Adaptatie Duodecim-richtlijn ‘Vitamines’

Stéphanie Janssens en Charlotte Peeters, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Nicolas Delvaux, Faculteit Geneeskunde, KU Leuven
Co-promotor: Dhr. Axel Stas

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2022-2023

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.

Abstract

Context – Het doel van deze masterproef is om aan de hand van zes klinische vragen aanbevelingen op te stellen over het klinisch gebruik van vitamines. Hierbij focussen we eerst op vitamine D en vitamine B12. Daarnaast geven we aandacht aan het gebruik van vitamines na bariatrische heelkunde, bij zwangerschap en multivitamines in primaire preventie. Deze MANAMA-thesis kadert in het project van Ebpracticenet waarin de Finse Duodecim-richtlijnen worden aangepast aan de Belgische zorgcontext.

Methode - In de screeningsfase werden verschillende databases doorzocht naar bestaande richtlijnen over vitamines. Na een grondige screening weerhielden we zes richtlijnen die we vervolgens beoordeelden volgens de AGREE II-methode. In de adaptatiefase werden deze internationale richtlijnen aangepast aan de Belgische context. Hiermee wijzigden we de inhoud van de Duodecim-richtlijn. Ten slotte toetsten we in de implementatiefase de geadapteerde richtlijn af in de praktijk door middel van twee consensusprocedures om te peilen naar mogelijke problemen voor de implementatie van onze aanbevelingen.

Resultaten - Het bestaande bewijs rond vitaminesuppletie en screening naar deficiënties werd kritisch bekeken. We bevelen aan dat vitamine D-suppletie zinvol kan zijn bij kinderen tot en met 6 jaar, personen ouder dan 70 jaar die geïnstitutionaliseerd zijn of die een verhoogd valrisico hebben, personen met donkere huid, bij osteoporose en na bariatrische heelkunde. Screening naar vitamine D-deficiëntie is niet zinvol bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren. Vitamine B12-bepaling kan worden overwogen bij anemie, neurologische symptomen zoals paresthesieën en ataxie en wordt minstens jaarlijks aanbevolen na bariatrische heelkunde (behalve bij een maagband). Na bariatrische heelkunde wordt suppletie met vitamine B1, foliumzuur, vitamine B12, A, D, E en K aanbevolen. Multivitamines hebben geen bewezen meerwaarde binnen primaire preventie. Bij vrouwen is suppletie met foliumzuur aanbevolen vanaf de zwangerschapswens tot en met de 12e week na de conceptie. Vitamine D-suppletie kan tijdens de zwangerschap overwogen worden bij vrouwen met een hoog risico op vitamine D-deficiëntie.

Conclusie – We adapteerden enkele aanbevelingen over vitamines op basis van een formeel adaptatieproces en hebben deze aanbevelingen getoetst aan de Belgische praktijkvoering. Er werden aanbevelingen opgesteld rond suppletie van vitamine D alsook rond screening naar deficiëntie van vitamine D en vitamine B12. Verder werd nagegaan of vitaminesupplementen zinvol zijn na bariatrische heelkunde, bij een zwangerschap(wens) of in primaire preventie. Hiermee proberen we handvaten te bieden aan collega's binnen de eerste lijn.

Inhoudsopgave

Abstract *3*

Inhoudsopgave *4*

Overzicht aanbevelingen *6*

Inleiding *8*

Methodes *10*

Fase 1: Screeningsfase **10**

Stap 1: Definiëren van klinische vragen 10

Stap 2: Zoeken naar relevante richtlijnen 12

Stap 3: Screenen van gevonden richtlijnen 12

Stap 4: Waarderen van de geselecteerde richtlijnen 12

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 13

Fase 2: Adaptatiefase **13**

Stap 7: Opmaken van de eerste versie 13

Fase 3: Implementatiefase **14**

Stap 8: Consensusprocedure 14

Resultaten *14*

Algemene resultaten **14**

Klinische vraag 1: Bij wie is vitamine D-suppletie zinvol onafhankelijk van de vitamine D-status? **15**

Finale aanbeveling met GRADE en toelichting 15

Onderbouwing 15

Totstandkoming 17

Klinische vraag 2: Is screening naar vitamine D-deficiëntie bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren nuttig? **19**

Finale aanbeveling met GRADE en toelichting 19

Onderbouwing 19

Totstandkoming 20

Klinische vraag 3: Bij wie is vitamine B12-bepaling nuttig? **21**

Finale aanbeveling met GRADE en toelichting 21

Onderbouwing 21

Totstandkoming 23

Klinische vraag 4: Welke vitamines worden aanbevolen na bariatrische heelkunde? **24**

Finale aanbeveling met GRADE en toelichting 24

Onderbouwing 25

Totstandkoming 27

Klinische vraag 5: Hebben (multi)vitamines een plaats binnen primaire preventie? **29**

Finale aanbeveling met GRADE en toelichting 29

Onderbouwing 29

Totstandkoming 31

Klinische vraag 6: Welk advies betreffende het gebruik van vitamines geven we aan zwangere vrouwen? **32**

Finale aanbeveling met GRADE en toelichting 32

Onderbouwing 32

Totstandkoming 34
Discussie *34*
Sterktes en zwaktes **37**
Conclusie *37*
Referenties *38*
Appendix *40*
A. Duodecim guideline Vitamins **40**
B. Protocol en goedkeuring ethisch comité **44**
C. GRADE **45**
D. Consensusprocedure **46**
E. Overzicht van bariatrische procedures[22] **57**
F. Zelfreflectie Charlotte **57**
G. Zelfreflectie Stéphanie **59**
H. Matrix **60**

Overzicht aanbevelingen

Vitamine D-suppletie wordt aanbevolen bij		
kinderen tot en met 6 jaar	**1C**	*De aanbevolen dosis bedraagt 400 IE per dag.* *Bij kinderen met een negroïde huidtype wordt 600 IE per dag aanbevolen.* *Suppletie dient gestart te worden onafhankelijk van de mate van blootstelling aan de zon, het seizoen, het type voeding of de huidskleur.*
personen ouder dan 70 jaar die geïnstitutionaliseerd zijn of een verhoogd valrisico hebben	**1C**	*De aanbevolen dosis bedraagt 800 IE per dag.* *Ouderen maken minder vitamine D aan in de huid owv een verminderde aanwezigheid van 77-dehydrocholesterol.*
personen met een donkere huid	**2C**	*De aanbevolen dosis bedraagt 600 IE per dag.* *Het is onduidelijk vanaf wanneer men precies spreekt van een donkere huid.*
personen met osteoporose	**2C**	*De aanbevolen dosis bedraagt 800 IE per dag.* *Dit dient steeds gecombineerd te worden met voldoende hoge calciuminname, voldoende beweging, valpreventie en een eventuele rookstop.*
na bariatrische heelkunde	**2B**	

Routinematig screenen naar vitamine D-deficiëntie bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren		
wordt niet aanbevolen	**1C**	*Diagnose van vitamine D-deficiëntie gebeurt door middel van bepaling van 25-hydroxyvitamine D in serum.*

Vitamine B12-bepaling kan worden uitgevoerd bij		
personen met anemie	**2C**	*Neem hiervoor volgende risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie in rekening: afwijkend voedingspatroon (veganisme, deficiënte voeding door alcoholgebruik), gekend potentieel opnameprobleem (IBD, maag- of darmresectie), gebruik van metformine en/of PPI.*
personen met neurologische symptomen (paresthesieën en ataxie)	**2C**	
personen na bariatrische heelkunde	**2B**	*Minstens jaarlijks bij sleeve gastrectomie, gastric bypass en biliopancreatische derivatie (met duodenal switch). Niet bij maagband.*
		Screening naar vitamine B12-deficiëntie gebeurt door middel van bepaling van vitamine B12 (of actief vitamine B12) in serum. Bij laagnormale waarden van vitamine B12, kan aanvullend methylmalonzuur bepaald worden (alternatief: proefbehandeling met vitamine B12).

Na bariatrische heelkunde wordt een supplement aanbevolen van		
vitamine B1	**2C**	*De aanbevolen dosis wisselt afhankelijk van de richtlijn tussen een dosis boven de ADH (1,1-1,2 mg per dag) tot een dosis van 12 tot zelfs 50 mg per os per dag. Dit kan in de vorm van een multivitaminepreparaat, een- of tweemaal per dag.*
foliumzuur	**2B**	*De aanbevolen dosis wisselt afhankelijk van de richtlijn tussen 400 en 1000 µg per os per dag. Een hogere dosis zou vitamine B12-deficiëntie kunnen maskeren. Dit kan in de vorm van een multivitaminepreparaat, een- of tweemaal per dag. Dosisaanpassing is mogelijk op basis van de serumspiegels. Soms zullen extra supplementen nodig zijn.*
vitamine B12	**2B**	*De aanbevolen dosis wisselt afhankelijk van de richtlijn tussen 350 en 500 µg per os per dag. Dit kan in de vorm van een multivitaminepreparaat, een- of tweemaal per dag. Dosisaanpassing is mogelijk op basis van de serumspiegels. Soms zullen extra supplementen nodig zijn.*

vitamine D	**2B**	*De aanbevolen dosis wisselt afhankelijk van de richtlijn tussen 800 en 4000 IE vitamine D per os per dag. Dit kan in de vorm van een multivitaminepreparaat, een- of tweemaal per dag. Dosisaanpassing is mogelijk op basis van de serumspiegels. Toxiciteit is beschreven bij dagelijkse doses van > 10.000 tot zelfs 100.000 IE of bij een eenmalige dosis van miljoenen IE*[1]*.*
vitamine A	**2C**	*De aanbevolen dosis van vitamine A wisselt afhankelijk van de richtlijn tussen 5000 en 10 000 µg vitamine A per os per dag, met de lagere dosissen bij gastric bypass en de hogere dosissen bij de duodenale switch. Suppletie kan in de vorm van een multivitaminepreparaat, een- of tweemaal per dag. Soms zullen extra supplementen nodig zijn. Acute toxiciteit bij volwassenen komt voor bij een inname van vitamine A boven 300.000 IE in enkele uren of dagen. Chronische toxiciteit treedt op bij dagelijkse doses van meer dan 25.000 IE per dag gedurende meer dan 6 jaar of > 100.000 IE per dag gedurende meer dan 6 maanden met grote interindividuele variabiliteit*[1]*.*
vitamine E	**2C**	*De aanbevolen dosis van vitamine E wisselt afhankelijk van de richtlijn rond 15 mg per os per dag. Suppletie kan in de vorm van een multivitaminepreparaat, een- of tweemaal per dag. Soms zullen extra supplementen nodig zijn. Toxische effecten zijn heel zeldzaam, zelfs bij de upper limit van 1000 mg per dag voor meerdere jaren treden er geen nevenwerkingen op*[1]*.*
vitamine K	**2C**	*De aanbevolen dosis van vitamine K wisselt afhankelijk van de richtlijn tussen 90 en 300 mg per os per dag, met de lagere dosissen bij gastric bypass en de hogere dosissen bij de duodenale switch. Suppletie kan in de vorm van een multivitaminepreparaat, een- of tweemaal per dag. Soms zullen extra supplementen nodig zijn. Vitamine K1 en K2 zijn niet geassocieerd met toxiciteit.*
		Naast vitamines, worden ook andere micronutriënten zoals ijzer, calcium, koper, zink en selenium aangeraden.

