Vitamine D in de huisartsenpraktijk: een guideline volgens de Delphi-procedure.

Focus: Wat is de aanbevolen vorm van substitueren van vitamine D?

Emily Boone, KU Leuven

Medestudent: Farah Aerden, KU Leuven

Promotor: Prof. C. Matheï

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2018 – 2019

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Inhoud

Abstract 4
Inleiding 5
Methode 6
Literatuur onderzoek 6
Data extractie en ontwikkeling van stellingen 6
Delphi procedure 7
Resultaten 8
Ronde 1 8
Ronde 2 9
Richtlijn 10
Screening 10
Wie substitueren? 10
Substitutie 12
Monitoring 12
Zonlicht 13
Voeding 13
Discussie 14
Beperkingen van het onderzoek 14
Implementatie 14
Conclusie 14
Bronnen 15
Bijlagen 17
Bijlage 1: Zoekstrategie van de gebruikte richtlijnen 17
Bijlage 2: Tabel 1 18
Bijlage 3: Tabel 2 19
Bijlage 4: Protocol Ethische Commissie 20
Bijlage 5: Goedkeuring Ethische Commissie 21

Abstract

Vitamine D in de huisartsenpraktijk: een guideline volgens de Delphi-procedure

HAIO: Farah Aerden (KU Leuven), Emily Boone (KU Leuven)
Promotor: Prof. C. Matheï

Context: Steeds vaker wordt vitamine D deficiëntie vastgesteld. Het veroorzaakt niet alleen botpathologie zoals osteoporose maar kan mogelijk ook een effect hebben op andere systemen. Deze richtlijn heeft als doel de Belgische huisarts te ondersteunen in screening, substitutie en advies rond vitamine D deficiëntie.

Onderzoeksvraag:

- Welke patiënten moeten gescreend worden op hypovitaminose D?
- Welke patiënten dienen gesubstitueerd te worden?
- Welke dosis en vorm van substitutie heeft de voorkeur?
- Hoe dient monitoring te gebeuren?
- Wat is de ideale zonexpositie?
- In welke voedingswaren zit vitamine D?

Methode: Een aangepaste Delphi-procedure in twee stappen werd gebruikt om consensus te bekomen. In de eerste ronde werden elf stellingen ter beoordeling voorgelegd aan het expertenpanel. Deze stellingen werden bekomen door systematisch literatuuronderzoek en klinische ervaring. Het expertenpanel bestond uit 29 deelnemers waaronder 2 diëtisten, 17 huisartsen, 3 geriaters, 3 nefrologen, 1 endocrinoloog, 1 pediater, 1 dermatoloog en 1 reumatoloog. De beoordeling werd gedaan volgens een Likertschaal van 1 (= helemaal niet akkoord) tot 7 (= helemaal akkoord). Dezelfde methode werd toegepast in de tweede ronde.

Resultaten: Na de eerste beoordelingsronde werden 5 stelling weerhouden voor de definitieve richtlijn, 6 stellingen werden herschreven en opnieuw ter beoordeling gesteld in een tweede ronde. Uiteindelijk werd consensus bekomen over 9 stellingen. De overige 2 werden in de finale richtlijn herschreven doch niet opnieuw beoordeeld. De finale versie bevat 11 stellingen bestaande uit volgende thema's: screening, wie substitueren, substitutie, monitoring, zonlicht en voeding.

Conclusie: Deze consensusrichtlijn geeft de Belgische huisarts een kader rond vitamine D om mee aan de slag te gaan in de dagelijkse praktijk.

Inleiding

De laatste 10 jaar vermoedt men dat vitamine D een grotere rol speelt in onze gezondheid dan origineel gedacht. Vroeger was vitamine D deficiëntie enkel gekend als oorzaak van rachitis bij kinderen. Nu weten we dat vitamine D ook een cruciale rol speelt in zowel de preventie als behandeling van osteoporose. (1) Vitamine D in zijn actieve vorm, $1,25(OH)_2D$ of calcitriol, is namelijk een hormoon dat inwerkt op de intestinale calciumkanalen waardoor de absorptie van calcium gestimuleerd wordt. Zo worden de ideale omstandigheden voor botmineralisatie gecreëerd. De mineralisatie zelf is een passief proces dat in werking treedt indien er voldoende calcium en vitamine D aanwezig zijn. (2) Er zijn twee biologische vormen van vitamine D: vitamine D_3 (cholecalciferol) en vitamine D_2 (ergocalciferol). Vitamine D_3 wordt geproduceerd in de huid onder invloed van Uv-stralen en is te vinden in vetrijke vissen zoals zalm en makreel. Vitamine D_2 komt in de natuur voor bij fungi die aan de zon blootgesteld worden. (3) Beide vormen worden aangeboden als vitamine D supplementen. Er zijn wel aanwijzingen dat vitamine D_3 efficiënter wordt omgezet naar de actieve vorm $1,25(OH)_2D$ in vergelijking met vitamine D_2. (4) Om deze vormen om te zetten naar de actieve vorm in het lichaam, worden ze tweemaal gehydroxyleerd (eenmaal in de lever en eenmaal in de nieren). 25(OH)D, de metaboliet na hydroxylatie in de lever, is het meest overvloedig aanwezig in het serum. Daarom is het deze vorm die bepaald wordt bij een bloedafname. De titer van 25(OH)D geeft een goede indicatie voor de aanwezigheid van actief $1,25(OH)_2D$ in het lichaam. (5)

