Abstract

Sinds enige jaren is er een toegenomen interesse in vitamine D en de effecten hiervan. Vitamine D is een vet oplosbare vitamine met een belangrijke rol in het botmetabolisme en lijkt succesvol te kunnen worden gelinkt aan een brede waaier van pathologische beelden. Het doel van dit onderzoek is om voor de huisarts in België een hulpmiddel te creëren rond screening, diagnose en behandeling van vitamine D deficiëntie. Daarom worden er drie onderzoeksvragen gesteld om verder inzicht te verwerven: Wie moet gescreend worden? Wie moet behandeld worden? Hoe moet er behandeld worden? Huidige bewijzen en expertenmeningen geven aan dat een bloedserumwaarde van 30 ng/ml 25(OH)D gewenst is. De resultaten geven aan dat er geen screening dient te gebeuren op populatieniveau, maar eerder onder risicogroepen en dit om een baseline concentratie te bepalen voor aanvang van de behandeling. Er is een consensus om de eerste drie levensjaren zeker voldoende vitamine D te voorzien, nadien is het vooral belangrijk om deficiëntie te voorkomen door een voldoende hoge dagelijkse inname. Bij risicogroepen moet bij deficiëntie worden gesubstitueerd met vitamine D2 of D3 per os. Een dagelijkse dosis van 200 IU vitamine D is vereist voor gezonde volwassenen. Voor ouderen is 400 IU per dag nodig, dit kan uit zonlicht en een beperkt aantal voedingsmiddelen gehaald worden. Bij vitamine D deficiënte patiënten tussen 1 en 18 jaar dient er gesupplementeerd te worden met 2000 IU D2 of D3 per dag met daarna een onderhoudsbehandeling van 800-1000 IU per dag. Voor volwassenen is dit 6000 IU per dag met een onderhoudsbehandeling van 1500-2000 IU per dag.

Inhoudsopgave

1 PROBLEEMBESCHRIJVING 1
1.1 Inleiding 1
1.2 Achtergrond 1
1.3 Doelstelling 2
2 METHODOLOGIE 3
2.1 Methodologie 3
2.1.1 Voorbereidingsfase 3
2.1.2 Adaptatiefase 4
2.2 Specifieke onderzoeksvragen 4
2.3 Zoekstrategie 5
2.3.1 Richtlijnen 5
2.3.2 Update of evidence 7
3 RESULTATEN 8
3.1 Richtlijnen 8
3.2 Update of evidence 11
4 DISCUSSIE 14
5 VOORLOPIGE AANBEVELINGEN 17
6 REFERENTIELIJST 18
7 DANKWOORD 20
8 BIJLAGEN 21

1 PROBLEEMBESCHRIJVING

1.1 Inleiding

Preventieve gezondheidszorg wordt steeds belangrijker in de huidige medische wereld. Er is een sterke drang om iedere factor die preventief een positieve rol kan spelen te onderzoeken. Vitamine D heeft zo het voorbije decennium toenemende aandacht gekregen en deze vitamine wordt steeds meer aanvaard als zijnde belangrijk voor een optimale gezondheid (1). Zo is reeds aangetoond dat vitamine D deficiëntie onder andere een rol speelt bij rachitis en osteoporose (2). Het nut van vitamine D zou wel eens groter kunnen zijn dan verwacht, zodat er meer en meer onderzoek wordt gedaan naar de rol van vitamine D deficiëntie bij verschillende andere aandoeningen. Zo wordt bijvoorbeeld een verband gesuggereerd tussen vitamine D deficiëntie en bot- en spierpijnen (3). Verder heeft men onderzocht welke rol vitamine D zou kunnen spelen in het kader van cardiovasculaire aandoeningen (4). Maar zelfs hier houdt het niet op, recente onderzoeken zijn gericht op het aantonen van het verband tussen een te laag vitamine D gehalte en obesitas, diabetes, fibromyalgie, depressie en nog een hele reeks aandoeningen (4). Verdere onderzoeken moeten nog aantonen in welke mate vitamine D deficiëntie een invloed heeft op de bovengenoemde aandoeningen.

1.2 Achtergrond

Volgens de beschikbare literatuur speelt vitamine D een belangrijke rol in verschillende stofwisselingsprocessen in het lichaam. Dit wordt bevestigd door het feit dat veel weefsels en cellen in het lichaam een vitamine D receptor (VDR) bezitten. Er worden op dit moment 38 menselijke weefsels en organen beschreven met een VDR, zoals onder andere hersenen, borst, colon en prostaat (5). Enerzijds kan men vitamine D2 (ergocalciferol) via de voeding of als supplement opnemen. Via de voeding is het effect echter zeer beperkt omdat natuurlijk vitamine D slechts in kleine hoeveelheden aanwezig is (Bijlage 1). Anderzijds speelt blootstelling aan voldoende zonlicht een belangrijke rol in het vitamine D metabolisme. Onder invloed van zonlicht (UVB) wordt namelijk 7-dehydrocholesterol in de huid omgezet in previtamine D3, hetgeen snel verder wordt omgezet in vitamine D3 (cholecalciferol). Nadien wordt vitamine D3 door de lever omgezet in 25(OH)D waarna het in de nieren door 1-alpha-hydroxylase wordt omgezet in $1,25(OH)_2D$, gekend als calcitriol. Dit is

de actieve vorm van vitamine D die verder een rol speelt in het calcium- en fosfaatmetabolisme via PTH (2;6;7). (figuur in bijlage 2)

Er bestaan geen strikte richtlijnen rond de bepaling van vitamine D deficiëntie dan wel insufficiëntie. Men heeft echter wel een consensus bereikt die men intussen op grote schaal hanteert. In recente literatuur worden deze aangenomen grenswaarden evenwel vaak in vraag gesteld (8). Er wordt voorlopig door meerdere auteurs aangenomen dat er sprake is van deficiëntie bij een concentratie in het serum van 25(OH)D lager dan 20 ng/ml, bij een concentratie tussen de 21-29 ng/ml is er sprake van insufficiëntie, vanaf 30 ng/ml en hoger spreekt men van sufficiëntie (2). Rekening houdend met deze consensusrichtlijnen bekomt men wisselende prevalentiecijfers. Zo is er sprake van deficiëntie bij 20-100% van de oudere mensen in Canada, de Verenigde Staten (9) en Europa. Er is bovendien een verschil tussen immigranten en lokale bevolking waarbij de prevalentiecijfers van vitamine D deficiëntie bij een bepaalde groep immigranten kunnen oplopen tot 81.3% (10). De cijfers zijn dus afhankelijk van onder andere leeftijd, geslacht, huidskleur, seizoen en klimaat van de regio (2).