In de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker worden supplementen afgeraden van		
bètacaroteen	**1B**	*Een beschermend effect kon niet aangetoond worden. Verder is er mogelijk een gestegen risico op cardiovasculaire mortaliteit en longkanker bij personen met een reeds verhoogd risico (rokers en personen die sporadische blootgesteld werden aan asbest).*
vitamine E	**2B**	*Een beschermend effect kon niet aangetoond worden. Verder is er een mogelijk gestegen risico op hemorragisch CVA.*

Aan zwangere vrouwen wordt suppletie aangeraden van		
foliumzuur	**1A**	*De aanbevolen dagelijkse dosis ter preventie van neuralebuisdefecten is 0,4 mg.* *Suppletie dient gestart te worden vanaf 4 weken voor de conceptie tot en met de 12e week van de zwangerschap.* *Bij vrouwen uit risicogroepen wordt een dosis van 4 mg per dag aanbevolen. Tot een risicogroep behoren vrouwen met een voorgeschiedenis van neuraalbuisdefect bij vorige baby's, vrouwen met diabetes en epilepsiepatiënten onder medicatie.*
vitamine D bij vrouwen uit de risicogroepen	**2B**	*De aanbevolen dosis is 800 IE per dag.*

Inleiding

Voeding kan onderverdeeld worden in twee grote groepen. Enerzijds heb je de macronutriënten, die het organisme van energie voorzien door het aanleveren van calorieën. Hieronder verstaan we koolhydraten, vetten en proteïnen. Anderzijds is er de groep van micronutriënten. Deze categorie bestaat uit mineralen, sporenelementen en vitamines [2]. Voor deze thesis focussen wij op de laatste groep, vitamines.

Vitamines hebben de laatste decennia meer en meer de interesse van de algemene bevolking gewekt. In de praktijk worden we zo goed als dagelijks geconfronteerd met patiënten die uiteenlopende klachten in verband brengen met een vitaminedeficiëntie en hun functioneren willen optimaliseren met behulp van supplementen. De verkoop van deze supplementen is een *booming business* en ook de laboratoria hebben hun handen vol met het bepalen van vitaminespiegels. Anderzijds merken we dat patiënten die werkelijk tot een risicogroep behoren hier soms net te weinig aandacht voor hebben.

Vitamines zijn essentiële bestanddelen van voeding. Hoewel we hiervan slechts een zeer kleine hoeveelheid nodig hebben, is een adequate inname belangrijk omwille van de sleutelrol in vele fysiologische processen[2]. Inname is mogelijk via de voeding of via supplementen, of endogene synthese. Vitaminesupplementen kunnen een aanvulling zijn op de gewone voeding, die mogelijk ontoereikend is. Ze hebben niet als doel om de voeding te vervangen of om therapeutische of farmacologische effecten na te streven. Het zijn dus geen geneesmiddelen, hoewel ze wel aandoeningen als gevolg van vitaminedeficiënties kunnen voorkomen en genezen[2].

Vitamine D is een van de vitamines die in de huisartsenpraktijk het vaakst aan bod komt. Het heeft als belangrijkste functie de vorming en het behoud van de botmassa, voornamelijk door het bevorderen van de intestinale absorptie van calcium. Het heeft ook een rol in het immuunsysteem[3.] . 90% van het beschikbare vitamine D wordt aangemaakt via de zonblootgestelde huid [4,5]. Een kleiner aandeel van vitamine D wordt aangevoerd via de voeding, zoals vis en eigeel[2].

Vitamine B12 speelt een rol bij de aanmaak van rode bloedcellen en bij de werking van het zenuwstelsel via zijn rol in de aanmaak van myeline. Vitamine B12 is aanwezig in dierlijke voedingsmiddelen, zoals rood vlees, melkproducten, eieren, vis en zeevruchten[2]. De prevalentie van vitamine B12-deficiëntie wordt geschat tussen 10 en 26 % bij de algemene populatie in westerse landen[1]. Een tekort aan vitamine B12 kan in zeldzame gevallen leiden tot een megaloblastische anemie, geassocieerd aan mogelijk irreversibele neurologische afwijkingen. Een deficiëntie kan veroorzaakt worden door verminderde resorptie van vitamine B12. Dit kan zich voordoen na ingrepen van het gastro-intestinaal stelsel (bariatrische heelkunde, gastrectomie), door een gebrek aan intrinsieke factor (zoals bij pernicieuze anemie) of door *food-bound cobalamin malabsorption*, een aandoening gekenmerkt door het onvermogen om vitamine B12 vrij te zetten uit voedsel, voornamelijk voorkomend bij ouderen. Ook door verminderde intake, zoals bij mensen die een veganistisch dieet volgen, kan een vitamine B12-tekort optreden[1,2].

De laatste jaren zien we een enorme toename van het aantal patiënten dat bariatrische heelkunde ondergaat[6]. In Appendix E tonen we een overzicht van de meest voorkomende bariatrische procedures. Na dergelijke ingrepen kan een tekort aan de vitaminen A, D, E, K, B1, B12, foliumzuur en sommige mineralen optreden[7]. Dit kan mede verklaard worden door een combinatie van verminderde intake en malabsorptie van vitamines ten gevolge van de chirurgie[3]. De huidige literatuur wat betreft

de prevalentie van vitaminedeficiënties toont een grote interindividuele variabiliteit tussen studies en patiënten[6]. Toch lijken data te suggereren dat de prevalentie van vitaminedeficiënties bij patiënten na bariatrische heelkunde blijft stijgen en het monitoren van patiënten in follow-up vermindert[3].

Multivitamines zijn alomtegenwoordig in onze maatschappij. Ze worden aanbevolen door bekende merken en zijn vlot verkrijgbaar bij de apotheek, in de kruidenierszaak maar ook online. Meer en meer personen zetten dan ook de stap naar suppletie op eigen initatief. Dit is vaak buiten medische indicaties om. Als voornaamste reden wordt er aangehaald dat dit moet dienen tot een langdurige goede gezondheid. De samenstelling is variabel wat enerzijds het onderzoek maar ook het geven van advies bemoeilijkt.

Ook zwangerschap vereist een gezond en gevarieerd dieet met adequate aanvoer van vitamines en mineralen om aan de verhoogde maternele en ook de foetale behoeften te voldoen. Een materneel tekort kan leiden tot een tekort in utero. Dit kan tijdens de zuigelingenperiode - in combinatie met een ontoereikend aanbod van vitamine D - aanleiding geven tot een groeivertraging, afwijkingen van het skelet en een toegenomen risico op heupfracturen op latere leeftijd[2]. Voornamelijk in armere landen komt ondervoeding van moeders nog veel voor en dit lijkt een belangrijke bepalende factor te zijn voor de perinatale uitkomst[8].

In de basisopleiding geneeskunde komen vitamines maar beperkt aan bod. Hierdoor hadden we het gevoel dat we vragen van patiënten niet altijd correct konden beantwoorden en op deze manier mogelijk de overdiagnostiek en het overgebruik mee in stand hielden.

Over vitamines en suppletie ervan bestaan niet altijd degelijke studies die een antwoord bieden op relevante vragen. Vaak zijn richtlijnen omtrent dit onderwerp gebaseerd op *expert consensus.* Deze bevelen *best practice* aan, gebaseerd op de klinische ervaring van de richtlijnontwikkelaars. Bijgevolg komen aanbevelingen van experten vaak niet overeen. Er is nood aan evidence-based aanbevelingen rond vitamines.

Met deze masterthesis proberen we duidelijkheid te scheppen in het overaanbod aan informatie over vitamines en het beperkte wetenschappelijke bewijs dat voorlopig voorhanden is. We willen graag een bijdrage leveren aan het huidige wetenschappelijke landschap en handvaten bieden aan Belgische huisartsen. Daarom stelden we zes klinische vragen waarop we een antwoord willen bieden. Omdat de verschillende vitamines onlosmakelijk met elkaar verbonden zijn, zou focussen op één vitamine niet bruikbaar zijn in de dagelijkse praktijk. In de volgende vragen vertrekken we vanuit de klinische context en proberen we zowel de meest gestelde vragen door patiënten te includeren, maar ook enkele veel voorkomende bezorgdheden van artsen te adresseren.

1. Bij wie is vitamine D-suppletie zinvol? (Welke risicofactoren voorspellen een slechte outcome bij vitamine D-deficiëntie?)
2. Is screening naar vitamine D-deficiëntie nuttig bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren?
3. Bij welke personen is vitamine B12-bepaling in het bloed nuttig?
4. Van welke vitamines wordt suppletie aanbevolen bij patiënten na bariatrische heelkunde?
5. Hebben (multi)vitamines een plaats binnen primaire preventie?
6. Welk advies betreffende het gebruik van vitamines geven we aan zwangere vrouwen?

Door het beantwoorden van deze vragen, stellen we evidence-based aanbevelingen voor omtrent screening, preventie en behandeling van vitaminedeficiënties.

Methodes

De procedure voor richtlijnadaptatie bestaat uit drie fasen: de screeningsfase, de adaptatiefase en de implementatiefase[9]. In de screeningsfase selecteren en beoordelen we bronrichtlijnen op basis van hun kwaliteit. In de adaptatiefase evalueren we de onderbouwing en toepasbaarheid van de aanbevelingen in deze bronrichtlijnen. Hieruit vloeit de beslissing om al dan niet deze aanbevelingen te wijzigen. In een volgende stap vergelijken we de aanbevelingen die wij hebben ontwikkeld met de oorspronkelijke Engelstalige Duodecim-richtlijn. In de implementatiefase toetsen we onze aanbevelingen af bij de eindgebruikers.

Fase 1: Screeningsfase

De eerste fase, de screeningsfase, wordt opgedeeld in vijf stappen.