Naast dit gekende effect op de botkwaliteit is men ook op zoek naar andere gezondheidsvoordelen van vitamine D. Zo zijn er al een heel aantal cohort- en observationele studies gepubliceerd die de relatie tussen vitamine D en onder andere cardiovasculaire aandoeningen, kanker, diabetes, depressie en luchtweginfecties aantonen. Deze studies pleiten dan ook voor een systematische toediening van vitamine D, gezien dit relatief goedkoop en makkelijk haalbaar is. Echter is het causaal verband tussen de vitamine D deficiëntie en de verschillende aandoeningen, of nog specifieker tussen een voldoende hoog vitamine D gehalte en een goede gezondheid, vaak niet aangetoond. Om dit effect afdoende te bewijzen zijn er meer gerandomiseerde onderzoeken, reviews en meta-analyses nodig. (6,7)

Er is een toenemende innovatie en toestroom van publicaties rond dit thema. Daarnaast is er ook de tegenstrijdigheid van correlatie zonder causaal verband van vitamine D en verschillende acute en chronische aandoeningen, zoals hierboven beschreven. Deze twee elementen samen maken dat het voor de huisarts alsmaar moeilijker wordt om door de bomen het bos te zien. Nog een bijkomende moeilijkheid is dat het een streekgebonden problematiek betreft, gezien de rol van Uv-stralen in de productie van vitamine D. Er bestaan momenteel geen richtlijnen specifiek voor België, Nederland, Luxemburg of Frankrijk. De internationale richtlijnen, zijnde van Polen, Canada of de Verenigde Staten, zijn tot op zekere hoogte te extrapoleren maar dienen met een kritisch oog bekeken te worden. Dit was dan ook het doel van deze studie: de internationale richtlijnen beoordelen en samenvoegen tot een aantal stellingen die praktisch en hanteerbaar zijn voor de Belgische huisarts om mee aan de slag te gaan in de dagelijkse praktijk.

Methode

Voor de ontwikkeling van deze richtlijn werd gewerkt volgens de Delphi-procedure. De Delphi-procedure is een bewezen betrouwbare manier om consensus te bekomen over klinische vraagstukken waarrond weinig evidentie bestaat. (8–11) Hier werd gebruik gemaakt van 2 opeenvolgende schriftelijke beoordelingen door een expertenpanel. De studie werd uitgevoerd van januari 2018 tot april 2019.

Literatuur onderzoek

Een systematisch literatuuronderzoek werd verricht om de bestaande richtlijnen te identificeren. Volgende databanken werden doorzocht: TRIP database, Pubmed, Guideline.gov, Cochrane Library, Embase, Web of Science, National Institute of Clinical Excellence (NICE), Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE), Belgische Centrum voor Farmacologische informatie (BCFI) Folia, Hogegezondheidsraad (HGR), CEBAM Belgisch Centrum voor Evidence-based Medicine, FOD Volksgezondheid, Farmaka, Minerva, Belgisch rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV), Guidelinecentral.com, g-i-n.net, Domus Medica en Nederlands Huisartsengenootschap (NHG). De zoektermen die gebruikt werden waren “vitamin D”, “guideline”, “vitamine D”, “richtlijnen”, “practice guideline”, “guidance” en “guideline summaries”. Waar mogelijk werden MeSh termen gebruikt. Bijlage 1 toont de volledige zoekstrategie.

De screening is uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers.

Screeningscriteria waren de titel, de beschikbaarheid van de volledige tekst, de taal waarin de volledige tekst geschreven is (Nederlands of Engels) en de toepasbaarheid op de klinische vragen zoals hieronder beschreven.
Na deze initiële screening werden dertien richtlijnen weerhouden die door twee onafhankelijke onderzoekers geëvalueerd werden naar kwaliteit. Hiervoor werd het AGREE II instrument gebruikt. (12) Negen van de dertien richtlijnen werden kwaliteitsvol bevonden en weerhouden voor verder gebruik tijdens het ontwikkelen van dit onderzoek.

Op basis van deze negen richtlijnen werden elf relevante aanbevelingen geformuleerd. (1,5,13–19)

Voor elke klinische vraag werd nog additioneel literatuuronderzoek gedaan naar recente wetenschappelijke studies rond de specifieke onderwerpen.

Data extractie en ontwikkeling van stellingen

Op basis van eigen praktijkervaring en rondvraag bij collega huisartsen werden zes klinische vragen opgesteld:

- Welke patiënten moeten gescreend worden op hypovitaminose D?
- Welke patiënten dienen gesubstitueerd te worden?
- Welke dosis en vorm van substitutie heeft de voorkeur?
- Hoe dient monitoring te gebeuren?
- Wat is de ideale zonexpositie?
- In welke voedingswaren zit vitamine D?

Antwoorden op deze klinische vragen werden gezocht in de geselecteerde richtlijnen en literatuur en samengevat in elf stellingen. Deze elf stellingen werden voorgelegd aan het panel van experten ter beoordeling.

Delphi procedure

Voor de samenstelling van het expertenpanel is gekozen voor een combinatie van diëtisten, huisartsen en arts-specialisten. Bij de keuze van het panel werd erop toegezien dat verschillende geografische en demografische groepen vertegenwoordigd waren. Uiteindelijk bevatte het panel 29 deelnemers waaronder 2 diëtisten, 17 huisartsen, 3 geriaters, 3 nefrologen, 1 endocrinoloog, 1 pediater, 1 dermatoloog en 1 reumatoloog.

Dit expertenpanel werd gevraagd om de gevormde aanbevelingen te beoordelen op een Likertschaal van 1 (= helemaal niet akkoord) tot 7 (= helemaal akkoord). Aanbevelingen met mediaan van 6 of hoger werden aanvaard, aanbevelingen met mediaan tussen 3 en 5 werden bestempeld als ter discussie vatbaar en aanbevelingen met mediaan van 2 of lager werden niet aanvaard.

Volgens de Delphi-procedure dienen onzekere aanbevelingen besproken te worden op een consensusvergadering met het expertenpanel. Echter was het in dit onderzoek logistiek niet mogelijk een consensusvergadering te houden. Daarom werden de aanbevelingen herschreven op basis van de opmerkingen die gegeven werden tijdens de eerste schriftelijke ronde. Deze aangepaste aanbevelingen werden in een tweede schriftelijke ronde opnieuw beoordeeld volgens dezelfde schaal.