Vitamine D brengt door de toegenomen interesse ook een hoop vragen met zich mee. Dit vooral met betrekking tot diagnose en behandeling. Een eerste vraag die gesteld kan worden is onder andere wie er gescreend moet worden en wie er moet screenen. Is het nuttig om bij elk standaard bloedonderzoek 25(OH)D te bepalen of is dit voorbehouden voor risicocategorieën? Is screening nuttig? Vervolgens rijzen er een aantal vragen met betrekking tot de behandeling. Zijn niet-medicamenteuze maatregelen een optie? Indien er medicatie gegeven wordt, hoeveel en gedurende welke periode? Het is alleszins zeker dat er op dit vlak nog veel onduidelijkheid heerst en dat er toch behoefte is aan éénduidige richtlijnen.

1.3 Doelstelling

Het doel van deze masterproef is om op basis van een degelijke wetenschappelijke onderbouwing een fundering te leggen voor richtlijnen rond vitamine D in de Belgische huisartsenpraktijk. Dit wordt gedaan met behulp van de ADAPTE-guideline, namelijk door de bestaande clinical guidelines over vitamine D deficiëntie op te zoeken, te beoordelen en indien nodig te updaten (11). Vervolgens worden de richtlijnen onderworpen aan een kritische analyse om zo tot een voorlopige aanbeveling te komen die in de toekomst een basis kan vormen voor een Belgische richtlijn rond vitamine D deficiëntie. De focus van de masterproef zal gericht zijn op screening en behandeling van vitamine D

deficiëntie. Er wordt enerzijds gekeken naar wie er behandeld moet worden, anderzijds hoe de behandeling moet gebeuren. Alle onderzoeksvragen worden bekeken in de context van de Belgische huisartsenpraktijk. Hiermee wordt ook rekening gehouden bij het weerhouden van bestaande onderzoeken en richtlijnen. Er zijn namelijk variaties tussen verschillende klimaatzones en bevolkingsgroepen.

2 METHODOLOGIE

2.1 Methodologie

Een antwoord op de bovengenoemde vragen werd gezocht via de ADAPTE-methode (11). Via deze methode wordt getracht om op systematische wijze vanuit bestaande richtlijnen een aangepaste richtlijn voor de Belgische praktijk uit te werken. De ADAPTE-methode bestaat uit drie fasen, namelijk:

Fase 1 – Voorbereidingsfase

Fase 2 - Adaptatiefase

Fase 3 – Finalisatiefase

In deze masterproef werd vooral aandacht besteed aan zowel de voorbereidingsfase als een groot deel van de adaptatiefase.

2.1.1 Voorbereidingsfase

Fase 1 werd uitgevoerd samen met andere onderzoeksteams rond het thema van vitamine D deficiëntie. Er werden twee brainstormsessies gehouden over dit onderwerp en de verschillende onderzoeksgebieden werden afgelijnd. Zo werd het onderwerp van de richtlijn geselecteerd, nagekeken of een adaptatie tot richtlijn mogelijk was voor dit onderwerp, identificatie van de noodzakelijke competenties uitgevoerd en het studieprotocol uitgewerkt.

2.1.2 Adaptatiefase

Deze fase bevat het ontwikkelen van specifieke klinische vragen, het zoeken en screenen van de richtlijnen, assessment van de richtlijnen (kwaliteit, inhoud en toepasbaarheid), selectie van de aanbevelingen in de richtlijnen en de voorbereiding van een kladversie voor het rapport van de richtlijnen. Nadien zal bekeken worden hoe de verdere ontwikkeling van de richtlijn zal verlopen.

2.2 Specifieke onderzoeksvragen

Welke richtlijn kan geformuleerd worden rond screening en behandeling van vitamine D-deficiëntie?

De volgende vragen zullen behandeld worden in deze studie:

1) Wie moet er gescreend worden?
2) Wie moet behandeld worden?
3) Hoe moet er behandeld worden?

De uitwerking van de verschillende onderzoeksvragen gebeurt aan de hand van PIPOH's. Dit houdt in dat er per vraag wordt nagegaan om welke populatie het gaat, wat de interventie is, welke medische professionals hier mee in contact komen, welke de outcomes zijn en tot slot in welke healthcare setting dit hoort plaats te vinden. Aan de hand van deze schematische voorstelling werden volgende PIPOH's opgesteld:

WIE SCREENEN	
Population	Algemene patiëntenpopulatie in onze klimaatzone, met focus op subgroepen
Intervention	Beoordeling op basis van risicofactoren
Professionals	Artsen
Outcomes	Een laag vitamine D gehalte
Healthcare settings	Thuissetting, rusthuizen, eerste lijn, tweede lijn

WIE BEHANDELEN	
Population	Patiëntenpopulatie in onze klimaatzone
Intervention	Al dan niet substitueren met vitamine D
Professionals	Belgische huisarts
Outcomes	Vitamine D gehalte Negatieve gezondheidsuitkomsten
Healthcare settings	Thuissetting, rusthuizen, huisartsenpraktijk

HOE BEHANDELEN	
Population	Patiëntenpopulatie in onze klimaatzone
Intervention	Medicatie
Professionals	Belgische huisarts
Outcomes	Normale 25(OH)D levels, verbetering van de gezondheid
Healthcare settings	Thuissetting, rusthuizen, huisartsenpraktijk