In de eerste stap stellen we zes klinische vragen op, bestaande uit PIPOH-elementen. Ten tweede voeren we een systematische zoektocht uit naar bestaande richtlijnen die een antwoord bieden op onze klinische vragen. In de derde stap worden de gevonden richtlijnen gescoord volgens het AGREE II-instrument. In stap 4 beoordelen we de aanbevelingen uit deze richtlijnen op basis van de onderliggende onderbouwing. Vervolgens, in stap 5, beslissen we of de aanbeveling moet geadapteerd worden. Dit alles wordt nauwgezet genoteerd in een matrix. De voormalige stap 6, het laten nalezen door een leescommissie van de voorgestelde aanpassingen, samen met de matrix, was dit jaar niet van toepassing.

Stap 1: Definiëren van klinische vragen

De onderstaande klinische vragen werden opgesteld aan de hand van PIPOH-elementen.

Geselecteerde klinische vraag 1 voor review: Bij wie is vitamine D-suppletie zinvol onafhankelijk van de vitamine D-status?		
PIPOH-elementen	**Inclusiecriteria**	**Exclusiecriteria**
Patient/Population	Volwassenen (met of zonder vitamine D-deficiëntie)	Zwangerschap en lactatie
Interventions	Aanwezigheid van risicofactoren	
Professionals	Huisartsen, geriaters, reumatologen	
Outcomes	Voorkomen en behandelen van osteoporose, osteomalacie, fracturen en mortaliteit	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Geselecteerde klinische vraag 2 voor review: Is screening naar vitamine D-deficiëntie nuttig bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren?		
PIPOH-elementen	**Inclusiecriteria**	**Exclusiecriteria**
Patient/Population	Asymptomatische volwassenen	Patiënten met risicofactoren waarvoor vitamine D-substitutie wordt aanbevolen, patiënten met symptomen van vitamine D-deficiëntie (botpijn,

		spierzwakte), zwangerschap en lactatie, patiënten uit ontwikkelingslanden
Interventions (exposure)	Vitamine D-bepaling in bloed	
Professionals	Huisartsen	
Outcomes	Voorkomen en behandelen van osteoporose, osteomalacie, fracturen en mortaliteit	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Geselecteerde klinische vraag 3 voor review: Bij welke personen is vitamine B12-bepaling in het bloed nuttig?		
PIPOH-elementen	**Inclusiecriteria**	**Exclusiecriteria**
Patient/Population	Volwassenen met symptomen of risicofactoren (met vitamine B12-deficiëntie)	
Interventions (exposure)	Vitamine B12-bepaling in bloed	
Professionals	Huisartsen, internisten	
Outcomes	Voorkomen en behandelen van niet-microcytaire anemie, perifere en centrale neurologische afwijkingen (neuropathie) , sensibiliteits- coördinatie- en psychiatrische stoornissen	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Geselecteerde klinische vraag 4 voor review: Van welke vitamines wordt suppletatie aanbevolen bij patiënten na bariatrische heelkunde?		
PIPOH-elementen	**Inclusiecriteria**	**Exclusiecriteria**
Patient/Population	Patiënten met bariatrische heelkunde in de voorgeschiedenis	Bewezen vitaminedeficiënties
Interventions	Toediening van vitaminesupplementen	
Professionals	Huisartsen, bariatrische chirurgen, diëtisten	
Outcomes	Voorkomen en behandelen van aandoeningen secundair aan deficienties (Wernicke encefalopathie)	
Healtcare Setting	Eerste en tweede lijn	

Geselecteerde klinische vraag 5 voor review: Hebben (multi)vitamines een plaats binnen primaire preventie?		
PIPOH-elementen	**Inclusiecriteria**	**Exclusiecriteria**
Patient/Population	Volwassenen	zwangerschap, alcoholmisbruik
Interventions	Toediening van multivitamines	
Professionals	Huisartsen	
Outcomes	Voorkomen en behandelen van cardiovasculaire aandoeningen, maligniteiten, mortaliteit	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Geselecteerde klinische vraag 6 voor review: Welk advies betreffende het gebruik van vitamines geven we aan zwangere vrouwen?		
PIPOH-elementen	**Inclusiecriteria**	**Exclusiecriteria**
Patient/Population	Zwangere vrouwen	

Interventions	Toediening vitaminesupplementen: foliumzuur, vitamine D, multivitamines	
Professionals	Huisartsen, gynaecologen	
Outcomes	Voorkomen van foetale afwijkingen (neurale buisdefecten, osteomalacie en rachitis) en maternele complicaties	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Stap 2: Zoeken naar relevante richtlijnen

De bekomen PIPOH-elementen worden vertaald in PICO-elementen en MeSH (Medical Subject Headings)-termen. We voeren onze zoektocht uit tussen april 2021 en februari 2023. We includeren enkel Engelstalige en Nederlandstalige richtlijnen, gericht op de eerste lijn. We excluderen bronnen die gepubliceerd zijn voor 2016, tenzij ze nog als up-to-date worden gezien of er geen recentere bronnen zijn. Ook bronnen die geen antwoord geven op onze klinische vragen worden uitgesloten op basis van titel en abstract.

Internationale databanken gebruikt voor onze zoektocht zijn GIN (Guidelines International Network), AHRQ (guideline.gov), NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Trip Database en NHG. Aanvullend doorzochten we Belgische sites. Hiervoor raadpleegden we KCE (Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg), Hoge Gezondheidsraad, Minerva, Farmaka, Riziv (Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering), BCFI (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie), FOD Volksgezondheid, Domus Medica, Ebpracticenet en CDLH (Cebam Digital Library for Health).

Stap 3: Screenen van gevonden richtlijnen

Voordat we starten aan een doorgedreven beoordeling van de gevonden richtlijnen, dient een eerste screening te gebeuren. Er wordt op basis van titel en abstract nagekeken of de gevonden richtlijnen een antwoord geven op de klinische vragen die geformuleerd werden. Als de lijst van gevonden en gescreende richtlijnen te uitgebreid is, kunnen we vooraf bepalen om deze lijst in te korten. Voor deze selectie kiezen we om richtlijnen van organisaties met een gekende hoge kwaliteit te laten primeren[9].

Stap 4: Waarderen van de geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1 Evalueren van richtlijnen met AGREE II

Onze weerhouden richtlijnen beantwoorden doorgaans slechts één klinische vraag. Hierdoor onderwerpen we ze allen aan een beoordeling volgens AGREE II[10]. Apart van elkaar geven we een score op elk domein in het protocol van AGREE II. Onze scores worden naast elkaar en bij grote verschillen gaan we hierover in discussie tot we een consensus vinden.

Stap 4.2 – 4.5: Inventariseren van inhoud van de aanbevelingen

Voor elke weerhouden richtlijn selecteren we de aanbeveling die gegeven wordt als antwoord op onze klinische vraag (stap 4.2). Deze worden opgelijst in onze gemeenschappelijke matrix. We vullen dit aan met de door de bronrichtlijn toegekende graad van aanbeveling en niveau van bewijskracht. Dit gebeurt in enkele richtlijnen aan de hand van GRADE, soms wordt een andere waardering gebruikt.

Nadien beoordelen we de aanbeveling op samenhang (stap 4.3), courantheid (stap 4.4) en toepasbaarheid (stap 4.5).
We beoordelen de samenhang aan de hand van drie stappen:

1. Nazicht van de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag
2. Evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidence en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd
3. Evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidence en de geformuleerde aanbeveling.

Hiervoor zoeken we een beschrijving van het ontwikkelingsproces en de onderliggende evidentie. Indien mogelijk gebruiken we evidence tabellen of summary of findings tabellen. Dit is echter niet voor elke richtlijn voorhanden.
Courantheid gaan we na door te beoordelen of de richtlijn up-to-date is. Hiervoor voeren we een nieuwe zoektocht uit volgens het watervalprincipe. Eerst doorzoeken we de *Cochrane database*. Indien er hier geen relevante *systematic reviews* terug te vinden zijn, zoeken we verder op *Medline*.
Ten slotte wordt de toepasbaarheid in de Belgische context beoordeeld. Dit gebeurt door middel van de volgende overwegingen:

1. Is er een overeenkomst tussen de doelgroep en patiëntengroep besproken in de bronrichtlijn met de Belgische context?
2. Werd bij het formuleren van de aanbeveling uit de bronrichtlijn voldoende rekening gehouden met de verwachtingen en voorkeuren van patiënten?
3. Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische praktijk (nodige expertise, organisatie van de praktijk, terugbetaling, ondersteuning) en beoordeling of er geen culturele conflicten zijn die implementatie van de aanbeveling bemoeilijken.

Stap 4.6: Aanbevelingen/praktijkadviezen uit de Belgische bronnen

In deze stap worden de aanbevelingen en praktijkadviezen uit de Belgische bronnen bekeken en samengevat. Zorgvuldig wordt beslist welke informatie zeker dient meegenomen te worden in verdere adaptatie[9].

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Op basis van de vergaarde informatie wordt beslist of de Duodecim-aanbeveling al dan niet geadapteerd moet worden. Dit gebeurt in twee stappen. In een eerste evaluatie analyseren we voor elke klinische vraag per geselecteerde richtlijn de aanbeveling en zijn onderbouwing. In een tweede analyse vergelijken we de aanbeveling die we zelf hebben geformuleerd aan de hand van de adaptatieprocedure met de aanbevelingen in de Duodecim-richtlijn[9].

Dit is een cruciale stap in het proces die zo nauwkeurig mogelijk dient aangepakt te worden. Indien adapatie van de aanbeveling nodis is, wordt in deze stap bepaald welke richtlijnen of aanbevelingen meegenomen worden en of meer recente evidentie een invloed heeft hierop.

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 7: Opmaken van de eerste versie

Voor het ontwikkelen van de eerste versie vertrekken we van de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn. We vergelijken de aanbevelingen van Duodecim met de in de matrix geïnventariseerde aanbevelingen van de geselecteerde richtlijnen. Als deze geïnventariseerde aanbevelingen, hun toelichting en onderbouwing overeenkomen met de aanbevelingen van Duodecim, mag de tekst ongewijzigd blijven. Als er belangrijke afwijkingen zijn, dient de tekst van Duodecim te worden herschreven.

Elke aanbeveling krijgt een GRADE toegewezen. De GRADE-methodologie laat toe om op een overzichtelijke manier de kwaliteit van het onderliggende bewijs te beoordelen en te beschrijven en de sterkte van de aanbeveling te bepalen en te beschrijven (zie Appendix C)[9].