Resultaten

Ronde 1

Na de eerste ronde was consensus bereikt over zes stellingen, vijf hiervan werden rechtstreeks meegenomen naar de finale versie van de richtlijn (zie bijlage 2: tabel 1). Vijf stellingen waren ter discussie vatbaar. Geen enkele stelling werd verworpen. Ondanks aanvaarding in de eerste ronde werd stelling 4.2 herschreven. Dit op basis van de feedback op stelling 4.1 en met als doel de richtlijn tot een mooier geheel te brengen.

Hieronder de uitwerking van de stellingen die niet onmiddellijk aanvaard waren:

Stelling 2.2. (De risicopopulatie zoals beschreven in kader 1 dient een supplement met dagelijks equivalent van 600 IU vitamine D te krijgen, zelfs indien er geen deficiëntie is aangetoond.): De mediaan van de Likertschaal voor deze stelling was 4,5. Meerdere artsen merkten op dat vitamine substitutie opstarten zonder een aangetoonde deficiëntie weinig zinvol is. De stelling werd aangepast en opnieuw geëvalueerd in ronde 2.

Stelling 2.4. (Bij ouderen zonder bijkomende risicofactoren is vitamine D substitutie niet zinvol.): De mediaan van de Likertschaal voor deze stelling was 3. Deze stelling werd niet aangepast voor de tweede ronde, maar extra gemotiveerd op basis van de gevonden literatuur.

Stelling 3.1. (De aanbevolen dosis van substitutie voor de behandeling van deficiëntie is het equivalent van 2000 IU per dag voor kinderen tot 12 maanden, 3000-6000 IU per dag voor kinderen tot 12 jaar en 6000 IU per dag voor iedereen ouder dan 12 jaar.): De mediaan van de Likertschaal op deze stelling was 4. Een van de opmerkingen op deze stelling was dat er veel te hoge dosissen werden voorgeschreven en dat de aanpak meer individueel gericht diende te zijn. De stelling werd aangepast en opnieuw geëvalueerd in ronde 2.

Stelling 3.2. (Maandelijkse substitutie heeft de voorkeur.): De mediaan van de Likertschaal voor deze stelling was 3. De meningen over deze stelling waren erg verdeeld en uiteenlopend. De terugkerende boodschap was dat dit patiëntafhankelijk moet ingeschat worden. De stelling werd hiernaar aangepast.

Stelling 4.1. (Na opstart van supplementatie is geen monitoring van de vitamine D status nodig, tenzij bij patiënten geïdentificeerd met verhoogd risico op vitamine D hypersensitiviteit (patiënten met hypercalciëmie, hypercalciurie, nefrocalcinose, nefrolithiase, CYP24A1 mutatie, SLC34A1 mutatie, persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van hypersensitiviteit).): De mediaan van de Likertschaal op deze stelling was 4,5. De opmerking was dat bij verhoogde kans op hypersensitiviteit supplementatie niet verantwoord is, waardoor monitoring niet aan de orde is voor deze patiënten. De stelling werd hiernaar aangepast.

Stelling 4.2. (De hierboven beschreven patiënten dienen ten vroegste na drie maanden een nieuwe analyse te krijgen.): De mediaan van de Likertschaal op deze stelling was 6. Stelling 4.1 en 4.2 werden opgesplitst en herschreven om een vlotter geheel te vormen.

Ronde 2

De zes aangepaste stellingen werden volgens dezelfde methode en schaal beoordeeld door het expertenpanel. Hierna werden vier stellingen aanvaard en rechtstreeks meegenomen naar de finale versie van de richtlijn. Twee stellingen zijn nog ter discussie vatbaar. Deze werden herschreven op basis van de gegeven opmerkingen, echter konden ze niet meer beoordeeld worden door de experten. De uiteindelijke richtlijn bevat 11 stellingen. (zie bijlage: tabel 2)

Volgende stellingen waren nog ter discussie vatbaar:

Stelling 2.4. (Bij ouderen zonder bijkomende risicofactoren is vitamine D substitutie niet zinvol.): de mediaan van de Likertschaal op deze stelling was 4. Gezien deze stelling duidelijk gefundeerd is op wetenschappelijke achtergrond is toch besloten deze mee te nemen naar de uiteindelijke richtlijn, maar met volgende verwoording: “Hogere leeftijd op zich is geen reden voor vitamine D substitutie, dus bij ouderen zonder bijkomende risicofactoren is vitamine D substitutie niet zinvol”.

Stelling 4.1. (Alvorens vitamine D substitutie op te starten moeten patiënten gescreend worden op verhoogd risico voor vitamine D hypersensitiviteit (patiënten met hypercalciëmie, hypercalciurie, nefrocalcinose, nefrolithiase, CYP24A1 mutatie, SLC34A1 mutatie, persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van hypersensitiviteit). Indien dit het geval is, dient er verwezen te worden naar een specialist.): de mediaan van de Likertschaal op deze stelling was 4. Aan de hand van de gegeven opmerkingen kon opgemaakt worden dat er hier voornamelijk sprake was van een onduidelijke formulering van de stelling waardoor ze verkeerd geïnterpreteerd werd. De verwoording van de stelling werd aangepast in de finale versie naar “De huisarts dient de kans op vitamine D hypersensitiviteit in te schatten op basis van de risicofactoren beschreven in kader 2. Bij vermoeden van verhoogde kans op hypersensitiviteit dient het advies van een specialist ingewonnen te worden alvorens substitutie op te starten.”