2.3 Zoekstrategie

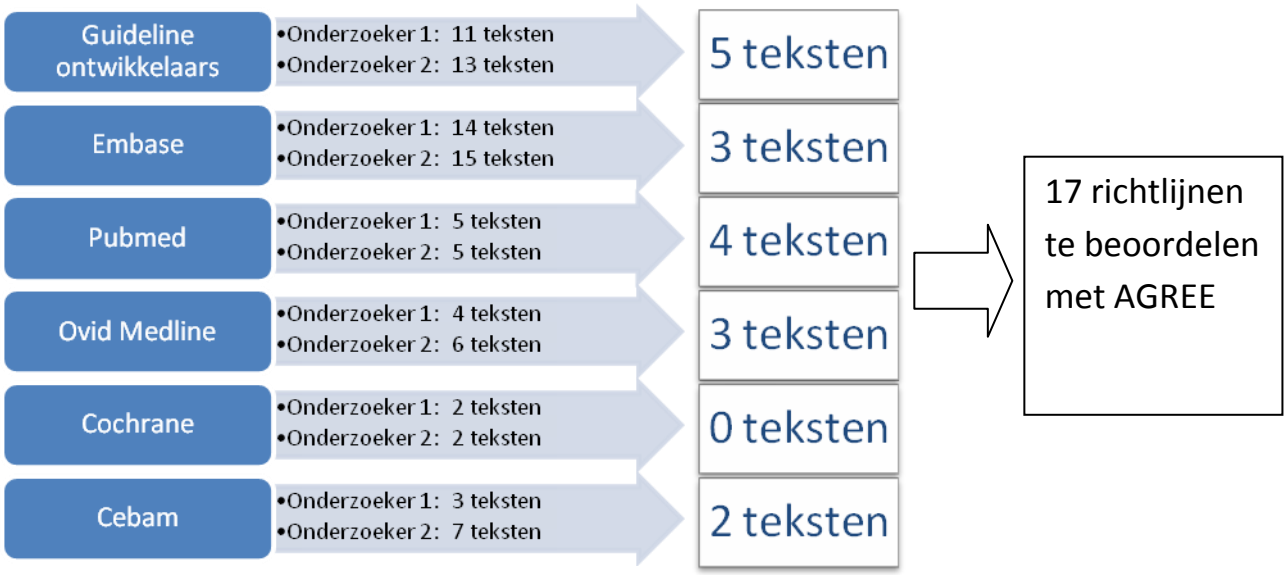
2.3.1 Richtlijnen

Voor het zoeken naar richtlijnen werd een systematische zoekopdracht uitgevoerd door beide onderzoekers. Er werd gezocht naar literatuur bij enkele gekende richtlijn-ontwikkelaars en bij enkele grote databases, namelijk Embase, Cebam, Cochrane, Ovid Medline en Pubmed. Een uitgebreide zoekstrategie per database kan men terugvinden in bijlage 3.

De gebruikte zoektermen op de verschillende databases waren ‘vitamin D’, ‘vitamin D deficiency’ en deze termen in combinatie met ‘guideline’. Indien mogelijk werd de zoekopdracht ook gelimiteerd tot enkel ‘guideline’ of ‘practice guideline’. Een eerste selectie werd gedaan op basis van de abstracts. Volgende exclusiecriteria werden hiervoor gebruikt:

- Te specifiek: vitamine D tekort bij specifieke aandoeningen zoals nierfalen, diabetes, enz.
- Te oud: enkel richtlijnen van de laatste 10 jaar
- Taal: enkel Engelse, Franse en Nederlandse teksten werden weerhouden
- Abstracts die niet van toepassing waren op de onderzoeksvragen
- Richtlijnen specifiek voor bepaalde gebieden met andere klimaten

Na deze selectie werden de resultaten van de twee onderzoekers langs elkaar gelegd en vergeleken. De duplicaten werden verwijderd. Studies die slechts door één van de twee onderzoekers werden weerhouden, werden opnieuw nagekeken en na overleg geïncludeerd of geëxcludeerd. Aansluitend werden de weerhouden teksten door beide onderzoekers integraal herlezen en werd aan de hand van eerder vastgelegde criteria gediscussieerd over welke teksten men zou weerhouden.



Tabel 1: Vereenvoudigde flowchart van de zoekopdracht

Na deze selectieprocedure werden er in totaal 17 richtlijnen weerhouden. Op deze richtlijnen werd vervolgens de Appraisal of Guidelines Research & Evaluation (AGREE II) screening tool toegepast (12). De AGREE screening tool wordt gebruikt om richtlijnen dusdanig te beoordelen zodat men de kwaliteit van de richtlijnen beter kan objectiveren. Beide onderzoekers vulden de AGREE onafhankelijk van elkaar in voor de 17 verschillende richtlijnen (Bijlage 4). Indien er bij de beoordeling van elk onderdeel meer dan 2 punten verschil was tussen de twee onderzoekers, werd naar een consensus gezocht. Vóór de screening werd duidelijk afgelijnd welke percentages nodig waren om de richtlijnen te includeren. Enkel de richtlijnen die in het totaal meer dan 60% scoorden en ook minimum 50% haalden op het onderdeel rigour of development werden weerhouden. Op deze manier bleven er uiteindelijk 3 richtlijnen over.

2.3.2 Update of evidence

Van de weerhouden richtlijnen waren de literatuurstudies beperkt tot 2011, daarom werd beslist een update of evidence uit te voeren door een aanvullende zoekopdracht. Er werd een gerichte zoekopdracht uitgevoerd naar meer recente literatuur specifiek met betrekking op screening, diagnose en behandeling van vitamine D deficiëntie. Voor deze literatuurstudie werd met de volgende Mesh-termen op pubmed gezocht: Vitamin D deficiency AND diagnosis OR treatment. Er werd enkel gekeken naar clinical trials en systematic reviews gepubliceerd vanaf 01/01/2011 tot en met 01/04/2013. Deze zoekactie leverde 358 resultaten op. De exclusiecriteria werden op voorhand afgesproken tussen beide onderzoekers. De weerhouden teksten werden beperkt tot het Engels, Nederlands en Frans. Te specifieke onderwerpen werden gemeden, en er werd gezocht naar updates over de onderzoeksvragen die werden gesteld. De screening van de abstracts leverde 21 teksten op bij onderzoeker 1 en 28 bij onderzoeker 2. Na overleg werden 20 teksten weerhouden. De inhoud van deze teksten werd gebruikt als aanvulling bij de resultaten van de richtlijnen. (Bijlage 6)