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8: Consensusprocedure

We leggen onze aanbevelingen ter beoordeling voor aan een groep eindgebruikers via formele consensusprocedures. Hierin geven we duiding over het onderliggende bewijs en de aspecten die meespeelden in het formuleren van de aanbeveling. We toetsen nadien het huidig klinisch handelen aan de hand van multiplechoicevragen. Vervolgens vragen we de graad van helderheid en toepasbaarheid van onze aanbevelingen te scoren en hierbij eventuele opmerkingen te vermelden. Om af te sluiten beantwoorden we vragen in een groepsdiscussie. Alle opmerkingen die tijdens deze procedures worden geformuleerd, worden geïnventariseerd en becommentarieerd.

Resultaten

Algemene resultaten

Na onze literatuurzoektocht aan de hand van onze PICO en MeSH-termen, selecteren we 11 internationale en 37 Belgische richtlijnen. Nadien wordt nog een richtlijn toegevoegd via *snowballing* op *Medline*. De gedetailleerde zoekstrategie, een overzicht van de zoekresultaten en de weerhouden richtlijnen is terug te vinden in Appendix H.

Omdat deze lijst aan richtlijnen eerder uitgebreid is, beslissen we om deze verder in te korten. We motiveren de criteria die gebruikt werden voor deze selectie in onze matrix (Appendix H). Zo komen we tot een selectie van negen richtlijnen. We moeten geen enkele klinische vraag uit stap 1 aanpassen.

Deze richtlijnen worden onderworpen aan een uitgebreide screening via de AGREE-II methode. De individueel toegekende scores zijn terug te vinden in Appendix H.

Drie richtlijnen worden na de AGREE II-beoordeling alsnog geëxcludeerd, voornamelijk op basis van beperkingen in de methodologie.

1. Farmaka: Bariatrische heelkunde – opvolging (2016)
2. Nutritional Recommendations for Adult Bariatric Surgery Patients: Clinical Practice. Adv Nutr. 2017 Mar; 8(2): 382–394.
3. Minerva: Nut van multivitaminen en -mineralen tijdens de zwangerschap? 15(10): 262-265 (2016)

De overige zes richtlijnen worden weerhouden voor het verder doorlopen van het project tot adaptatie van de Duodecim-richtlijn.

4. NICE. Vitamin D: supplement use in specific population groups public health guideline (2014).
5. Krist, A. H. et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA - Journal of the American Medical Association vol. 325 1436–1442 (2021).
6. Berger, M. M. et al. ESPEN micronutrient guideline. Clinical Nutrition 41, 1357–1424 (2022).
7. Parrott, J. et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. Surgery for Obesity and Related Diseases 13, 727–741 (2017).

8. Dekker, N. et al. Zwangerschapsbegeleiding. Domus Medica (2015).
9. US Preventive Services Task Force. Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: Preventive Medication. (2022).

Het verloop van de adaptatiefase wordt in detail beschreven in de matrix en in onderstaande tekst per klinische vraag bij 'onderbouwing' en 'totstandkoming'.

In de implementatiefase presenteren we onze voorgestelde aanbevelingen aan een groep van eindgebruikers aan de hand van twee formele consensusprocedures. In de eerste procedure nemen 8 artsen deel uit een groepspraktijk in Berchem en de tweede bestaat uit 18 artsen uit een LOK-groep in Herentals. De uitgewerkte resultaten van de volledige procedure zijn terug te vinden een apart document (Appendix D). Op basis van de verkregen input, worden enkele aanbevelingen aangepast.

Klinische vraag 1: Bij wie is vitamine D-suppletie zinvol onafhankelijk van de vitamine D-status?

Finale aanbeveling met GRADE en toelichting

Vitamine D-suppletie wordt aanbevolen bij kinderen tot en met 6 jaar (1C).
De aanbevolen dosis bedraagt 400 IE per dag.
Bij kinderen met een negroïde huidtype wordt 600 IE per dag aanbevolen.
Suppletie dient gestart te worden onafhankelijk van de mate van blootstelling aan de zon, het seizoen, het type voeding of de huidskleur.

Vitamine D-suppletie wordt aanbevolen bij personen ouder dan 70 jaar die geïnstitutionaliseerd zijn of een verhoogd valrisico hebben (1C).
De aanbevolen dosis bedraagt 800 IE per dag.
Ouderen maken minder vitamine D aan in de huid owv. een verminderde aanwezigheid van 77-dehydrocholesterol.

Vitamine D-suppletie wordt aanbevolen bij personen met een donkere huid (2C).
De aanbevolen dosis bedraagt 600 IE per dag.
Het is onduidelijk vanaf wanneer men precies spreekt van een donkere huid.

Vitamine D-suppletie wordt aanbevolen in de behandeling van osteoporose (2C).
De aanbevolen dosis bedraagt 800 IE per dag.
Dit dient steeds gecombineerd te worden met voldoende hoge calcium inname, voldoende beweging, valpreventie en een eventuele rookstop.

Vitamine D suppletie wordt aanbevolen na bariatrische heelkunde (2B).

Onderbouwing

NICE-guideline - vitamin D: supplement use in specific population groups[11]

Aanbeveling

Hoewel de hele bevolking van het Verenigd Koninkrijk het risico loopt een lage vitamine D-status te hebben, wordt verhogen van het supplementgebruik enkel aanbevolen voor deze specifieke bevolkingsgroepen:
- zuigelingen en kinderen onder de 4 jaar
- zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, met name tieners en jonge vrouwen
- 65-plussers
- mensen die niet of nauwelijks aan de zon worden blootgesteld, bijvoorbeeld mensen die hun huid om culturele redenen bedekken of die voor langere tijd aan huis gebonden zijn
- mensen met een donkere huidskleur, bijvoorbeeld mensen van Afrikaanse, Afrikaans-Caribische of Zuid-Aziatische afkomst

Graad van aanbeveling en niveau van bewijskracht
Niet vermeld

Samenhang
De zoekstrategie is niet consistent is met onze klinische vraag. Er wordt vertrokken vanuit de vraag bij welke specifieke bevolkingsgroepen vitamine D-suppletie gestart moet worden, met als outcome kosten-efficientie. Gezien onze klinische vraag wel beantwoord wordt op basis van een consensus én de hoogstaande kwaliteit van NICE kunnen we de richtlijn alsnog weerhouden.

Courantheid
We doorzochten eerst Cochrane met de volgende PICO's: 'P: adult; I: Vitamin D And Analogues; C: Placebo' en 'P: children; I: Vitamin D And Analogues; C: Placebo. We beperken de zoekresultaten tot publicaties tussen 01/12/2021 - 04/03/2022. Zo vonden we 35 artikels waarvan 9 handelden over vitamine D bij verschillende aandoeningen of risicofactoren. Na een inhoudelijke screening van het abstract weerhouden we echter geen van deze zoekresultaten, gezien er geen aanbeveling voor vitamine D wordt gemaakt voor een nog niet reeds geïncludeerde risicogroep.
Op Medline vinden we met de zoektermen "vitamin D" AND "supplementation" AND "at risk of vitamin D deficiency" 4 zoekresultaten. We weerhouden één artikel waar groepen met verhoogd risico op vitamine D deficientie én voorstel tot doseringen worden opgelijst. Dit artikel beveelt geen suppletie zonder screening aan, maar geeft ons wel een basis het nut van vitamine D-suppletie bij verschillende medische aandoeningen te gaan bekijken. Iets wat niet terug te vinden is in onze oorspronkelijke richtlijn.

Toepasbaarheid
De aanbeveling uit deze richtlijn is voldoende toepasbaar op de Belgische zorgcontext gezien de gemiddelde populatie in Verenigd Koninkrijk vergelijkbaar is met Belgische bevolking. In beide landen is er aan het einde van de winterperiode een verhoogd risico op vitamine D deficientie. Er werd géén rekening gehouden met de voorkeuren van de patient. Motivatie tot inname van supplementen is wisselend. Vitamine D-supplementen zijn beschikbaar en gemakkelijk te verkrijgen via apothekers of kruidenierszaken.

Belgische bronnen

In een advies van de Hoge Gezondheidsraad[2,12] vinden we een aanbeveling voor routinematige toediening van vitamine D aan ouderen in rusthuizen, zwangere vrouwen, mensen met een donkere huid en sommige vegetariërs.
Uit de RIZIV-consensus[13] halen we evidentie om vitamine D-supplementen te adviseren aan mensen met een tekort aan vitamine D, zoals verminderde blootstelling aan zonlicht, na een gastric bypass, bij chronische nierinsufficientie of chronisch inflammatoir darmlijden, aan ouderen die in een instelling verblijven en personen met een reeds doorgemaakte osteoporotische fractuur (sterke aanbeveling). Verder wordt een combinatie van calcium en vitamine D aanbevolen bij personen ouder dan 70 jaar

die geïnstitutionaliseerd zijn en/of die een verhoogd valrisisco hebben. Dit in kader van zowel preventie van fracturen als preventie van vallen (GRADE C, sterke aanbeveling). Ook wordt vitamine D aanbevolen bij osteoporose, zowel bij patienten die specifieke osteoporosemedicatie innemen als bij patienten zonder deze medicatie.
Volgens Formularium Ouderenzorg kan er geen bewijs gevonden worden waaruit blijkt dat systematisch toedienen van vitamine D- en calciumsupplementen aan niet-geïnstitutionaliseerde personen (zonder bewezen osteoporose) nuttig zou zijn. Het toedienen van vitamine D (cholecalciferol) aan oudere personen met een verhoogd valrisico vermindert wel de valfrequentie.
In de richtlijn van Ebpracticenet rond osteoporose[14] vinden we de volgende aanbeveling rond de basisbehandeling van osteoporose: lichaamsbeweging, voldoende inname van calcium (1 000–1 500 mg/dag) en vitamine D, rookstop en valpreventie.
In het K&G consensusrapport[15] wordt dagelijks 400 IE vitamine D-toediening aanbevolen bij alle kinderen, vanaf de geboorte tot en met de leeftijd van 6 jaar, gans het jaar door, onafhankelijk van het soort melkvoeding en de vitamine D-suppletie van de lacterende moeder. Bij kinderen met een donker (negroïde) huidtype worden hogere dosissen (600 IE/d) aanbevolen.

Totstandkoming

We vertrekken vanuit de aanbevelingen in de NICE guideline, welke onze bronrichtlijn is. Er is een consensus voor vitamine D-suppletie bij de volgende risicogroepen: pasgeborenen & kinderen onder 4 jaar, ouderen > 65 jaar, zwangeren en borstvoedende vrouwen, geïnstutionaliseerde personen, personen die om culturele redenen hun huid bedekken, personen met donkere huid en veganisten.