Richtlijn

Screening

1. Screenen naar hypovitaminose D in de algemene populatie is niet zinvol. (GRADE C, III)

Achtergrond: Er zijn weinig wetenschappelijk onderbouwde studies die de voor- en nadelen van screening afwegen. Ook is er geen consensus over de drempelwaarde van deficiëntie waardoor screening minder zinvol is. Gezien de hoge maatschappelijke kost van deze diagnostische test wordt dit niet aangeraden voor de algemene populatie. Landen zoals Frankrijk en Canada zijn zelfs al zover gegaan om dit enkel terug te betalen bij hoog risicopatiënten. (20)

Wie substitueren?

2.1. Kind en Gezin beveelt een dagelijkse toediening van 400 IU vitamine D aan voor kinderen tot en met 6 jaar. (GRADE B, III)

Achtergrond: Bij kinderen is het van essentieel belang dat er een voldoende hoge vitamine D concentratie in het bloed aanwezig is, dit ter preventie van nutritionele rachitis. Nutritionele rachitis is een aandoening waarbij het tekort aan vitamine D en/of calcium lijdt tot een stoornis in de mineralisatie van de matrix van de groeischijf. (21) Er zijn verschillende aanbevelingen te vinden over de dosering van vitamine D en de duur van substitutie. Een dagelijkse dosis van 400 IU vitamine D is voldoende hoog om rachitis te voorkomen alsook de dosis vitamine D in het bloed te verhogen tot minstens 20 ng/ml. (22) De duur van substitutie is echter nog een onderwerp ter discussie en werd door middel van consensus bepaald door Kind en Gezin. (23)

2.2. In de risicopopulatie, zoals beschreven in kader 1, dient éénmalig een vitamine D analyse te gebeuren waarna al dan niet substitutie opgestart wordt. Bij elke bijkomende risicofactor wordt een herevaluatie aangeraden. (GRADE C, III).

Achtergrond: Er zijn geen gerandomiseerde studies rond het systematisch substitueren bij risicopopulaties, ook hier betreft het een consensus van verschillende internationale richtlijnen. (3,5)

Pathologieën met risicopopulaties voor hypovitaminose D	
- Botaandoeningen	osteoporose, rachitis, osteomalacie, voorgeschiedenis van laag-energetische fracturen
- Stoornissen van calcium- en fosfaatmetabolisme	
- Medicatie	corticosteroïden, ketoconazole, antiretroviraal, anti-epileptica
- Malabsorptiesyndromen	coeliakie, colitis ulcerosa, ziekte van Crohn
- Mucoviscidose	
- Leveraandoeningen	cirrose, cholestase, post-transplant, leverfalen, non-alcoholic fatty liver disease
- Nieraandoeningen	nierfalen, post-transplant, nierstenen, chronische nierinsufficiëntie
- Diabetes mellitus	
- Endocriene aandoeningen	schildklierstoornissen, bijnierstoornissen, anorexia nervosa, groeihormoondeficiëntie
- Ontwikkelingsstoornissen	
- Neurologische aandoeningen	cerebral palsy, autisme, chronische immobilisatie, multipele sclerose, epilepsie, myopathieën, musculaire distrofieën
- Allergische aandoeningen	astma, atopie
- Auto-immuunziekten	reumatoïde artritis, psoriasis
- Immuundeficiënties	
- Neoplastische aandoeningen	
- Cardiovasculaire ziekten	hypertensie, ischemie, hypercholesterolemie
- Metabool syndroom	

Kader 1: Pathologieën met risicopopulaties voor hypovitaminose D

2.3. Bij patiënten met een mogelijks verhoogd risico op hypovitaminose D, zoals patiënten met een donkere huidskleur, patiënten met weinig zonexpositie en zwangere vrouwen, kan substitutie opgestart worden. Dit al dan niet na screening. (GRADE C, III)

Achtergrond: . Een aantal studies tonen aan dat patiënten met een donkere huidskleur nood hebben aan hogere vitamine D substitutie, maar dit valt moeilijk te concretiseren door de beperkte beschikbare data. (1,15) In het geval van vitamine D supplementatie tijdens zwangerschap is momenteel nog geen eenduidigheid rond de mogelijks positieve effecten voor zowel moeder als kind. (17)

2.4 Hogere leeftijd op zich is geen reden voor vitamine D substitutie, dus bij ouderen zonder bijkomende risicofactoren is vitamine D substitutie niet zinvol. (GRADE A, III)

Achtergrond: Recente studies tonen aan dat er bij ouderen zonder bijkomende risicofactoren geen bewezen voordeel is voor het gebruik van vitamine D supplementen. Het betreft hier toediening van enkel vitamine D supplementen zonder calcium supplementen. Er werd geen verminderd risico op fracturen vastgesteld en er is geen bewezen effect op botdensiteit. (24–26)

Substitutie

3.1. De aanbevolen dosis van substitutie voor de behandeling van deficiëntie is het equivalent van 600-1000 IU per dag voor kinderen tot 12 maanden, 800-2000 IU per dag voor kinderen tot 12 jaar en 800-2000 IU per dag voor iedereen ouder dan 12 jaar. De dosis dient aangepast te worden aan de mate van deficiëntie, lichaamsgewicht, voedingsgewoonten en huidskleur. (GRADE A, III)

Achtergrond: Deze aanbevolen dosissen zijn gebaseerd op de richtlijnen verkregen uit de 'Endocrine Clinical Society practice guideline', recente aanbevelingen van de 'Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes' en de consensus van onze eigen experten. De hierboven beschreven richtlijnen zijn tevens op consensus gebaseerd. Er is weinig gerandomiseerd onderzoek dat aantoont hoeveel de correcte dosis voor substitutie bij deficiëntie moet bedragen. (3,5,27,28)

3.2. Er is geen biochemisch noch klinisch significant verschil tussen maandelijkse, wekelijkse en dagelijkse toediening van vitamine D. Deze beslissing dient in overleg met patiënt te gebeuren op basis van therapietrouw en kostprijs. (GRADE C, I)