3 RESULTATEN

3.1 Richtlijnen

Na scoring met het AGREE instrument werden volgende drie richtlijnen weerhouden:

- University of Texas at Austin, School of Nursing, Family Nurse Practitioner Program. Recommendations for the diagnosis and management of vitamin D deficiency in adults. Austin (TX): University of Texas at Austin, School of Nursing; 2009 May. 16 p. (13)
- M.F. Holick, etc; Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab, July 2011, 96(7):1911–1930 (2)
- FCN Report (2012), Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population, November 2011, 95p. (14)

De aanbevelingen betreffende de PIPOH's werden naast elkaar gelegd en vergeleken in een tabel (Bijlage 5). Er werd een score toegekend op basis van de geselecteerde richtlijnen en volgens het GRADE-systeem. De graden van aanbeveling bestaan uit een sterke aanbeveling, aangeduid met nummer 1, en een zwakke aanbeveling, aangeduid met nummer 2. De kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs wordt weergegeven met letters. A staat voor hoge kwaliteit, B voor matige kwaliteit, C voor lage kwaliteit en D voor zeer lage kwaliteit.

Screening

De drie richtlijnen stellen vast dat populatiescreening niet aangewezen is. Er wordt aangeraden om enkel te screenen bij patiënten met een verhoogd risico, of bij patiënten met een persoonlijke of medische voorgeschiedenis die het risico zou verhogen. Voor enkele specifieke groepen, zoals ouderen boven de 70 jaar, mensen met een donkere huidskleur en onvoldoende zonblootstelling kan men aantonen dat er een relatie bestaat met vitamine D deficiëntie. Bij deze groepen zou men dan ook best screenen (2;13;14). In één van de drie richtlijnen beveelt men aan om ook te screenen bij patiënten met aandoeningen zoals osteoporose, chronische musculoskeletale pijn, reumatoïde artritis, malabsorptiesyndromen, cardiovasculaire aandoeningen en chronisch corticoïdengebruik. Ook bij depressie, metabole syndromen, obesitas, diabetes en chronische nieraandoeningen zou er een mogelijk verband bestaan met vitamine D deficiëntie (13). (1|A)

Wie behandelen?

Uit de richtlijnen komt niet duidelijk naar voor wie men moet behandelen. Men is vooral gefocust op screening en de manier van diagnose stellen. In de richtlijn van Holick et al. wordt de behandeling pas geïnitieerd wanneer men spreekt van een deficiënt niveau (<10 ng/ml) van het serum 25(OH)D. Deze grenswaarden werden door experten bepaald (2). (1|A)

In de richtlijn van het NGC wordt aangeraden om risicogroepen en personen met een te lage zonblootstelling te behandelen, alsook personen met een bloedserumwaarde van < 20 ng/ml voor 25(OH)D (13). (1|A)

In de Zwitserse richtlijn is er meer duidelijkheid en raadt men aan om vitamine D te starten bij kinderen in het eerste levensjaar en dit liefst vol te houden tot 3 jaar. Jonge volwassenen (19-49j) en oudere volwassenen (50-59j) zouden gesubstitueerd kunnen worden om vitamine D deficiëntie te voorkomen en hun botsterkte te ondersteunen. Zestigplussers kunnen gesubstitueerd worden om een maximale botgezondheid na te streven en het risico op vallen en fracturen te verminderen. Tot slot beveelt men zwangere en borstvoedende vrouwen aan om vitamine D te substitueren om zowel moeder als kind te ondersteunen. (1|A)

Behandeling

De verschillende richtlijnen komen niet helemaal overeen wat de behandeling van vitamine D deficiëntie betreft. In alle drie de richtlijnen raadt men aan om vitamine D2 of vitamine D3 per os, in tabletvorm te gebruiken (2|A). Een intramusculaire calciferol behandeling kan ook gebruikt worden om het serum 25(OH)D te verhogen, maar dit is eerder beperkt tot specifieke omstandigheden. De aanbevolen behandeling steunt vooral op de verschillende leeftijden waarop vitamine D kan gegeven worden in combinatie met de beginwaarde van het 25(OH)D in het bloed.

Bij kinderen van 0-1 jaar met vitamine D deficiëntie zou men 2000 IU vitamine D per dag gedurende minimum 6 weken moeten aanbieden, met nadien een onderhoudsbehandeling van 400-1000 IU/d. Kinderen van 1-18j krijgen bij een vitamine D deficiëntie een hoeveelheid van 2000 IU D2 of D3 per dag gedurende minimum 6 weken. Daarna volgt een onderhoudsbehandeling van 600-1000 IU/d.

Volwassenen met een vitamine D deficiëntie krijgen 6000 IU vitamine D2 of D3 per dag gedurende 8 weken, met nadien een onderhoudsbehandeling van 1500–2000 IU/d. Obese patiënten, patiënten met malabsorptie en patiënten met bepaalde medicatie die effect heeft op vitamine D krijgen de aanbeveling om de dosis vitamine D twee tot drie maal te verhogen. Zo heeft men initieel minimaal 6000-10000 IU/d nodig, nadien als onderhoud ongeveer 3000-6000 IU/d. (2|A)

De Amerikaanse richtlijn geeft aanbevelingen rond de dagelijkse behoefte aan vitamine D en de behandeling van vitamine D deficiëntie. De dagelijks aanbevolen hoeveelheid vitamine D tussen 18 en 50 jaar is 200 IU per dag, voor de leeftijd tussen 51 en 70 is dit 400 IU per dag. Dit steeds in combinatie met voldoende zonblootstelling op armen en benen gedurende 5 tot 30 minuten, afhankelijk van het tijdstip van de dag (10u – 15u), het seizoen, de hoogte en de huidpigmentatie. Een frequentie van tweemaal per week is meestal voldoende. (2|B)

