gevarieerd voedingspatroon zonder bekende vitaminetekorten geen hogere dosis gebruiken dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid.

Oudere patiënten

- Een tekort aan vitamine B₁₂ wordt frequent gezien bij ouderen, vooral wanneer ze geïstitutionaliseerd zijn en bij chronisch gebruik van PPI's en metformine.⁴¹
- Tekort aan vitamine B₁₂ kan optreden door stoornissen in de resorptie, vooral bij ouderen.
- Bij macrocytaire anemie moet steeds worden gecontroleerd op vitamine B₁₂-deficiëntie, vooral wanneer er sprake is van neurologische stoornissen.
- In geval van foliumzuursupplementen moeten ook de vitamine B₁₂-spiegels worden bepaald. Vitamine B₁₂-tekort kan miskend worden wanneer de patiënt werd behandeld met een associatiepreparaat dat foliumzuur bevat.
- Soms wordt voorgesteld om foliumzuurspiegels te bepalen bij ouderen met delier of dementie, maar hiervoor is onvoldoende bewijs. De Belgische richtlijn stelt voor om de foliumzuurspiegels (en de B₆- en B₁₂-spiegels) bij patiënten met dementie enkel te bepalen als er sprake is van anemie, paresthesie of ataxie.⁴⁵
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de bijbehorende geneesmiddelenfiche.

Bijzondere voorzorgen

- Vitamine B₁₂-tekort kan miskend worden wanneer de patiënt werd behandeld met een associatiepreparaat dat foliumzuur bevat. In geval van foliumzuursupplementen moeten de vitamine B₁₂-spiegels worden bepaald.

Toediening en posologie

- Orale behandeling (zie Plaatsbepaling): cyanocobalamine 1 tot 2 mg per dag.
- Parenterale behandeling
 - Hydroxocobalamine:
 - Startdosis: 1 mg intramusculair, 1 dag op 2, gedurende twee weken.
 - Onderhoudsdosis: 1 mg om de 2 tot 3 maanden.
 - Cyanocobalamine:
 - Startdosis: 1 mg intramusculair, 1 dag op 2, gedurende twee weken.
 - Onderhoudsdosis: 1 mg 1x/maand.



14.2.2.6. Foliumzuur (vitamine B₉)

Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
- Er is goede evidentie dat toedienen van foliumzuur pre- en periconceptioneel (dus ook voorafgaand aan de zwangerschap) de incidentie van neuraalbuisdefecten verlaagt (zie rubriek "Dosering") [zie *Folia augustus 2019*].^{44 45}
- Tekort aan foliumzuur is vooral te wijten aan resorptiestoornissen en kan aanleiding geven tot macrocytaire anemie.⁴⁶ Hypovitaminose B₁₂ moet worden uitgesloten voordat een behandeling wordt gestart, want foliumzuur kan een vitamine B₁₂-tekort maskeren. Behandeling met hoge doses foliumzuur kan een tekort aan vitamine B₁₂ maskeren. Bij pernicieuze anemie wordt bij monotherapie met foliumzuur enkel de anemie gecorrigeerd, maar niet de neurologische verschijnselen.
- Toediening van foliumzuur tijdens behandeling met methotrexaat in lage dosis bij reumatoïde artritis, bij ziekte van Crohn en bij ernstige psoriasis, verlaagt het risico van bepaalde ongewenste effecten van methotrexaat [zie *Folia oktober 2021*]. Bij hoge doses methotrexaat wordt folinezuur of levofolinezuur (zie 14.2.2.7.) gebruikt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van neuraalbuisdefecten (pre- en periconceptioneel).
- Bij hemolytische anemie om het toegenomen verbruik van foliumzuur te compenseren.
- Bij patiënten op methotrexaat in lage dosis bij reumatoïde artritis, bij ziekte van Crohn en bij ernstige psoriasis.