Achtergrond: Een aantal gerandomiseerde studies tonen aan dat er geen verschil is in veiligheid en efficiëntie bij dagelijkse, wekelijkse of maandelijks toediening van vitamine D supplementen. (29,30)

Monitoring

4.1. De huisarts dient de kans op vitamine D hypersensitiviteit in te schatten op basis van de risicofactoren beschreven in kader 2. Bij vermoeden van verhoogde kans op hypersensitiviteit dient het advies van een specialist ingewonnen te worden alvorens substitutie op te starten (GRADE B, III)

Risicofactoren voor vitamine D hypersensitiviteit
Patiënten met: - Hypercalciëmie - Hypercalciurie - Nefrocalcinose, - Nefrolithiase - CYP24A1 mutatie - SLC34A1 mutatie - Persoonlijke voorgeschiedenis van hypersensitiviteit - Familiale voorgeschiedenis van hypersensitiviteit

Kader 2: Risicofactoren voor vitamine D hypersensitiviteit

Achtergrond: De kans op toxiciteit en hypersensitiviteit is zeer klein gebleken, tenzij bij de patiënten zoals hierboven beschreven. Bij toxiciteit zien we vooral hypercalciurie, hypercalciëmie en negatieve effecten op de nieren. Echter is het rechtstreekse verband nog niet helemaal aangetoond. Dagelijkse dosissen tot 10000 IU zijn veilig gebleken. (5)

4.2. Bij alle andere patiënten is monitoring niet noodzakelijk. Indien een herevaluatie toch gewenst is, kan dit ten vroegste na 3 maanden. (GRADE B, II)

Achtergrond: Het halfleven van 25 (OH) vitamine D bedraagt 15-20 dagen. Na de start van supplementatie wordt het plateau pas bereikt na 3 maanden waardoor een nieuwe analyse op kortere termijn geen zin heeft. (15)

Zonlicht

5. Het is aanbevolen om in de maanden april tot september dagelijks 15 minuten met de armen en hoofd ontbloot in de zon te komen. (GRADE B, II)

Achtergrond: Een belangrijke kanttekening die men hierbij moet maken is dat blootstelling aan Uv-straling de belangrijkste oorzakelijke factor is voor het ontstaan van huidkanker. De manier waarop UV een rol speelt in het ontwikkelen van huidkanker is complex en individueel verschillend. Het is namelijk afhankelijk van het huidtype, het moment van de dag waarop men in de zon komt en de breedtegraad van de regio. Wel is geweten dat herhaalde blootstelling aan zon en zonnebrand een verhoogde incidentie van huidkanker geeft. Wanneer de zonexpositie beperkt wordt in tijd en frequentie is er echter geen verhoogd risico op huidkankers aangetoond. 15 minuten dagelijkse zonexpositie geeft al een voldoende hoge dosis vitamine D, maar bij gebruik van zonnecrème of de aanwezigheid van wolken dient dit minstens 30 minuten te zijn. Oudere leeftijd en een donkere huid geven ook minder productie van vitamine D waardoor de expositie verlengd dient te worden. Bij mensen met een gevoeliger huidtype (type 1) kan beperkte blootstelling leiden tot zonnebrand, hier wordt aangeraden om periodiek en met voldoende bescherming in de zon te komen. Van oktober tot maart zijn er onvoldoende Uv-stralen om efficiënt vitamine D aan te maken. (31,32)

Voeding

6. Om op natuurlijke wijze vitamine D op te nemen, dient een gebalanceerd dieet de voedingsmiddelen uit kader 3 te bevatten. Desondanks is dit onvoldoende om aan de nodige dagelijkse hoeveelheid te komen. (GRADE B, II)

Voedingsmiddelen met een hoog vitamine D gehalte
- Verse vis (paling, zalm, haring, makreel, kabeljauw) - Vis uit blik (tonijn, sardienen) - Champignons - Eierdooiers - Kaas - Melk (borstvoeding, koemelk en zuigelingenvoeding)

Kader 3: Voedingsmiddelen met een hoog vitamine D gehalte

Achtergrond: De hoeveelheid vitamine D die men uit de natuurlijke voeding kan bekomen is erg beperkt en de concentratie ervan in de voedingstoffen is zeer variabel, gezien het wordt beïnvloed door verschillende omgevingsfactoren. Enkele voorbeelden:

- De potentieel grootste bronnen van vitamine D in de voeding zijn wilde champignons: 15 gram wilde champignons kan tot 1500 IU vitamine D bevatten. Commercieel gekweekte champignons bevatten veel lagere concentraties aan vitamine D omdat ze veel minder blootgesteld zijn aan UV licht.
- Wilde zalm kan tot 1000 IU vitamine D per 15 gram bevatten. Maar de hoeveelheid vitamine D kan al variëren tussen verschillende soorten wilde zalm en gekweekte zalm bevat veel minder. De concentratie vitamine D is moeilijk te beïnvloeden via het dieet van de zalm.