Bij nutritionele deficiëntie (25(OH)D <20 ng/ml) beveelt men een initiële behandeling aan met 50.000 IU vitamine D2 of D3 oraal éénmaal per week gedurende 6 tot 8 weken en daarna 800-1000 IU vitamine D3 per dag. De initiële fase kan langer duren, afhankelijk van de serumconcentratie bij de start van de behandeling. Bij nutritionele insufficiëntie (25(OH)D 20 tot 30 ng/ml) stelt men een behandeling met 800-1000 IU vitamine D3 per dag voor. Deze inname zal de gemiddelde volwassene op 30 ng/ml brengen over een periode van 3 maanden. Vele individuen zullen echter een hogere dosis nodig hebben, afhankelijk van de beginwaarde. Ter controle van de behandeling zouden de concentraties van 25(OH)D ongeveer 8 – 12 weken na initiatie van de behandeling gemeten moeten worden. (1|A)

De Zwitserse richtlijn is eerder preventief op populatieniveau gericht. Men voorziet een behandelingsschema op basis van leeftijd en om aan de dagelijkse behoefte te voldoen. Bij kinderen in het eerste levensjaar start men met een dagdosis van 400 IU, waarna de aanbevolen dosis wordt verhoogd tot 600 IU per dag van 2 tot 18 jaar. Vitamine D profylaxe tot de 3^{e} verjaardag wordt sterk aangeraden. Volwassenen hebben 600 IU per dag nodig om vitamine D deficiëntie te voorkomen en hun botsterkte te ondersteunen. Na de leeftijd van 60 jaar wordt de aanbevolen dagdosis 800 IU. Risicogroepen zoals zwangere vrouwen en borstvoedende vrouwen hebben 600 IU per dag nodig om het risico van vitamine D deficiëntie te verminderen en de gezondheid van zowel de moeder als het kind te ondersteunen. (2|A)

3.2 Update of evidence

Screening en wie behandelen

Ongeveer één miljard mensen zouden een serum 25(OH)D van minder dan 30 ng/ml hebben. Ook zou er een seizoensgebonden vitamine D deficiëntie bestaan (15). De prevalentie van subklinische vitamine D deficiëntie is voortdurend stijgende wereldwijd. Deze stijging loopt parallel met de stijging in obesitas, waarbij vitamine D in het vetweefsel wordt opgeslagen. Ook latitude, seizoenen, huidpigmentatie, kledij, zonnecrème en het gebruik van supplementen of voedsel versterkt met vitamine D zijn determinanten die mee de prevalentie bepalen. Dit betekent dat vitamine D deficiëntie meer voorkomt dan men zou verwachten. Toch blijft het op grote schaal screenen naar vitamine D deficiëntie niet kostenefficiënt. Indien de tests minder duur en meer toegankelijk zouden zijn, kan dit wel overwogen worden. Het meten van serum 25(OH)D is wel aangewezen bij patiënten met hoog risico voor vitamine D deficiëntie, zoals bij kinderen en volwassenen met malabsorptiesyndromen, afwijkingen in calcium/vitamine D metabolisme en bij inname van bepaalde medicatie (Bijlage 7). De concentratie van 25(OH)D wordt best gemeten 3 maanden nadat substitutie gestart wordt en nadien jaarlijks (3;4).

Behandeling

Volgens vele auteurs wordt de dagelijks aanbevolen hoeveelheid te laag geschat en zou dit voor alle leeftijden 600 IU per dag moeten zijn, met uitzondering van 70-plussers waarvoor 800 IU per dag geïndiceerd is. Deze dagelijks aanbevolen hoeveelheid zou een minimum serumconcentratie van 20 ng/ml moeten garanderen bij 97.5% van de algemene bevolking (4). Het verschil tussen volwassenen en 70-plussers wordt bepaald door omgevingsfactoren en beperkte fysieke activiteit, maar ook door de verminderde eigenschap van de huid (soms met 50%) om zonlicht om te zetten in vitamine D (16). Bovendien ziet men dat serum 25(OH)D concentraties beter stijgen en aanhouden bij patiënten met een BMI onder de 25 kg/m^2. Bij patiënten met een BMI van meer dan 25 kg/m^2 is de supplementatie bij tenminste 33% van de onderzochte personen onvoldoende, waardoor men hogere dosissen moet toedienen (17).

Met het hoger inschatten van de dagelijks aanbevolen hoeveelheid vitamine D rijzen er ook vragen over de veiligheid en toxiciteit hiervan. Hierover werden verschillende studies teruggevonden. Zo

komt men tot de volgende waarden per leeftijd die zeker niet toxisch zijn bij de dagelijkse behoefte. Bij kinderen tussen 0 en 1 jaar is dit 400 – 1000 IU per dag, bij kinderen tussen 1 en 12 jaar 1000-2000 IU per dag en bij volwassenen kan het zelfs hoger zijn dan 2000 IU per dag. Bij een deficiëntiebehandeling kan men kinderen van 0 tot 1 jaar tot 2000 IU per dag geven, bij kinderen van 1 tot 12 jaar tot 5000 IU per dag en bij volwassenen tot 10000 IU per dag, zonder toxiciteit uit te lokken (3).

De behandeling blijft ook vandaag nog gebaseerd op orale supplementatie, intramusculaire toediening, zonlichtblootstelling en met vitamine D versterkte voeding. Er zijn echter enkele implicaties en nieuwigheden die belangrijk zijn voor de algemene aanbevelingen bij vitamine D deficiëntie. Uit een meta-analyse komt naar voor dat vitamine D3 efficiënter is dan vitamine D2 in het verhogen van de serum 25(OH)D concentratie. Men suggereert dat vitamine D3 de voorkeur krijgt wanneer supplementatie van vitamine D vereist is (18;19). Om de precieze reden hiervan te achterhalen moet er extra onderzoek gebeuren naar de metabole werking van orale en intramusculaire toediening van vitamine D en de effecten voor leeftijd, geslacht en etniciteit. De cumulatieve dosis van vitamine D is bovendien belangrijker dan de dosisfrequentie, aangezien men hier de compliantie mee kan proberen te verbeteren (19).

Vitamine D versterkt voedsel kan de 25(OH)D levels in het bloed doen stijgen en doet dit op een dosisafhankelijke manier (5;20). Vitamine D2 en D3 in versterkt voedsel zijn evenwaardig in het verhogen van de serum 25(OH)D concentraties bij mannen en vrouwen met verwaarloosbare UVB blootstelling (21). Er is echter nog veel heterogeniciteit tussen de resultaten en twijfel over de veiligheid. Ook de keuze van voedingsmiddelen is nog niet helemaal duidelijk, dus hier is verder onderzoek aangewezen.