In de RIZIV-consensus rond rationeel gebruik van vitamine D en calcium[13] wordt een sterke aanbeveling gemaakt voor suppletie bij de volgende risicogroepen: een reeds doorgemaakte osteoporotische fractuur, voor mensen met een tekort aan zonlicht, gastric bypass, chronische nierinsufficiëntie, chronische inflammatoire darmziekten en voor ouderen die in een instelling verblijven. Echter wordt in dezelfde aanbeveling een voorafgaande screening aanbevolen voor personen met chronische nierinsufficientie en chronische inflammatoire darmaandoeningen. Suppletie wordt bijgevolg gestart en aangepast op geleide van de serumspiegel. We nemen deze groepen niet verder mee in onze aanbeveling.

Dezelfde RIZIV-consensus maakt een aanbeveling voor suppletie van vitamine D én calcium bij ouderen (> 70 jaar) die geïnstitutionaliseerd zijn en/of een verhoogd valrisico hebben. Gezien er bij ouderen voordien geen leeftijdscategorie werd afgebakend, heldere en solide methodologie in deze richtlijn en de lage evidence voor vitamine D-suppletie bij alle ouderen wordt de risicogroep 'geinstitutionaliseerde ouderen' gespecifieerd met deze bijkomende risicofactoren.
Nadien wordt vitamine D-suppletie bij osteoporose bekeken. Bijna alle klinische studies rond medicamenteuze behandeling van osteoporose werden uitgevoerd met vitamine D- en calciumsuppletie, met of zonder specifieke osteoporosemedicatie (bisfosfonaten, oestrogeenreceptor-modulatoren (SERM's), denosumab en teriparatide). Er is een sterk vermoeden (zwakke evidence) dat osteoporosemedicatie minder efficiënt zou werken zonder gelijktijdige vitamine D-suppletie. Op basis hiervan wordt vanuit het RIZIV een sterke aanbeveling gemaakt voor vitamine D-suppletie bij osteoporose.
Voor het routinematig toedienen van vitamine D bij osteoporose is geen EBM-bewijs op basis van RCT's, maar er is hiervoor wel een sterke "rationale" aangezien zowel een lage calciuminname als een lage vitamine D-status de botturnover verhogen en dus op termijn het osteoporoseproces kunnen versnellen.
Advies rond suppletie bij zwangeren wordt beantwoord in klinische vraag 6 en wordt hier niet verder meegenomen.

De risicogroepen 'donkere huid' en 'bedekte huid' worden benoemd in quasi elke aanbeveling rond vitamine D-suppletie. Studies zijn hier echter niet over terug te vinden en de aanbeveling lijkt dus volledig gebaseerd op een consensus. In geen van de geraadpleegde aanbevelingen wordt gespecifieerd vanaf wanneer we precies spreken over een donkere of bedekte huid.
De aanbeveling voor vitamine D-suppletie bij veganisten wordt niet ondersteund in de overige richtlijnen. Omwille van het feit dat zonlicht de voornaamste bron van vitamine D is, worden veganisten niet als risicogroep verder meegenomen in onze aanbevelingen.
"BCFI geeft point-of-care aanbevelingen. We baseren onze aanbeveling niet op de informatie die hier terug te vinden is. Wel nemen we dit mee voor het aftoetsen van de aanbevolen dosissen.

We komen tot de volgende aanbeveling voor vitamine D-suppletie:

	Risicogroep	GRADE
1	Kinderen tot en met 6 jaar	consensus
2	Personen ouder dan 70 jaar die geïnstitutionaliseerd zijn of een verhoogd valrisisco hebben	1C
3	Personen die hun huid bedekken	consensus
4	Personen met donkere huid	consensus
5	Osteoporose	1C
6	Na bariatrische heelkunde	-

Drie van de bovenstaande aanbevelingen kregen vanuit onze geraadpleegde bronnen reeds een GRADE toegekend. Voor personen met een donkere huid en personen met een bedekte huid zijn geen studies terug de vinden. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op een consensus. Om deze reden kennen we een GRADE 2C toe. De aanbeveling rond vitamine D-suppletie bij kinderen tot en met 6 jaar is gebaseerd op de consensus van Kind & Gezin. Verschillende richtlijnen zijn het eens dat suppletie bij kinderen dient gestart te worden in kader van het voorkomen van nutritionele rachitis. Hoe lang deze suppletie dient verdergezet worden is echter nog onderwerp van discussie.

Zo komen we tot de een aanbevelingen met onderstaande GRADES:

	Risicogroep	**GRADE**
1	Kinderen tot en met 6 jaar	1C
2	Personen ouder dan 70 jaar die geïnstitutionaliseerd zijn of een verhoogd valrisisco hebben	1C
3	Personen die hun huid bedekken	2C
4	Personen met donkere huid	2C
5	Osteoporose	1C
6	Na bariatrische heelkunde	2B

Op basis van de feedback tijdens de consensusprocedure hebben we de aanbeveling rond vitamine D-suppletie bij een bedekte huid laten vallen. Dit gezien het onduidelijk is wat hier precies mee bedoeld wordt. Verder weten we vanuit onze literatuurstudie dat het tijdens de maanden maart tot september voldoende is om de blote huid van beide handen en het aangezicht 10 tot 15 minuten bloot te stellen aan de zon. In de meerderheid van de gevallen zal bij personen die hun huid bedekken om culturele redenen deze huid alsnog vrij zijn. Een bedekking waarbij het volledige aangezicht en de handen bedekt zijn, is niet toegestaan in België. We laten deze aanbeveling dan ook vallen.

Bij een donkere huid zien we dezelfde vragen opkomen rond het definiëren van deze beschrijving. Dit kunnen we echter vanuit onze literatuurstudie niet specifiëren. We laten deze aanbeveling niet vallen, maar dit zou verder onderzocht moeten worden in toekomstige studies.

Klinische vraag 2: Is screening naar vitamine D-deficiëntie bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren nuttig?

Finale aanbeveling met GRADE en toelichting

Routinematig screenen naar vitamine D-deficiëntie bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren wordt niet aanbevolen (1C).
Diagnose van vitamine D-deficiëntie gebeurt door middel van bepaling van 25-hydroxyvitamine D in serum.

Onderbouwing

USPSTF - Screening for Vitamin D Deficiency in Adults[16]

Aanbeveling

De USPSTF concludeert dat er momenteel onvoldoende bewijs is om de voor- en nadelen van screening naar vitamine D-deficiëntie in asymptomatische, community-dwelling niet-zwangere volwassenen af te wegen. Er werd bijgevolg geen aanbeveling opgesteld.

Graad van aanbeveling en niveau van bewijskracht

Graad van aanbeveling is een I statement, volgens de *Task Force Recommendation Grades* (Appendix H). Het niveau van bewijskracht is niet van toepassing, aangezien er geen studies werden gevonden over deze specifieke vraag.

Samenhang

De klinische vraag van onze bronrichtlijn omvat onze klinische vraag, namelijk 'Is er bewijs voor screening naar vitamine D-deficiëntie bij volwassenen?'. De vraag wordt opgesplitst in deelvragen.

- 1a. Verbetert screening naar vitamine D-deficiëntie gezondheidsuitkomsten?
- 1b. Verschilt de effectiviteit van screening tussen subpopulaties van patiënten met een hoger risico op vitamine D-tekort (bv. geïnstitutionaliseerde personen, personen met obesitas, personen met weinig zonblootstelling, of ouderen) of verschilt het per ras of etniciteit?
- 2. Wat zijn de nadelen van screening naar vitamin D-deficiëntie?
- 3a. Verbetert behandeling van vitamine D-deficiëntie met vitamine D gezondheidsuitkomsten?
- 3b. Verschilt de effectiviteit van behandeling tussen subpopulaties van patiënten met een hoger risico op vitamine D-tekort (bv. geïnstitutionaliseerde personen, personen met obesitas, personen met weinig zonblootstelling, of ouderen) of verschilt het per ras of etniciteit?
- 4a. Wat zijn de nadelen van behandeling van vitamine D-deficiëntie met vitamine D?
- 4b. Zijn er verschillen in de nadelen van behandeling tussen subpopulaties van patiënten met een hoger risico op vitamine D-tekort (bv. geïnstitutionaliseerde personen, personen met obesitas, personen met weinig zonblootstelling, of ouderen) of zijn er verschillen per ras of etniciteit?

De zoekstrategie die USPSTF heeft gebruikt, is consistent met de klinische vraag.
Er is consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze presenteren en samenvatten, tenminste voor bovenstaande vraag 3 en 4. De samengevatte effectgroottes voor de verschillende uitkomsten worden beschreven in een summary of findings table en er wordt vermeld welke uitkomsten als relevant worden beschouwd. Voor onze klinische vraag, die overeenkomt met klinische vraag 1 (en 2) van deze bronrichtlijn, is er geen summary of findings table, omdat er geen relevante studies gevonden zijn.

Er is consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling. Omdat er geen bewijs is, kan er geen aanbeveling gemaakt worden. Er wordt wel vermeld dat het rapport kan gebruikt worden als basis voor de ontwikkeling van richtlijnen voor de klinische praktijk en andere hulpmiddelen voor kwaliteitsverbetering.

Courantheid

In deze bronrichtlijn zijn 46 studies geïncludeerd, waarvan 45 *randomized controlled trials* (RCT) en 1 *nested case-control study* binnen een RCT) die behandeling met vitamine D evalueren (dosering, frequentie, duur, al dan niet in combinatie met calcium). 13 hiervan werden beoordeeld als 'good quality', de andere waren 'fair quality'. Er worden geen studies gevonden die rechtstreeks de voordelen en nadelen van screening naar vitamine D-deficiëntie evalueren.
Deze bronrichtlijn is een revisie uit 2022 van een richtlijn uit 2014, dus mag als redelijk recent beschouwd worden. Op Cochrane en Medline vonden we geen nieuwere revelante informatie, die bij adaptatie in rekening genomen moet worden.

Toepasbaarheid

Deze *guideline* is van toepassing op *highly developed countries*, zoals België. Ook op vlak van zonblootstelling komt België grotendeels overeen met de Verenigde Staten (gelijkaardige breedtegraad), maar zonblootstelling is moeilijk te evalueren. We moeten vermelden dat er geen onderscheid kon worden gemaakt op basis van huidskleur, ras of etniciteit, omdat de geïncludeerde studies deze niet vermeldden of verschillende etniciteiten opnamen in hun onderzoekspopulatie. Wij hebben echter in onze onderzoeksvraag mensen met een donkere huidskleur geëxcludeerd (risicofactor). Maar omdat er voor geen enkele populatie voldoende evidentie is, vormt dit geen probleem voor de toepasbaarheid.
Er zijn patiënten die zeer laagdrempelig hun vitaminestatus willen laten controleren. Voor sommige patiënten is een bloedname een drempel. Maar omdat er geen aanbeveling wordt gedaan, is het moeilijk dit af te toetsen aan de voorkeur van de patiënt.
Een bloedonderzoek is makkelijk beschikbaar in de huisartspraktijk en goedkoop voor de patiënt. Géén bloedonderzoek is nog makkelijker. Beide opties zijn toepasbaar.