Contra-indicaties

- Vitamine B₁₂-tekort.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het wordt aanbevolen om foliumzuur pre- en periconceptioneel toe te dienen (zie rubriek "Plaatsbepaling").
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Het is onbekend of hoge doseringen vitaminen tijdens de borstvoeding via de moedermelk nadelige effecten kunnen hebben voor de zuigeling. Bij een gevarieerd voedingspatroon zonder bekende vitaminetekorten geen hogere dosis gebruiken dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid.

Oudere patiënten

- Soms wordt voorgesteld om foliumzuurspiegels te bepalen bij ouderen met delier of dementie, maar hiervoor is onvoldoende bewijs. De Belgische richtlijn stelt voor om de foliumzuurspiegels (en de B₆- en B₁₂-spiegels) bij patiënten met dementie enkel te bepalen als er sprake is van anemie, paresthesie of ataxie.⁴³
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de bijbehorende geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd effect en bijgevolg verhoogde toxiciteit van fluorouracil en diens prodrugs (capecitabine en tegafur) door foliumzuur.
- Daling van de plasmaconcentraties van sommige anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, primidon,



mogelijk ook carbamazepine) bij inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag).

Bijzondere voorzorgen

- Start een behandeling met foliumzuur alleen als vitamine B₁₂-deficiëntie is uitgesloten (hoge doses foliumzuur kunnen vitamine B₁₂-deficiëntie maskeren).

Posologie

- Behandeling van foliumzuurdeficiëntie: 0,5 tot 1 mg/dag tot het hemoglobinegehalte genormaliseerd is; onderhoudsdosering 0,25 - 0,5 mg/dag. De maximale onderhoudsdosering is 0,5 mg 2x/dag.
- Behandeling van megaloblastaire anemie of door medicatie veroorzaakte anemie: 5 mg per dag gedurende 4 maanden.
- Beperking van de toxiciteit van methotrexaat:
 - een wekelijkse dosis van 5 tot 10 mg de dag na de methotrexaatinname, of
 - een dagelijkse dosis van 1 mg (behalve op de dag van de methotrexaatinname volgens bepaalde bronnen, maar dat is controversieel).
- Preventie van aangeboren afwijkingen vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van het eerste trimester.
 - **Primaire preventie:** 0,4-0,5 mg per dag vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van het eerste trimester. Foliumzuur 0,4-0,5 mg is niet beschikbaar als specialiteit; het is wel beschikbaar als voedingssupplement en kan ook magistraal worden voorgeschreven.
 - **Secundaire preventie** (vrouwen die bij een vroegere zwangerschap reeds een kindje met een neuraalbuisdefect hadden en koppels waarvan één van de ouders zelf een neuraalbuisdefect heeft): 4 mg per dag.
 - Bij vrouwen met diabetes en bij vrouwen met sikkelcelanemie kan periconceptioneel een hoge dosis (4 mg) worden gebruikt.
 - Bij andere vrouwen met een hoog risico op neuraalbuisdefecten (zoals vrouwen die anti-epileptica of sulfasalazine gebruiken (zie 3.7.2)), wordt het gebruik van hogere doses foliumzuur (4 mg) niet langer aanbevolen.

14.2.2.7. Folinezuur

Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
- Folinezuur en zijn actieve isomeer levofolinezuur worden gebruikt om de toxiciteit te verminderen van hooggedoseerd methotrexaat in de oncologie (rescue). Ze worden pas enkele uren na methotrexaat toegediend, om de antitumorale effecten van methotrexaat niet tegen te gaan.
- Bij gebruik van methotrexaat in lage dosis bij reumatoïde artritis, ziekte van Crohn en ernstige psoriasis wordt in plaats van folinezuur, foliumzuur voorgesteld, dat een lagere kostprijs heeft (zie 14.2.2.6.).
- Folinezuur wordt ook gebruikt om de toxiciteit te verminderen en de effecten van een onbedoelde overdosis foliumzuurantagonisten tegen te gaan, maar ook als adjuvant behandeling bij sommige oncologische behandelingen (5-Fluorouracil), en ook tijdens behandeling met pyrimethamine (zie 11.3.5.).
- Eén mg levofolinezuur komt overeen met 2 mg folinezuur.