Met betrekking tot zonblootstelling zijn er verschillende onderzoeken gebeurd. Er moet vooral een afweging gemaakt worden met betrekking tot de mogelijke voor- en nadelen hiervan. UVB (280-320 nm) is het enige deel van het UV spectrum dat werkt op de vitamine D synthese. Zowel Broad Band (BD) als Narrow Band (NB) UVB kunnen de vitamine D status verbeteren. Wanneer men gaat kijken naar lichttherapie met speciale lampen blijkt dat de NB-UVB lamp beter verdragen wordt en therapeutisch meer effectief is. Men heeft aangetoond dat blootstelling aan full body UVB driemaal per week veel effectiever is in het verhogen van vitamine D concentraties dan dagelijkse inname van

1600 IU vitamine D3. Maar zoals eerder vermeld moet men ook rekening houden met de mogelijke schadelijke effecten van zonblootstelling. Dit maakt dat UVB niet aangeraden wordt als bron van vitamine D voor de algemene populatie. Het kan wel een waardig alternatief zijn voor mensen met malabsorptie problemen, niet compliante patiënten en daar waar snel vitamine D herstel nodig is (22). In een andere studie werd aangetoond dat de dermatologische NB-UVB behandeling geen verhoogd risico op huidkanker heeft getoond (23). Hieruit zou men kunnen besluiten dat een lage dosis NB-UVB behandeling een efficiënte en veilige manier is om de vitamine D balans te verbeteren tijdens de winter (24).

Er zijn studies waarbij benadrukt wordt dat de duur van blootsteling aan de zon helemaal niet zo lang moet zijn. Zo werd in een onderzoek vastgesteld dat blootstelling aan de zon in zenith tijdens de zomer op 56°NB gedurende 10 minuten iedere week voldoende is om 25(OH)D concentraties voldoende hoog te houden tijdens de winter (25). Doch zijn er andere studies die wel het gevaar van zonblootstelling aantonen. Zo zou tijdens de vroege en late uren zon het risico op huidafwijkingen toenemen door een te hoge UVI_{av} concentratie. Dit betekent dat er toch steeds rekening moet gehouden worden met de mogelijke negatieve effecten van de zon (26).

Tot slot zijn er met betrekking tot zonblootstelling een aantal vergelijkende studies uitgevoerd ten aanzien van orale substitutie. Zo werd in verschillende recente studies die NB-UVB behandeling vergelijken met orale supplementatie, gemerkt dat er geen significant effect was op het valrisico bij ouderen die een jaar lang speciale zonnesessies deden. Bij ouderen is de eigenschap om zonlicht percutaan om te zetten verminderd, soms zelfs tot 50%. Een voordeel is nochtans dat een dagelijkse portie zonlicht oudere mensen vrolijker maakt. Compliantie van zonblootstelling, voornamelijk bij oudere mensen is echter een probleem. Vitamine D supplementen lijken voor deze doelgroep bijgevolg veel praktischer (16). Anderzijds blijkt dat wanneer UVB (korte kuur) tijdens de wintermaanden enkele keren wordt toegediend bij gezonde mensen door middel van een UVB-cabine, men merkt dat het serum 25(OH)D significant meer stijgt dan bij 800 IU orale supplementen per dag (24).

4 DISCUSSIE

Vitamine D deficiëntie is niet zeldzaam. Vele patiënten, van alle rassen, jong en oud, in Europa, Noord-Amerika en in de rest van de wereld, hebben een hoog risico voor vitamine D deficiëntie. De huidige richtlijnen stemmen overeen dat de potentiële voordelen van vitamine D substitutie de potentiële risico's overstijgen. Uit de resultaten van ons onderzoek kunnen we afleiden dat een dagelijkse hoeveelheid vitamine D nodig is voor een optimale gezondheid. Het bekomen van deze dagelijkse hoeveelheid is niet gemakkelijk, aangezien we vitamine D slechts uit zonlicht en een zeer beperkt aantal voedingsmiddelen kunnen halen. De weerhouden guidelines bieden ook telkens de dagelijks aanbevolen hoeveelheid per leeftijd aan, met daarnaast de aanbevolen daginname bij deficiëntie.

Bij de verdere ontwikkeling van een richtlijn rond vitamine D moet men zeker kritisch blijven en aandacht besteden aan mogelijke negatieve effecten van de behandeling van vitamine D deficiëntie. Men moet immers voorzichtig zijn met het promoten van zonlicht, aangezien UV blootstelling negatieve effecten zoals huidtumoren en brandwonden met zich meebrengt. Om deze reden wordt in bepaalde richtlijnen zonblootstelling niet expliciet vermeld, maar zal men overgaan tot orale substitutie. Recente studies tonen dan weer aan dat een korte UVB kuur tijdens de winter meer effect heeft dan orale inname en geen verhoogde kans op maligniteiten geeft (24). De resultaten zijn voorlopig nog uiteenlopend. Zo zijn er onderzoeken die aantonen dat de zonblootstelling helemaal niet langdurig moet zijn, hetgeen het risico op huidkanker niet zou verhogen (25). Doch andere studies tonen aan dat om voldoende resultaat te krijgen er toch een risicoverhoging is (26). Therapie met specifieke NB-UVB lampen zou een zeer goed effect hebben op het serum 25(OH)D en er zou geen hoger risico zijn op huidkanker. Het lijkt echter praktisch moeilijk haalbaar om systematisch iedereen tijdens de winter op deze manier bloot te stellen aan UVB-lampen (24). Verder onderzoek op dit vlak is zeker nog noodzakelijk om de juiste rol van zon- en UVB blootstelling bij de behandeling van vitamine D deficiëntie aan het licht te brengen.

Zeer recente onderzoeken tonen aan dat behandeling met vitamine D misschien niet zonder gevaar is. Op diermodellen is aangetoond dat inname van vitamine D zonder calcium kan leiden tot vrijzetting van calcium uit het bot en dat dit op lange termijn de botdensiteit gaat verminderen. Bijgevolg moet men bij oudere patiënten opletten en denken aan een simultane calciumtoediening.

Het betreft hier experimentele modellen, maar dit moet toch verder onderzocht worden om tot de juiste conclusies te komen (27).