Belgische bron

Een RIZIV-consensusvergadering uit 2015 besluit dat in het kader van primaire preventie er geen bewezen voordelen voor routinematige screening zijn. Op basis hiervan wordt de sterke aanbeveling opgesteld dat deze screening niet wordt aanbevolen[13,17]. Voor deze beslissing baseert het RIZIV zich op de vorige editie van USPSTF uit 2014.
Formularium Ouderenzorg, een andere Belgische bron, baseert zich op de consensus van het RIZIV en raadt ook systematische vitamine D-bepaling bij ouderen af[18].

Totstandkoming

Onze bronrichtlijn van USPSTF maakt geen aanbeveling. De auteurs geven slechts aan dat het huidige wetenschappelijke bewijs onvoldoende is om de voordelen tegen de nadelen af te wegen wat betreft screening naar vitamine D-deficiëntie bij asymptomatische niet-zwangere *community-dwelling* volwassenen. De auteurs vermelden wel dat hun rapport kan gebruikt worden voor het opstellen van *clinical practice guidelines*. Het RIZIV maakte in 2015 tijdens een consensusvergadering de sterke aanbeveling tegen routinematige screening naar vitamine D-deficiëntie, omwille van het gebrek aan bewezen voordelen ervan. Zij baseerden zich hiervoor op USPSTF uit 2014. De revisie van deze richtlijn in 2021 kwam tot dezelfde conclusie als in 2014. Daarom kunnen we besluiten dat de consensus van het RIZIV geldig blijft.

Op basis van de sterke aanbeveling van het RIZIV en de afwezigheid van bewijsmateriaal volgens USPSTF komen we tot onderstaande aanbeveling met bijhorende GRADE.

	Aanbeveling	GRADE
1	Routinematig screenen naar vitamine D-deficiëntie bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren wordt niet aanbevolen.	1C

Als bijkomende informatie willen we meegeven dat de diagnose van vitamine D-deficiëntie wordt gesteld door middel van bepaling van 25-hydroxyvitamine D in serum.

Onze aanbeveling over deze klinische vraag werd niet meer aangepast na de consensusprocedure.

Klinische vraag 3: Bij wie is vitamine B12-bepaling nuttig?

Finale aanbeveling met GRADE en toelichting

Vitamine B12-bepaling kan worden uitgevoerd bij personen met anemie (2C).
Vitamine B12-bepaling kan worden uitgevoerd bij personen met neurologische symptomen (paresthesieën en ataxie) (2C).
Neem hiervoor volgende risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie in rekening: afwijkend voedingspatroon (veganisme, deficiënte voeding door alcoholgebruik), gekend potentieel opnameprobleem (IBD, maag- of darmresectie), gebruik van metformine en/of PPI.

Vitamine B12-bepaling wordt aanbevolen bij patiënten na bariatrische heelkunde (behalve bij een maagband). (2B).
Minstens jaarlijks.

Screening naar vitamine B12-deficiëntie gebeurt door middel van bepaling van vitamine B12 (of actief vitamine B12) in serum. Bij laagnormale waarden van vitamine B12, kan aanvullend methylmalonzuur bepaald worden (alternatief: proefbehandeling met vitamine B12).

Onderbouwing

ESPEN Micronutrient Guideline[1]

Aanbeveling

De *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) beveelt aan om vitamine B12-deficiëntie uit te sluiten bij alle patiënten met anemie, macrocytose, een bevestigde diagnose van polyneuropathie, een neurodegeneratieve ziekte of psychose.
Bij alle patiënten met een risico op deficiëntie of die een behandeling met vitamine B12 krijgen, moet de toereikendheid van de aanvulling ten minste jaarlijks worden beoordeeld aan de hand van het verdwijnen van de klinische symptomen en beschikbare laboratoriummarkers.

Graad van aanbeveling en niveau van bewijskracht

Volgens het SIGN evaluatiesysteem wordt de graad van aanbeveling *good practice point* (GPP) toegekend. Dit is een *expert consensus*, welke *best practice* aanbeveelt gebaseerd op de klinische ervaring van de richtlijnontwikkelaars. Deze categorie is heel belangrijk op gebied van voeding, waar

niet altijd degelijke studies bestaan voor relevante vragen, omwille van ethische redenen of methodologische beperkingen, zoals de onmogelijkheid om te blinderen[19]. Voor bovenstaande aanbevelingen werd telkens een sterke consensus van 98 % bereikt.
Het niveau van bewijskracht wordt niet vermeld. Er is namelijk geen bewijs uit onderzoek, maar enkel bewijs van klinische ervaring.

Samenhang

Per micronutriënt worden de volgende klinische vragen gesteld.

1. Wat is de belangrijkste functie van het micronutriënt? Wat zijn de nutritionele behoeften in orale, enterale en parenterale nutritie?
2. Hoe wordt de diagnose van een deficiëntie gesteld?
3. Wanneer moet een deficiëntie of toxiciteit behandeld worden?
4. Hoe moet een deficiëntie behandeld worden?

Vragen 2 en 3 zijn consistent met onze klinische vraag.
De zoekstrategie is niet helemaal consistent met onze klinische vraag, want er wordt niet specifiek gezocht naar diagnostiek. De in- en exclusiecriteria zijn ook niet duidelijk vermeld.
Voor onze klinische vraag zijn er geen interventioniële studies gevonden. Er bestaan enkel observationele cohortstudies en *case reports*. Daarom kan er over deze klinische vraag niets vermeld worden in de *summary of evidence*[20]. Bijgevolg is er geen consistentie tussen de samenvatting van de *evidence* en de formulering van de aanbeveling. De auteurs vermelden vele symptomen en risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie (o.a. in tabel 10 en 11), maar maken slechts de aanbeveling om vitamine B12 te bepalen bij anemie, macrocytose, polyneuropathie, neurodegeneratieve ziekte of psychose. De formulering van de aanbeveling gebeurt op basis van consensus.

Courantheid

Onze bronrichtlijn is in 2022 gepubliceerd. Er worden 38 studies met betrekking tot vitamine B12 geïncludeerd. Geen van deze is een interventionële studie. Op Cochrane en Medline vonden we geen recentere relevante referenties. Daarom is er een herziening van de aanbeveling in onze bronrichtlijn niet nodig.

Toepasbaarheid

De richtlijn is opgesteld door de European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) en kan bijgevolg toegepast worden op de populatie in Europese landen.
De verwachtingen van de patiënt worden niet nagegaan in de bronrichtlijn. De diagnose van vitamine B12-deficiëntie wordt gesteld via een bloedonderzoek. Er zijn patiënten die zeer laagdrempelig hun vitaminestatus willen laten controleren. Voor sommige patiënten is dit een drempel.
Een bloedonderzoek is makkelijk beschikbaar in de huisartspraktijk en goedkoop voor de patiënt. De vitamine B12-status is niet altijd makkelijk te interpreteren door de clinicus, omdat er geen gouden standaardtest is waarmee vitamine B12-deficiëntie als ooraak van klachten met zekerheid kan worden aangetoond of uitgesloten, en er geen eensgezindheid bestaat over de cut-off waarden van deze biomarkers. Dit probleem is universeel en niet typisch voor België.

Belgische bronnen

Domus Medica raadt in het document Laboratoriumtests voor Huisartsen aan om vitamine B12 te bepalen bij anemie ter uitsluiting van vitamine B12-deficiënte anemie[21].
Formularium Ouderenzorg vermeldt dat vitamine B12-deficiëntie moet worden opgespoord in geval van macrocytaire anemie en in het kader van een differentiaaldiagnose voor sommige neurologische stoornissen (paresthesieën en ataxie)[18]. Zij verwijzen ook naar het beschreven verband met

neuropsychiatrische stoornissen zoals dementie (zeer zeldzame oorzaak), delier en depressie. Bij deze patiënten is de noodzaak van vitamine B12-bepaling en suppletie niet duidelijk.
Farmaka raadt aan om vitamine B12 minstens jaarlijks te bepalen bij patiënten na bariatrische heelkunde, behalve na een maagband[22]. Daar volstaat het om jaarlijks een algemener labo uit te voeren, en vitamine B12 slechts aan te vragen bij anemie.

Totstandkoming

ESPEN[1] beveelt aan om vitamine B12-deficiëntie uit te sluiten bij anemie, macrocytose, bewezen diagnose van polyneuropathie, neurodegeneratieve ziektes en psychose. Bij gebrek aan onderliggend bewijs, steunen deze aanbevelingen op consensus. Omdat Domus Medica[21] enkel aanraadt om vitamine B12 te bepalen bij anemie, hebben we beslist de andere aanbevelingen niet zomaar over te nemen. Meestal is macrocytaire anemie de belangrijkste uiting van een vitamine B12-deficiëntie[23]. In een vroeg stadium kan enkel macrocytose zonder anemie voorkomen. Vitamine B12-deficiëntie zonder anemie is meestal geen uiting van een ernstige aandoening. Bijgevolg behoeft het geen behandeling en moet dus niet ontdekt worden. Omgekeerd kan er wel anemie optreden zonder macrocytose, zoals wanneer een concomitante ferriprivie de macrocytose maskeert[21].
Zowel BCFI[7] als Formularium Ouderenzorg[18] vermelden de zeldzame, maar mogelijk irreversibele neurologische stoornissen als gevolg van vitamine B12-deficiëntie. Dit presenteert zich vaak zonder anemie en blijkt gelinkt aan vitamine B12-deficiëntie zelf en niet aan onderliggende ziekte. Omwille van de mogelijke irreversibiliteit is het belangrijk deze diagnose niet te missen. Bewezen polyneuropathie is niet praktisch in de huisartspraktijk en is bovendien slechts een van de mogelijke uitingen, daarom hebben we paresthesieën en ataxie als mogelijk symptomen toegevoegd.
The American Society for Metabolic & Bariatric Surgery (ASMBS)[3] raadt aan om minstens jaarlijks vitamine B12 te bepalen bij patiënten die een sleeve gastrectomie, een gastric bypass of biliopancreatische derivatie (al dan niet met duodenale switch) hebben ondergaan. Het is dus niet nodig bij patiënten met een maagband. Deze aanbeveling hebben we overgenomen. Farmaka[22] maakt dezelfde aanbeveling.
Er is onvoldoende bewijs voor vitamine B12-bepaling bij neurodegeneratieve ziekte en psychose. Daarom hebben we deze aanbevelingen weggelaten.
Voor het systematisch screenen bij bepaalde medicatie is onvoldoende bewijs. Mensen met bariatrische heelkunde in de voorgeschiedenis moeten standaard gesupplementeerd worden, maar omwille van de onduidelijke dosis hiervan is een opvolging van de serumspiegel aangeraden. Het is niet duidelijk of bij mensen die een vitamine B12-supplement nemen de vitamine B12-status moet opgevolgd worden..