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuur-suppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.¹⁵
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).



Interacties

- Verhoogde toxiciteit van fluorouracil en prodrugs ervan (capecitabine en tegafur).

14.2.2.8. Combinatiepreparaten met vitamine B

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Vitamine B₁ (thiamine) wordt dikwijls geassocieerd met vitamine B₆ (pyridoxine) en vitamine B₁₂ (cyanocobalamine).
- Er is geen bewijs van een gunstig effect van deze combinatie bij chronische pijnen of neuritis buiten de context van hypovitaminose. Deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP [*zie Folia oktober 2024*].
- Pellagra wordt veroorzaakt door een tekort aan nicotinamide (vitamine B₃). Bij pellagra bestaat meestal een multiële deficiëntie; naast nicotinamide in hoge dosis, wordt ook een vitamine B-complex of multivitaminpreparaat toegediend om voldoende aanvoer van onder andere riboflavine (vitamine B₂) en pyridoxine (vitamine B₆) te verzekeren.³⁵

Ongewenste effecten

- Anafylactische reacties bij parenterale toediening.
- Perifere sensorische en soms motorische neuropathie bij gebruik van hoge doses vitamine B₆ gedurende meerdere maanden [*zie Folia oktober 2024*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.¹⁵
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen. Gebruik maximaal 25 mg pyridoxine (vitamine B₆) per dag bij langdurig gebruik (in verband met het mogelijk ontstaan van neuropathie bij de moeder).
- Het is onbekend of hoge doseringen vitaminen tijdens de borstvoeding via de moedermelk nadelige effecten kunnen hebben voor de zuigeling. Bij een gevarieerd voedingspatroon zonder bekende vitaminetekorten geen hogere dosis gebruiken dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid.

Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik van vitamine B₆ (pyridoxine), zeker van hoge dosissen, wordt aanbevolen elke 6 maanden de pyridoxinespiegels te controleren.

14.2.2.9. Ascorbinezuur (vitamine C)

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Een tekort aan ascorbinezuur met scheurbuik is in onze streken uitzonderlijk.⁴⁷
- Er is geen wetenschappelijk bewijs voor een gunstig effect van vitamine C bij verkoudheden en andere aandoeningen.⁴⁸
- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoiden), C, E, koper en zink in een Cochrane-review een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie.¹⁴ Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedings supplement beschikbaar in België.



- Er zijn enkele geneesmiddelen die vitamine C bevatten, maar vitamine C is vooral verkrijgbaar in de vorm van voedingssupplementen in België.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en preventie van vitamine C-tekort.

Ongewenste effecten

- Diarree bij inname van hoge doses.
- Vorming van oxalaatnierenstenen bij inname van hoge doses bij voorbeschikte personen.
- Bij patiënten met hereditaire of secundaire hemochromatose, polycythemie en leukemie: ijzerstapeling met tachycardie, shock, metabole acidose, coma, hartstilstand, ten gevolge van de mobilisatie van het opgestapeld ijzer door ascorbinezuur.

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.¹⁵
- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

Oudere patiënten

- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E, koper en zink in een Cochrane-review een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie.¹⁴ Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

Bijzondere voorzorgen

- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.
- Voorzichtigheid is geboden bij G6PD-deficiëntie wegens een beperkt risico van hemolytische anemie (zie *Inl.6.2.11*).

14.2.3. Combinatiepreparaten van vitaminen

Plaatsbepaling

- *Zie 14.2.*
- Sinds mei 2026 zijn er geen als geneesmiddel erkende combinatiepreparaten van vitaminen voor orale toediening meer beschikbaar in België, maar er zijn tal van multivitaminereparaten beschikbaar als voedingssupplement.
- Het gebruik van de orale multivitaminereparaten is in onze streken niet zinvol, behalve bij patiënten met malabsorptie.
- Pellagra wordt veroorzaakt door een tekort aan nicotinamide (vitamine B₃). Bij pellagra bestaat meestal een multiële deficiëntie; naast nicotinamide in hoge dosis, wordt ook een vitamine B-complex of multivitaminereparaat toegediend om voldoende aanvoer van onder andere riboflavine (vitamine B₂) en pyridoxine (vitamine B₆) te verzekeren.³⁵
- De intraveneuze combinatiepreparaten zijn een noodzakelijke toevoeging bij totale parenterale voeding.
- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E, koper en zink in een Cochrane-review een beperkt positief effect aangetoond op de