Met betrekking tot de huidige laboratoriumtesten en de vastgestelde grenzen is oppuntstelling noodzakelijk. Zo toont een recente studie aan dat de huidige assays die de laboratoria gebruiken mogelijk onvoldoende betrouwbaar zijn. Een verandering van 25(OH)D assays van de klassieke RIA naar een snelle high-output geautomatiseerde assay, zou een significante impact hebben op de resultaten, op de patiëntenclassificatie en op de behandelingsaanbevelingen. Deze variabiliteit kan niet genegeerd worden wanneer men vitamine D richtlijnen probeert te volgen. Ook voor België is het dus noodzakelijk om te zorgen voor een gestandaardiseerde meettechniek van 25(OH)D in alle labo's. Enkel op deze manier kunnen er betrouwbare richtlijnen opgesteld worden (28).

De aanbeveling die tot nu toe vooral in België gebruikt wordt is deze van de Hoge Gezondheidsraad. Hierin wordt aangeraden om, los van de natuurlijke vitamine D inname via de voeding en de endogene synthese ervan, vanaf de geboorte een suppletie te voorzien in de vorm van voedingssupplementen. Met name een dosis van 400 IU per dag bij kinderen en 400 IU tot 600 IU bij tieners tot de leeftijd van 18 jaar, rekening houdend met hun blootstelling aan zonlicht (UVB). Bij volwassenen bedraagt de aanbevolen inname via supplementen 400 IU, maar die moet oplopen tot 600 IU per dag bij personen met risico op osteoporose, en tot 800 IU per dag bij zwangerschap en tijdens de borstvoedingsperiode. Om die aanbevelingen te halen kan, buiten de verrijking van sommige voedingsmiddelen, vooral bij zuigelingen en oudere personen een supplementatie in de vorm van geneesmiddelen nodig zijn (29). Bij vergelijking met de resultaten die bekomen werden met dit onderzoek zijn er toch enkele verschillen en tekortkomingen vast te stellen. Na beoordeling met de AGREE werden de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad niet weerhouden. De meest recente aanbeveling in Belgische context is van Farmaka. Deze werd pas in februari 2013 uitgegeven, waardoor deze niet in ons onderzoek werd opgenomen. Zij stellen dat het nut van het systematisch meten van de vitamine D concentratie bij oudere personen niet is aangetoond en er geen bewijs kan gevonden worden waaruit blijkt dat systematisch toedienen van vitamine D of calciumsupplementen aan niet-geïnstitutionaliseerde personen nuttig zou zijn. Men kan, in het kader van de preventie van osteoporotische fracturen, het toedienen van een vitamine D supplement (800 IU tot 2000 IU per dag) samen met voldoende calciuminname (1200 mg/dag) aanbevelen voor alle oudere geïnstitutionaliseerde personen én wanneer er een verhoogd fractuurrisico bestaat. De behandelingsduur wordt niet gespecificeerd (of beperkt in tijd). Een dagelijkse dosis van vitamine D3

van minstens 800 IU, maar minder dan 2000 IU is waarschijnlijk de meest geschikte dosis voor fractuurpreventie, op voorwaarde dat er ook voldoende calcium wordt ingenomen (30).

Samengevat kan men stellen dat er op dit moment in België geen goede praktische richtlijn is met betrekking tot vitamine D deficiëntie. Deze literatuurstudie is een aanzet tot het vormen van duidelijke richtlijnen voor de Belgische huisartsenpraktijk. Ook al zijn er nog niet voldoende aspecten met zekerheid vastgesteld, daarvoor is een uitgebreider en meer diepgaand onderzoek uitermate gewenst, toch komen we al in een stadium van voorlopige aanbevelingen. Als conclusie kunnen we voorlopig volgende aanbevelingen geven. Met betrekking tot screening kan men afleiden dat populatiescreening niet aangewezen is en er enkel bij risicopopulaties gescreend moet worden. Welke patiënten tot deze risicogroepen behoren is nog niet duidelijk omwille van de mogelijk niet-skeletgebonden ziektebeelden waaraan vitamine D wordt gelinkt. De te behandelen groep bestaat uit patiënten met een bewezen 25(OH)D deficiëntie, hoewel er nog geen volledige consensus is over de juiste grenswaarde. Voor het eerste levensjaar bestaat er echter geen twijfel over het feit dat supplementeren belangrijk is.

De behandeling wordt volgens de recentste literatuur veelal te laag gedoseerd om optimale effecten te verkrijgen. Veel auteurs argumenteren dat men moet streven naar een hogere 25(OH)D serumconcentratie dan 30 ng/ml. Zo zal men niet alleen de positieve effecten op botmineralisatie en botsterkte verkrijgen, waarvan bewezen is dat die bij 30 ng/ml bereikt is (4), maar zal dit ook de veronderstelde positieve effecten op andere pathologieën bewerkstelligen. Behandeling kan gestart worden met orale supplementatie door vitamine D2 of bij voorkeur vitamine D3 preparaten. Bij patiënten met malabsorptie is een intramusculaire injectie met calciferol aanbevolen.

Deze voorlopige aanbevelingen dienen nog verder uitgewerkt te worden. Het is bovendien belangrijk dat er regelmatig een update gebeurt, zeker aangezien er de laatste jaren veel onderzoeken werden opgestart in verband met vitamine D. Hopelijk draagt ook deze studie bij tot het genereren van een richtlijn met betrekking tot vitamine D deficiëntie in de huisartspraktijk.