De aanbevelingen van ESPEN steunen op consensus en krijgen de GRADE GPP (*good practice points*) toegewezen vanuit de bronrichtlijn. Voor anemie werd een GRADE van 2C toegekend door Laboratoriumtests voor Huisartsen[21]. De aanbeveling om vitamine B12 te bepalen bij neurologische symptomen is gebaseerd op consensus. Daarom kennen wij een graad 2C toe aan deze aanbeveling. ASMBS wijst een GRADE van 2B toe aan de aanbeveling om minstens jaarlijks na bariatrische heelkunde de vitamine B12-status te bepalen, behalve bij een maagband[3].

	Aanbeveling	GRADE
1	Anemie	2C
2	Neurologische symptomen (paresthesieën en ataxie)	2C
3	Minstens jaarlijks na bariatrische heelkunde (behalve bij een maagband)	2B

Extra informatie:

- Screening naar vitamine B12-deficiëntie gebeurt door middel van bepaling van vitamine B12 (of actief vitamine B12) in serum. Bij laagnormale waarden van vitamine B12, kan aanvullend methylmalonzuur bepaald worden (alternatief: proefbehandeling met vitamine B12).
- Risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie: afwijkend voedingspatroon (veganisme, deficiënte voeding door alcoholgebruik), gekend potentieel opnameprobleem (IBD, maag- of darmresectie), gebruik van metformine en/of PPI.

Onze aanbevelingen over deze klinische vraag werden niet meer aangepast na de consensusprocedure.

Klinische vraag 4: Welke vitamines worden aanbevolen na bariatrische heelkunde?

Finale aanbeveling met GRADE en toelichting

Na bariatrische heelkunde wordt een supplement met vitamine B1 aanbevolen (2C).
De aanbevolen dosis wisselt afhankelijk van de richtlijn tussen een dosis boven de ADH (1,1-1,2 mg per dag) tot een dosis van 12 tot zelfs 50 mg per os per dag. Dit kan in de vorm van een multivitaminepreparaat, een- of tweemaal per dag.

Na bariatrische heelkunde wordt een supplement met foliumzuur aanbevolen (2B).
De aanbevolen dosis wisselt afhankelijk van de richtlijn tussen 400 en 1000 µg per os per dag. Een hogere dosis zou vitamine B12-deficiëntie kunnen maskeren. Dit kan in de vorm van een multivitaminepreparaat, een- of tweemaal per dag. Dosisaanpassing is mogelijk op basis van de serumspiegels. Soms zullen extra supplementen nodig zijn.

Na bariatrische heelkunde wordt een supplement met vitamine B12 aanbevolen (2B).
De aanbevolen dosis wisselt afhankelijk van de richtlijn tussen 350 en 500 µg per os per dag. Dit kan in de vorm van een multivitaminepreparaat, een- of tweemaal per dag. Dosisaanpassing is mogelijk op basis van de serumspiegels. Soms zullen extra supplementen nodig zijn.

Na bariatrische heelkunde wordt een supplement met vitamine D aanbevolen (2B).
De aanbevolen dosis wisselt afhankelijk van de richtlijn tussen 800 en 4000 IE vitamine D per os per dag. Dit kan in de vorm van een multivitaminepreparaat, een- of tweemaal per dag. Dosisaanpassing is mogelijk op basis van de serumspiegels. Toxiciteit is beschreven bij dagelijkse doses van > 10.000 tot zelfs 100.000 IE of bij een eenmalige dosis van miljoenen IE[1]*.*

Na bariatrische heelkunde wordt een supplement met vitamine A aanbevolen (2C).
De aanbevolen dosis van vitamine A wisselt afhankelijk van de richtlijn tussen 5000 en 10 000 µg vitamine A per os per dag, met de lagere dosissen bij LAGB en de hogere dosissen bij de duodenale switch. Suppletie kan in de vorm van een multivitaminepreparaat, een- of tweemaal per dag. Soms zullen extra supplementen nodig zijn. Acute toxiciteit bij volwassenen komt voor bij een inname van vitamine A boven 300.000 IE in enkele uren of dagen. Chronische toxiciteit treedt op bij dagelijkse doses van meer dan 25.000 IE per dag gedurende meer dan 6 jaar of > 100.000 IE per dag gedurende meer dan 6 maanden met grote interindividuele variabiliteit[1]*.*

Na bariatrische heelkunde wordt een supplement met vitamine E aanbevolen (2C).
De aanbevolen dosis van vitamine E wisselt afhankelijk van de richtlijn rond 15 mg per os per dag. Suppletie kan in de vorm van een multivitaminepreparaat, een- of tweemaal per dag. Soms zullen extra

supplementen nodig zijn. Toxische effecten zijn heel zeldzaam, zelfs bij de upper limit van 1000 mg per dag voor meerdere jaren treden er geen nevenwerkingen op[1].

Na bariatrische heelkunde wordt een supplement met vitamine K aanbevolen (2C).
De aanbevolen dosis van vitamine K wisselt afhankelijk van de richtlijn tussen 90 en 300 mg per os per dag, met de lagere dosissen bij LAGB en de hogere dosissen bij de duodenale switch. Suppletie kan in de vorm van een multivitaminepreparaat, een- of tweemaal per dag. Soms zullen extra supplementen nodig zijn. Vitamine K1 en K2 zijn niet geassocieerd met toxiciteit.

Naast vitamines worden ook andere micronutriënten zoals ijzer, calcium, koper, zink en selenium aangeraden.

Onderbouwing

American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients[3]

Aanbeveling

Vitamine B1-suppletie boven de RDA (*recommended daily allowance*) wordt voorgesteld om vitamine B1-deficiëntie te voorkomen (1,1-1,2 mg/dag). Alle patiënten na bariatrische heelkunde zouden dagelijks minstens 12 mg vitamine B1 moeten nemen (GRADE C, BEL 3) en bij voorkeur 50 mg van een vitamine B-complex supplement of multivitamine een of twee keer per dag (GRADE D, BEL 4).
Alle patiënten na bariatrische heelkunde zouden vitamine B12-suppletie moeten nemen (GRADE B, BEL 2). De dosis is afhankelijk van de toedieningsweg (GRADE B, BEL 2): peroraal aan 350-500 µg per dag (smelttablet, sublinguaal, vloeibaar), intramusculair of subcutaan aan 1 mg maandelijks en via neusspray volgens de aanbevolen dosis van de fabrikant.
Alle patiënten na bariatrische heelkunde zouden 400-800 µg foliumzuur per os moeten nemen via hun multivitamine (GRADE B, BEL 2). Vrouwen van vruchtbare leeftijd zouden 800-1000 µg foliumzuur per os moeten nemen (GRADE B, BEL 2).
De aanbevolen preventieve dosis van vitamine D bij patiënten na bariatrische heelkunde zouden gebaseerd moeten zijn op serumwaarden van vitamine D. De aanbevolen vitamine D dosis is 3000 IE per dag, tot bloedspiegels van 25-hydroxyvitamine D meer dan voldoende zijn (30 ng/ml) (GRADE D, BEL 4). Er is een 70-90 % lagere vitamine D-bolusdosis nodig in vergelijking met vitamine D2 om dezelfde effecten te behalen als bij gezonde niet-bariatrische patiënten (GRADE A, BEL 1).
Alle patiënten na bariatrische heelkunde zouden vitamine A, E en K moeten nemen nemen. De dosis is afhankelijk van het type procedure. Na een laparoscopic adjustable gastric banding wordt vitamine A aan 5000 IE per dag, vitamine K aan 90-120 µg/dag (GRADE C, BEL 3) en vitamine E aan 15 mg/dag aanbevolen (GRADE D, BEL 4). Na een Roux-en-Y gastric bypass en een laparoscopische sleeve gastrectomie wordt vitamine A aan 5000-10000 IE/dag, vitamine K aan 120 µg/dag en vitamine E aan 15 mg/dag aanbevolen (GRADE D, BEL 4). Na een duodenal switch wordt vitamine A aan 10000 IE/dag, vitamine K aan 300 mg/dag (GRADE B, BEL 2) en vitamine E aan 15 mg/dag aanbevolen (GRADE D, BEL 4). Hogere onderhoudsdosissen van de vetoplosbare vitamines kunnen nodig zijn bij een voorgeschiedenis van deficiëntie van vitamine A, E of K (GRADE D, BEL 4). Er zijn ook wateroplosbare vormen van vetoplosbare vitamines beschikbaar om absorptie te bevorderen (GRADE D, BEL 4). Speciale aandacht is nodig bij zwangere vrouwen die vitamine A en K nemen na bariatrische heelkunde (GRADE D, BEL 3).
Ook suppletie van calcium, ijzer, zink en koper wordt aanbevolen na bariatrische heelkunde (GRADE C, BEL 3).

Graad van aanbeveling en niveau van bewijskracht

Omwille van de uitgebreide aanbevelingen, hebben we in de alinea hierboven telkens de graad van aanbeveling en het niveau van bewijskracht bij de aanbeveling vermeld.

Samenhang

De bronrichtlijn adresseert volgende klinische vragen.

1. Wat is de aanbeveling voor preoperatieve screening naar deficiënties van micronutriënten in patiënten die plannen om bariatrische heelkunde te ondergaan?
2. Wat is de aanbeveling voor postoperatieve screening naar deficiënties van micronutriënten in patiënten die bariatrische heelkunde gehad hebben?
3. Wat zijn de aanbevelingen wat betreft suppletie om deficiënties van nutriënten te voorkomen bij patiënten die bariatrische heelkunde gehad hebben?
4. Wat zijn de aanbevelingen wat betreft repletie om deficiënties van nutriënten te behandelen bij patiënten die bariatrische heelkunde gehad hebben?

Onze klinische vraag komt overeen met bovenstaande vraag 3.