Er zijn al een groot aantal commerciële voedingsbronnen van met vitamine D versterkte voeding op de markt. Bekendste hieronder zijn kunstmatige zuigelingenvoeding, ontbijtgranen en yoghurt. Hoewel deze in theorie voldoende vitamine D bevatten bij dagelijkse consumptie, is het nog onduidelijk wat de invloed hiervan is op de effectieve vitamine D concentratie in het lichaam. (3,5,33)

Discussie

Deze richtlijn is bedoeld voor gebruik door Belgische huisartsen, gezien vitamine D streekgebonden is, waardoor niet alle conclusies wereldwijd door te trekken zijn. Er zijn een aantal discrete verschillen tussen deze richtlijn en de gekende internationale richtlijnen. In de internationale richtlijnen stelt men voor om substitutie op te starten bij de risicopopulatie, zonder vooraf een vitamine D bepaling uit te voeren. Onze experten hadden een duidelijke voorkeur om een éénmalige bepaling van vitamine D te doen alvorens substitutie op te starten. Ook zouden onze experten sneller substitutie bij ouderen opstarten dan internationaal wordt aangeraden. Gezien het belang van de breedtegraad in zonlichtexpositie dienen individuele richtlijnen voor verschillende geografische locaties zich aan. Het onderzoek hiernaar ontbreekt nog. Daarbovenop komt ook nog dat er geen duidelijke definitie van vitamine D deficiëntie bestaat en is er een gebrek aan consensus over de normaalwaarde van vitamine D. In sommige laboratoria wordt een ondergrens van 20 ng/L gehanteerd terwijl anderen 30 ng/L als ondergrens beschouwen.

Beperkingen van het onderzoek

De grootste beperking van dit onderzoek was het gebrek aan literatuur over het onderwerp. De weinige richtlijnen die er zijn, bestaan voornamelijk uit op consensus gebaseerde conclusies. Er zijn amper gerandomiseerde studies, reviews of meta-analyses beschikbaar. Hoewel de Delphi-procedure een bewezen en betrouwbare manier is om een richtlijn op te stellen, heeft deze zeker wel zijn limitaties. Te beginnen bij de samenstelling van het expertenpanel: 29 van de meer dan 60 aangeschreven experten hebben uiteindelijk meegewerkt aan de richtlijn, met binnen verscheidene disciplines slechts één deelnemer (bvb. 1 pediater, 1 dermatoloog). Hierdoor is het niet uitgesloten dat de uiteindelijke uitkomst gekleurd is door de visie van deze gemotiveerde medewerkers. Een andere belangrijke beperking is het gebrek aan een consensusvergadering door conflicterende agenda's van de medewerkers. Dit heeft als gevolg dat bepaalde discussiepunten moeilijker konden uitgeklaard of verduidelijkt worden. Het gemiste voordeel hieraan was dat het onmogelijk was om na te gaan of bepaalde stellingen mogelijks verkeerd geïnterpreteerd of geformuleerd waren. Dit werd duidelijk bij de twee stellingen die uiteindelijk niet meer beoordeeld konden worden (stelling 2.4. en stelling 4.1.), indien deze besproken waren op de vergadering had dit vermeden kunnen worden.

Ondanks deze beperkingen is er een concreet antwoord geformuleerd op de zes klinische vragen van waaruit de studie vertrokken is.

Implementatie

De volgende stap in dit proces is een verspreiding naar de Belgische huisartsen via vakliteratuur. Een belangrijke kanttekening hierbij is dat het onderzoek naar vitamine D jaar na jaar enorm uitbreidt waardoor herziening van de richtlijn zich waarschijnlijk al binnen een aantal jaren zal aandienen.

Conclusie

Deze richtlijn over vitamine D bevat 11 stellingen waarmee de huisarts aan de slag kan in de dagelijkse praktijk. De studie biedt een eerste antwoord op 6 klinische vragen over dit controversieel thema. Verder onderzoek en discussie rond dit thema blijft noodzakelijk.

Bronnen

1. Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. Paediatr Child Health (Oxford). 2007;12(7):583–9.

2. Lips P, Van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25(4):585–91.

3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911–30.

4. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S. Comparison of vitamin D2and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: A systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012;95(6):1357–64.

5. Rusinska A, Płudowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokół D, et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland-Recommendations of the Polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist c. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9(MAY).

6. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: A systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(1):76–89.

7. Allan GM, Cranston L, Lindblad A, McCormack J, Kolber MR, Garrison S, et al. Vitamin D: A Narrative Review Examining the Evidence for Ten Beliefs. J Gen Intern Med. 2016;31(7):780–91.

8. Humphrey-Murto S, Varpio L, Wood TJ, Gonsalves C, Ufholz LA, Mascioli K, et al. The Use of the Delphi and Other Consensus Group Methods in Medical Education Research: A Review. Acad Med. 2017;92(10):1491–8.

9. Eubank BH, Mohtadi NG, Lafave MR, Wiley JP, Bois AJ, Boorman RS, et al. Using the modified Delphi method to establish clinical consensus for the diagnosis and treatment of patients with rotator cuff pathology. BMC Med Res Methodol. 2016;16(1):1–15.

10. Campbell SM, Braspenning J, Hutchinson A, Marshall M. Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care. Qual Saf Health Care. 2002;11(4):358–64.

11. Sibony O, Boulkedid R, Alberti C, Loustau M, Abdoul H. Using and Reporting the Delphi Method for Selecting Healthcare Quality Indicators: A Systematic Review. PLoS One. 2011;6(6):e20476.

12. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. J Clin Epidemiol. 2010;63(12):1308–11.

13. USPSTF. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2013;158(9):691–6.

14. USPSTF. Screening for Vitamin D Deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2015;162(2):133–40.

15. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD. Vitamin D in adult health and disease: A review and guideline statement from Osteoporosis Canada (summary). Cmaj. 2010;182(12):1315–9.

16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911–30.

17. World Health Organization. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. World Heal Organ. 2012;24.

18. RIZIV. Het rationeel gebruik van calcium en vitamine D. Brussel. 2015;

19. National Institute for Health and Care Excellence. Vitamin D: supplement use in specific population

groups. 2014;(November 2014):1–54.

20. Rockwell M, Kraak V, Hulver M, Epling J. Clinical management of low vitamin D: A scoping review of physicians' practices. Nutrients. 2018;10(4):1–16.

21. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Resumo das características do medicamento - kalydeco 150 mg. 2016;101(February):394–415.