5 VOORLOPIGE AANBEVELINGEN

Screening:

- Niet populatiegericht
- Enkel risicogroepen: zwangeren, gepigmenteerde huid, gewicht, leeftijd, leefgewoonten, co-morbiditeit.
- Consensus onder discussie: een serum van 25(OH)D < 20 ng/ml (deficiëntie), 21-29 ng/ml (insufficiëntie), > 30 ng/ml (sufficiënt)

Wie behandelen:

- Vitamine D deficiënte patiënten (< 20 ng/ml)
- Het eerste levensjaar
- Vanaf het eerste levensjaar naargelang noodzaak

Hoe behandelen:

- Blootstelling aan voldoende UVB zonlicht met aandacht voor bijwerkingen
- Orale substitutie met bij voorkeur D3 of intramusculaire injectie met calciferol bij malabsorptie patiënten
- Een dagelijks aanbevolen hoeveelheid tussen de 200 IU en 600 IU vitamine D is vereist voor gezonde volwassenen en tussen 400 IU en 800 IU per dag voor ouderen, deze kan uit zonlicht en een beperkt aantal voedingsmiddelen gehaald worden.
- Bij vitamine D deficiënte patiënten tussen 1 en 18 jaar dient er gesubstitueerd te worden aan 2000 IU D3 per dag met daarna een onderhoudsbehandeling van 800-1000 IU per dag. Voor volwassenen is dit 6000 IU tot 10000 IU per dag met een onderhoudsbehandeling van 1500-2000 IU per dag.

6 REFERENTIELIJST

(1) Haroon M, Regan MJ. Vitamin D deficiency: the time to ignore it has passed. Int J Rheum Dis 2010 Oct;13(4):318-23.

(2) 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 Jul;96(7):1911-30.

(3) Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. Curr Drug Targets 2011 Jan;12(1):4-18.

(4) Cianferotti L, Marcocci C. Subclinical vitamin D deficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012 Aug;26(4):523-37.

(5) O'Mahony L, Stepien M, Gibney MJ, Nugent AP, Brennan L. The potential role of vitamin D enhanced foods in improving vitamin D status. Nutrients 2011 Dec;3(12):1023-41.

(6) Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007 Jul 19;357(3):266-81.

(7) Powers JG, Gilchrest BA. What you and your patients need to know about vitamin D. Semin Cutan Med Surg 2012 Mar;31(1):2-10.

(8) Glendenning P, Inderjeeth CA. Vitamin D: methods of 25 hydroxyvitamin D analysis, targeting at risk populations and selecting thresholds of treatment. Clin Biochem 2012 Aug;45(12):901-6.

(9) Gloth FM, III, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Jr., Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. JAMA 1995 Dec 6;274(21):1683-6.

(10) Campagna AM, Settgast AM, Walker PF, DeFor TA, Campagna EJ, Plotnikoff GA. Effect of country of origin, age, and body mass index on prevalence of vitamin D deficiency in a US immigrant and refugee population. Mayo Clin Proc 2013 Jan;88(1):31-7.

(11) Brouwers MC. Adapte guidelines: resource toolkit for adaptation. 2010.

(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. CMAJ 2010 Dec 14;182(18):E839-E842.

(13) University of Texas at Austin SoNFNPP. Recommendations for the diagnosis and management of vitamin D deficiency in adults. 2010. Austin (TX), University of Texas at Austin, School of Nursing.

(14) Federal Commission for Nutrition . Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. 2012. Zurich, Federal Office of Public Health.

(15) Glade MJ. A 21st century evaluation of the safety of oral vitamin D. Nutrition 2012 Apr;28(4):344-56.

(16) Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, Cumming RG, Durvasula S, Herrmann M, et al. Does increased sunlight exposure work as a strategy to improve vitamin D status in the elderly: a cluster randomised controlled trial. Osteoporos Int 2012 Feb;23(2):615-24.

(17) Rouillon V, Dubourg G, Gauvain JB, Baron D, Glemarec J, Cormier G, et al. Vitamin D insufficiency: evaluation of an oral standardized supplementation using 100,000 IU vials of cholecalciferol, depending on initial serum level of 25OH vitamin D. Joint Bone Spine 2012 Jul;79(4):399-402.

(18) Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2012 Jun;95(6):1357-64.

(19) Neutze D, Mounsey A, Davidson L. FPIN's clinical inquiries: pharmacologic therapy for vitamin D deficiency. Am Fam Physician 2013 Feb 15;87(4):Online.

(20) Black LJ, Seamans KM, Cashman KD, Kiely M. An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. J Nutr 2012 Jun;142(6):1102-8.

(21) Fisk CM, Theobald HE, Sanders TA. Fortified malted milk drinks containing low-dose ergocalciferol and cholecalciferol do not differ in their capacity to raise serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy men and women not exposed to UV-B. J Nutr 2012 Jul;142(7):1286-90.

(22) Bogh MK, Gullstrand J, Svensson A, Ljunggren B, Dorkhan M. Narrowband ultraviolet B three times per week is more effective in treating vitamin D deficiency than 1600 IU oral vitamin D(3) per day: a randomized clinical trial. Br J Dermatol 2012 Sep;167(3):625-30.

(23) Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. Br J Dermatol 2008 Sep;159(4):931-5.

(24) Ala-Houhala MJ, Vahavihu K, Hasan T, Kautiainen H, Ylianttila L, Viljakainen HT, et al. Comparison of narrowband ultraviolet B exposure and oral vitamin D substitution on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. Br J Dermatol 2012 Jul;167(1):160-4.

(25) Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. A small suberythemal ultraviolet B dose every second week is sufficient to maintain summer vitamin D levels: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2012 Feb;166(2):430-3.

(26) Stalgis-Bilinski KL, Boyages J, Salisbury EL, Dunstan CR, Henderson SI, Talbot PL. Burning daylight: balancing vitamin D requirements with sensible sun exposure. Med J Aust 2011 Apr 4;194(7):345-8.

(27) Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, Van LR, Schrooten J, Baatsen P, et al. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. J Clin Invest 2012 May 1;122(5):1803-15.

(28) Barake M, Daher RT, Salti I, Cortas NK, Al-Shaar L, Habib RH, et al. 25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. J Clin Endocrinol Metab 2012 Mar;97(3):835-43.

(29) Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België. HGR 2009;(8309):69-71.

(30) Farmaka. Vitamine D en calcium. Farmaka geneesmiddelenbrief 2013;20(2):1-7.

7 DANKWOORD

We willen graag onze promotor Professor Dr. Cathy Matheï bedanken voor het aanreiken van de vitamine D gerelateerde onderwerpen en ook voor haar enthousiasme en hulp bij het uitwerken van deze masterproef. Verder danken we Leentje Tollenaers, Anneleen Kelchtermans en Luc Ponet voor hun steun en hulp bij de taalkundige aspecten van onze masterproef.

8 BIJLAGEN