ziekteprogressie.¹⁴ Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap (voor preparaten die meer dan 10.000 IE vitamine A bevatten).**
- Voor sommige specialiteiten wordt ernstige nierinsufficiëntie vermeld in de rubriek “Contra-indicaties” van de SKP.

Zwangerschap en borstvoeding

- Systematische suppletie met vitaminen of mineralen is niet aangewezen bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, met uitzondering van de aanbevolen foliumzuursuppletie in het begin van de zwangerschap en de inname van vitamine D tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.¹⁵
- Er zijn geen gegevens over het systematische gebruik van deze associaties tijdens de zwangerschap.
- **Wegens het risico van teratogeniteit is inname van hoge doses vitamine A (totale daginname van meer dan 10.000 IE in de voeding en als supplement) tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.**
- Het gebruik van deze associaties tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig, zolang de in de SKP vermelde doses worden aangehouden.

Oudere patiënten

- Bij gevorderde (graad IV) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft een associatie van vitamine A (of carotenoïden), C, E koper en zink een beperkt positief effect aangetoond op de ziekteprogressie (AREDS-studie).¹⁴ Deze associatie is niet als geneesmiddel, maar wel als voedingssupplement beschikbaar in België.

Bijzondere voorzorgen

- Met preparaten die vitamine B₁₂ of foliumzuur bevatten, bestaat het gevaar voor maskeren van pernicioze anemie.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

14.2.4. Tonica

Plaatsbepaling

- Onder deze hoofding worden een aantal specialiteiten vermeld die onder andere vitaminen bevatten en waarvan de doeltreffendheid niet bewezen is.

Contra-indicaties

- Revitalose C 1000® mag niet gebruikt worden bij fenylketonurie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Referentielijst

1. 31013: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31013>
2. 32342: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/32342>
3. 31014: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31014>
4. 31015: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31015>



5. 31017: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31017>
6. 35866: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/35866>
7. 31870: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31870>
8. 31958: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31958>
9. 21886: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/21886>
10. 31871: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31871>
11. 31018: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31018>
12. 31019: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31019>
13. 30961: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/30961>
14. 28846: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/28846>
15. **Conseil Supérieur de la Santé**, *Recommandations nutritionnelles pour la Belgique - Partim I: vitamines et oligo-éléments*, CSS, 2015
16. 31020: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31020>
17. 31021: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31021>
18. 31022: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31022>
19. 31556: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31556>
20. 31876: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31876>
21. 34938: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/34938>
22. 31023: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31023>
23. 31024: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31024>
24. **Avenell A. ; Mak JCS. ; O'Connell D. ; et al**, *Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men (Review)*, The Cochrane Collaboration, 2014
25. **Cameron I. D. ; Dyer S. M. ; Panagoda C. E. ; Murray G. R. ; Hill K. D. ; Cumming R. G. ; Kerse N.**, *Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30191554>
26. 31025: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31025>
27. 31026: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31026>
28. 34012: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/34012>
29. 31028: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31028>
30. 31027: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31027>
31. 31030: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31030>
32. 31029: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31029>
33. 31031: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31031>
34. 31032: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31032>
35. 31033: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31033>
36. 31034: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31034>
37. 31037: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31037>
38. 31038: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31038>
39. 31036: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31036>
40. 31555: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31555>
41. 31035: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31035>
42. 31039: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31039>
43. 31872: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31872>
44. 31040: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31040>
45. 31873: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31873>
46. 31041: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31041>
47. 31042: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31042>
48. 31554: ERROR: citation not found : <http://192.168.0.191/v2/citations/31554>