22. Mutlu GY, Kusdal Y, Ozsu E, Cizmecioglu FM, Hatun S. Prevention of Vitamin D deficiency in infancy: daily 400 IU vitamin D is sufficient. Int J Pediatr Endocrinol. 2011;2011(1):2–5.

23. De Ronne N, De Schepper J. Vitamine D suppletie bij de zuigeling en het jonge kind: Aanbevelingen kind en gezin en voedingscel vlaamse vereniging voor kindergeneeskunde. Farm Tijdschr voor Belgie. 2013;(3):12–21.

24. Avenell A, Jcs M, Connell OD. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2014;(4).

25. Review C. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling older adults: Recommendation statement. Am Fam Physician. 2018;98(4):252D–252G.

26. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: A trial sequential meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(4):307–20.

27. Gordon CM, Williams ALB, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(7):2716–21.

28. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(4):1153–8.

29. De Niet S, Coffiner M, Da Silva S, Jandrain B, Souberbielle JC, Cavalier E. A randomized study to compare a monthly to a daily administration of vitamin D3 supplementation. Nutrients. 2018;10(6):1–9.

30. Takács I, Tóth BE, Szekeres L, Szabó B, Bakos B, Lakatos P. Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D3. Endocrine. 2017;55(1):60–5.

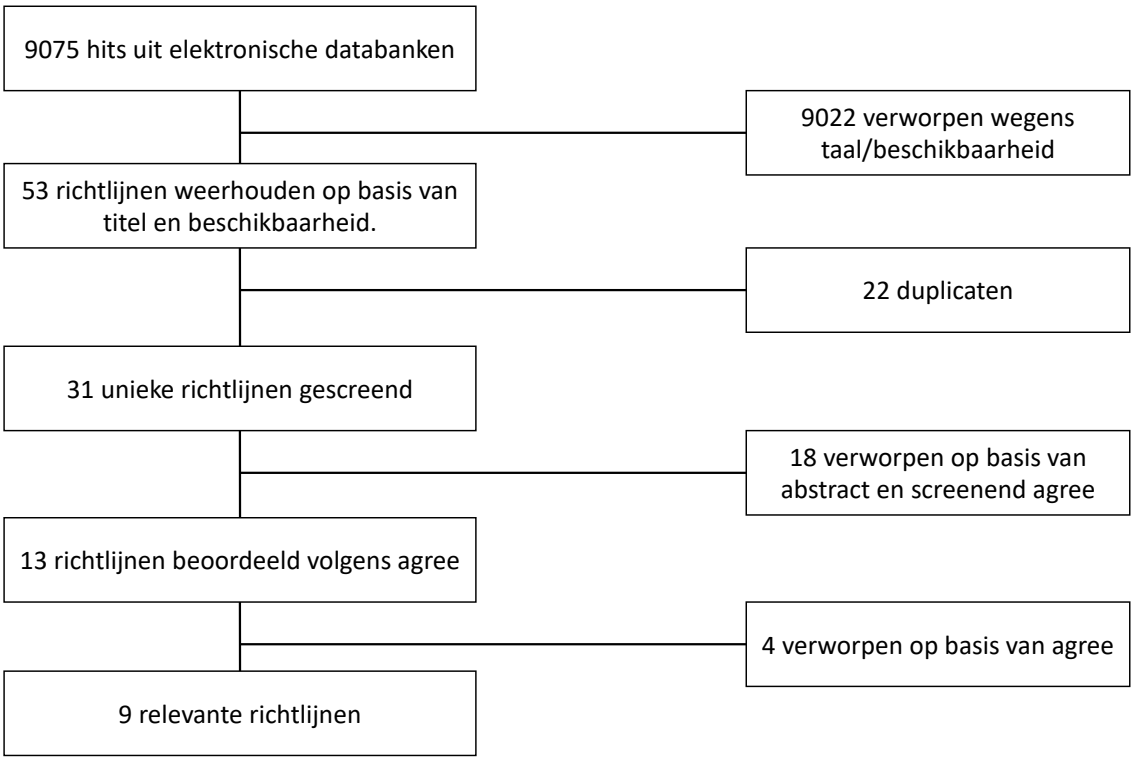
31. Greinert R, de Vries E, Erdmann F, Espina C, Auvinen A, Kesminiene A, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Ultraviolet radiation and cancer. Cancer Epidemiol. 2015;39:S75–83.

32. Ombra MN, Paliogiannis P, Doneddu V, Sini MC, Colombino M, Rozzo C, et al. Vitamin D status and risk for malignant cutaneous melanoma: Recent advances. Eur J Cancer Prev. 2017;26(6):532–41.

33. Liu J. Vitamin D content of food and its contribution to vitamin D status: A brief overview and Australian focus. Photochem Photobiol Sci. 2012;11(12):1802–7.

Bijlagen

Bijlage 1: Zoekstrategie van de gebruikte richtlijnen



Bijlage 1: Zoekstrategie van de gebruikte richtlijnen.

Bijlage 2: Tabel 1

Stelling	
1. Screenen naar hypovitaminose D in de algemene populatie is niet zinvol.	Finale versie
2.1. Kind en Gezin beveelt een dagelijkse toediening van 400 IU vitamine D aan voor kinderen tot en met 6 jaar.	Finale versie
2.2. De risicopopulatie zoals beschreven in kader 1 dient een supplement met dagelijks equivalent van 600 IU vitamine D te krijgen, zelfs indien er geen deficiëntie is aangetoond.	Discussie
2.3. Bij patiënten met een mogelijks verhoogd risico op hypovitaminose D, zoals patiënten met een donkere huidskleur, patiënten met weinig zonexpositie en zwangere vrouwen, kan substitutie opgestart worden. Dit al dan niet na screening.	Finale versie
2.4. Bij ouderen zonder bijkomende risicofactoren is vitamine D substitutie niet zinvol.	Discussie
3.1. De aanbevolen dosis van substitutie voor de behandeling van deficiëntie is het equivalent van 2000 IU per dag voor kinderen tot 12 maanden, 3000-6000 IU per dag voor kinderen tot 12 jaar en 6000 IU per dag voor iedereen ouder dan 12 jaar.	Discussie
3.1. Maandelijkse substitutie heeft de voorkeur.	Discussie
4.1.Na opstart van supplementatie is geen monitoring van de vitamine D status nodig, tenzij bij patiënten geïdentificeerd met verhoogd risico op vitamine D hypersensitiviteit (patiënten met hypercalciëmie, hypercalciurie, nefrocalcinose, nefrolithiase, CYP24A1 mutatie, SLC34A1 mutatie, persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van hypersensitiviteit).	Discussie
4.2.De hierboven beschreven patiënten dienen ten vroegste na drie maanden een nieuwe analyse te krijgen.	Aanvaard doch herschreven
5. Het is aanbevolen om in de maanden april tot september dagelijks 15 minuten met de armen en hoofd ontbloot en zonder zonnebescherming in de zon te komen.	Finale versie
6. Om op natuurlijke wijze vitamine D op te nemen, dient een gebalanceerd dieet de voedingsmiddelen uit kader 2 te bevatten. Desondanks is dit onvoldoende om aan de nodige dagelijkse hoeveelheid te komen.	Finale versie

Tabel 1: Resultaten van ronde 1

Bijlage 3: Tabel 2

Stelling	Beoordeling
2.2. In de risicopopulatie, zoals beschreven in kader 1, dient éénmalig een vitamine D analyse te gebeuren waarna al dan niet substitutie opgestart wordt. Bij elke bijkomende risicofactor wordt een herevaluatie aangeraden.	Finale versie
2.4. Bij ouderen zonder bijkomende risicofactoren is vitamine D substitutie niet zinvol.	Discussie
3.1. De aanbevolen dosis van substitutie voor de behandeling van deficiëntie is het equivalent van 600-1000 IU per dag voor kinderen tot 12 maanden, 800-2000 IU per dag voor kinderen tot 12 jaar en 800-2000 IU per dag voor iedereen ouder dan 12 jaar. Dosis dient aangepast te worden aan de mate van deficiëntie, lichaamsgewicht, voedingsgewoonten en huidskleur.	Finale versie
3.2. Er is geen biochemisch noch klinisch significant verschil tussen maandelijkse, wekelijkse en dagelijkse toediening van vitamine D. Deze beslissing dient in overleg met patiënt te gebeuren obv. compliance en kostprijs.	Finale versie
4.1. Alvorens vitamine D substitutie op te starten moeten patiënten gescreend worden op verhoogd risico voor vitamine D hypersensitiviteit (patiënten met hypercalciëmie, hypercalciurie, nefrocalcinose, nefrolithiase, CYP24A1 mutatie, SLC34A1 mutatie, persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van hypersensitiviteit). Indien dit het geval is, dient er verwezen te worden naar een specialist.	Discussie
4.2. Bij alle andere patiënten is monitoring niet noodzakelijk. Indien een herevaluatie toch gewenst is, kan dit ten vroegste na 3 maanden.	Finale versie

Tabel 2: Resultaten van ronde 2

Bijlage 4: Protocol Ethische Commissie

Vragen en antwoorden

Vragen	Antwoorden
De masterproef bestaat uitsluitend uit een literatuurstudie.	nee
De masterproef bestaat uit in vitro laboratorium onderzoek gebruikmakend van afgeleide commerciële cellijnen zoals onder meer HeLa en HEK-cellijnen.	nee
In de masterproef gebeuren experimenten met proefdieren en/of daarvoor specifiek afgenomen dierlijk materiaal.	nee
De masterproef betreft onderzoek met levende personen (patiënten, gezonde vrijwilligers...).	nee
De masterproef betreft onderzoek met menselijk materiaal (lichaamsmateriaal, cadavers...).	nee
De masterproef maakt gebruikt van of verzamelt anonieme, gecodeerde of (in)direct identificerende data met betrekking tot personen.	nee
Confirmatie stap	ja

Vitamine D in de huisartsenpraktijk

Communicatie geschiedenis

De verstrekte informatie toont aan dat voor het onderzoek in het kader van de masterproef geen beroep wordt gedaan op patiënten als proefpersoon en dat er geen gebruik wordt gemaakt van menselijk lichaamsmateriaal of persoonsgegevens.

Dit type onderzoek vereist geen goedkeuring van een gemachtigde commissie voor medische ethiek. Wel dient u zich te verzekeren dat de privacy van de proefpersonen wordt gerespecteerd.

Onder voorbehoud van de volledigheid en correctheid van de door u verstrekte gegevens, krijgt u hierbij het akkoord om het onderzoek in het kader van de masterproef te starten. Deze mail dient als bewijs van goedkeuring mocht u uw onderzoek wensen te publiceren.

Wij willen u erop attent maken dat u zelf verantwoordelijk blijft voor uw onderzoek. Bovendien doet elke wijziging aan de door u verstrekte gegevens omtrent de onderzoeksopzet deze goedkeuring vervallen. U dient in dat geval een amendement te maken aan uw huidig dossier.

Details met de antwoorden van de vragenlijst zijn hier raadpleegbaar.

Dossiernr.	MP005824
Stage	Masterproef I HAIO
Faculteit/opleiding	Faculteit Geneeskunde - Master in de huisartsgeneeskunde
Studiefase	eerste fase
Academiejaar	2017-2018
Opmerkingen / praktische informatie	
Promotor	Professor Cathy Mathei (u0009104)
Extra groepsleden	**Farah Aerden** farah.aerden@student.kuleuven.be s0217603
	Emily Boone emily.boone@student.kuleuven.be s0217030