De zoekstrategie is consistent met de klinische vraag. De doorzochte databanken worden niet vermeld. Er is consistentie tussen de geselecteerde evidence en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten. Er zijn veel studies, maar van beperkte kwaliteit en zeer uiteenlopend, die aantonen dat vitaminedeficiënties frequent zijn na een bariatrische ingreep en kunnen leiden tot belangrijke morbiditeit. Maar er is weinig onderzoek naar de werkzaamheid van vitaminesupplementen. Dit wordt benoemd door de auteurs in een apart literatuurdocument. Er zijn geen summary of evidence tabellen opgesteld, waardoor het onderliggende bewijs en de kwaliteit hiervan een kluwen is dat een heel karwei vormt om te doorgronden.

Er is niet altijd een duidelijke samenhang tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbevelingen. Onze bronrichtlijn steunt op wetenschappelijk bewijs dat bariatrische heelkunde een tekort aan vitamine B1, foliumzuur, vitamine B12, vitamine D, A, E en K kan veroorzaken en suppletie de serumspiegel kan verbeteren, maar voor de doseringen ontbreekt het bewijs vaak. Voor vitamine B1 nemen de auteurs voornamelijk aanbevelingen van andere reviews over, die grotendeels gebaseerd zijn op consensus en beperkte onderliggende literatuur. De auteurs geven aan dat ze hun aanbevolen dosering hierop toch baseren bij gebrek aan betere studies. Ook voor vitamine B12 wordt een aanbeveling van ASMBS uit 2008 gevolgd bij gebrek aan recente rigoureuze en langetermijn studies. De aanbeveling van foliumzuur lijkt gebaseerd te zijn op de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor de algemene populatie, maar wordt niet vermeld. Ook voor vitamine D is meer onderzoek nodig over de aanbevolen dosis en is er voorlopig ook geen consensus. De auteurs halen terecht aan dat de aanbevolen dosis best gebaseerd wordt op de serumspiegels, maar bevelen intussen aan om met 3000 IE van vitamine D te starten. Hiervoor is het onderliggende bewijs onduidelijk. De aanbevelingen van vitamine A, E en K worden ook gebaseerd op de richtlijn van ASMBS uit 2008. Deze richtlijn baseert zich echter op (oude) prospectieve cohortestudies en case series om aan te tonen dat deficiëntie van deze vitamine voorkomt na bariatrische heelkunde, en op case reports om aan te tonen dat ook nadelige gevolgen van deze deficiënties voorkomen.

Courantheid

De bronrichtlijn heeft in totaal 402 studies geïncludeerd, waarvan slechts zeer weinig goed opgestelde *clinical trials*. Omdat bariatrische heelkunde een *hot topic* is, is er intussen nog veel onderzoek gepubliceerd. Onze zoektocht op Cochrane leverde geen resultaten op, maar op Medline vonden we 17 *systematic reviews* en 31 RCT's die gepubliceerd zijn sinds 2016, het moment tot wanneer in onze bronrichtlijn naar literatuur is gezocht. Er is geen nieuw bewijs gepubliceerd dat de aanbevelingen in de geselecteerde richtlijn zou kunnen beïnvloeden, maar wel bewijs van hogere kwaliteit. Dit zal dus een effect hebben op de GRADE en het niveau van bewijskracht dat we zullen toewijzen aan de aanbevelingen.

Toepasbaarheid

Deze richtlijn baseert zich voornamelijk op bronnen uit de Verenigde Staten. De patiëntenpopulatie komt waarschijnlijk goed overeen met de Belgische patiëntenpopulatie. Belangrijk om mee te delen is dat er in de bronrichtlijn geen onderscheid wordt gemaakt op basis van ras, etniciteit en chirurgische procedure.

De verwachtingen van patiënten worden niet vermeld. Van patiënten wordt een levenslange inname van supplementen verwacht, wat ook een kostenplaatje met zich meebrengt. Dat vraagt veel *compliance*. Bijgevolg geven patiëntenorganisaties (vb. Nederlandse Stichting over Gewicht) aan dat voedingsadviezen schijnen te wisselen tussen instellingen. Dit leidt tot verwarring bij patiënten.

De eerste twee jaar postoperatief kan de opvolging het best door een multidisciplinair gespecialiseerd team gebeuren, omdat de kennis bij de huisarts hier niet altijd voldoende is en deze niet voldoende tijd en middelen heeft om dieet- en levensstijladviezen aan te reiken en op te volgen. Vanaf het derde jaar heeft de huisarts de nodige expertise om de patiënten verder te begeleiden, al dan niet met behulp van follow-upprotocollen van individuele ziekenhuizen. Er zijn geen culturele bezwaren te verwachten.

Belgische bronnen

De belangrijkste Belgische bron in verband met opvolging na bariatrische heelkunde is deze van Farmaka[22]. Farmaka maakt, in tegenstelling tot onze bronrichtlijn, duidelijk een onderscheid per chirurgische procedure. Ook beveelt Farmaka algemeen multivitamines aan, zonder hiervan een dosis of uniforme inhoud te vermelden. Deze multivitamines bevatten volgens Farmaka minstens vitamine B1 en foliumzuur. Bovenop deze multivitamines, doet Farmaka nog aanvullende aanbevelingen. Na een maagring en een sleeve gastrectomie kan vitamine D aan 800 IE per dag en vitamine B12 aan 1 mg per dag per os of 1 mg per 3 maanden intramusculair overwogen worden. Na een gastric bypass en biliopancreatische derivatie, al dan niet met duodenale switch, wordt sowieso extra vitamine D en vitamine B12 aanbevolen aan dezelfde dosis. Bij deze laatste ingreep kan nog extra vitamine A, E en K overwogen worden. Er wordt bovendien aangeraden om de vitaminestatus jaarlijks te controleren via een bloedname. Verder is het belangrijk te benoemen dat ook andere micronutriënten, zoals ijzer, calcium, koper, zink en selenium worden aanbevolen.

Een andere relevante Belgische bron is Obesitaschirurgie van Duodecim. Zij bevelen postoperatief levenslang multivitamines en preparaten die calcium en vitamine D bevatten aan. Bij een aangetoonde vitamine B12-deficiëntie, wordt extra suppletie toegevoegd via tabletten (1 mg 2-3 keer per week of zelfs dagelijks) of via intramusculaire injecties (1 mg elke 3-4 maanden)[24].

Totstandkoming

Er was nog geen aanbeveling over vitamines na bariatrische chirurgie in de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn. Onze bronrichtlijn beveelt vitamine B1, foliumzuur, vitamine B12, vitamine D, A, E en K aan na bariatrische heelkunde. We hebben beslist om de aanbeveling van onze bronrichtlijn gedeeltelijk over te nemen, namelijk enkel de vitamines die aanbevolen worden zonder de doseringen. De auteurs bevelen telkens ook de dosis van het betreffende vitamine aan. Wij hebben echter beslist om geen aanbeveling te doen over de dosering, omdat de gegeven aanbeveling meestal zeer beperkt onderbouwd is en er geen internationale consensus over bestaat.

Over vitamine B1 zijn er onvoldoende dosis-respons studies. Er is ook een gebrek aan consensus over de dosis. Daarom kunnen we geen aanbeveling doen over de aanbevolen dosering. Voor vitamine B12 baseert onze bronrichtlijn zich op de *guidelines* van American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)/ The Obesity Society (TOS)/ASMBS uit 2013[25]. Deze richtlijn is echter niet specifiek over welke dosis er nodig is van vitamine B1 na bariatrische heelkunde. De richtlijn vermeldt enkel dat suppletie moet voorzien worden zodat de serumconcentraties binnen de normale grenzen blijven.

Wat betreft vitamine B12, beval *ASMBS Nutrition Clinical Practice Guidelines* in 2008[26] aan om 350-500 µg vitamine B12 per os te geven, gebaseerd op oudere studies. Omdat recent onderzoek over vitamine

B12-suppletie na bariatrische heelkunde beperkt is, zijn de aanbevelingen van ASMBS uit 2008 en de recentere AACE/TOS/ASMBS uit 2013 voorlopig niet herzien. Wij oordelen dat we op basis van het onderliggende bewijs geen aanbevelingen over de dosis kunnen maken.
Ook voor foliumzuur kunnen we de herkomst van de aanbevolen dosis onvoldoende traceren.
Alsook voor vitamine D is meer onderzoek nodig over de aanbevolen dosis en is er voorlopig ook geen consensus.
De aanbevelingen van vitamine A, E en K worden ook gebaseerd op de richtlijn van ASMBS uit 2008, waar onvoldoende sterk bewijs aan de basis ligt.

De aanbevelingen van Farmaka bevelen dezelfde vitamines aan als onze bronrichtlijn, met het enige verschil dat volgens Farmaka vitamine B12 en vitamine D slechts overwogen moet worden bij een maagband en een sleeve gastrectomie. Omwille van het beperkte onderliggende bewijs (vier richtlijnen gebaseerd op expert consensus en beperkte evidentie, die sterk uiteenlopend zijn), beslissen wij om geen onderscheid te maken op basis van de chirurgische procedure.

Ten slotte kiezen we ervoor om enkele *systematic reviews* en RCT's, die we tegenkwamen bij het nagaan van het nieuwere wetenschappelijke bewijs, mee te nemen. Dit doen we niet om onze aanbevelingen te adapteren, maar om eventueel een hogere graad van aanbeveling en/of niveau van bewijskracht toe te kennen (zie Appendix H).

De toegekende GRADE van onze bronrichtlijn is meestal gebaseerd op de dosis, niet op de nood van het supplement in se. De GRADE van de bronrichtlijn is opgesteld volgens het AACE 2010 Protocol (zie Appendix H).

Voor vitamine B1 wordt GRADE 3C toegekend aan een dosis van minstens 12 mg en 4D aan een dosis van 50 mg. Ook een recente *systematic review*[27] mee in rekening genomen, met beperkingen en gebaseerd op niveau 1 tot 3 studies, kennen wij de aanbeveling GRADE 2C toe.

De aanbeveling van vitamine B12 op zich wordt gelinkt aan een GRADE van 2B. Ook een perorale dosis van 350-500 µg per dag en een intramusculaire dosis van 1 mg per maand krijgen een GRADE van 2B. We beslissen om een GRADE 2B toe te kennen aan onze aanbeveling, rekening houdend met een recente *systematic review*[28], gebaseerd op RCT's.
De inname van foliumzuur aan 400-800 µg per dag wordt aanbevolen met een GRADE van 2B, en voor vrouwen van vruchtbare leeftijd aan 800-1000 µg per dag (GRADE 2B). Hier hebben we geen nieuw bewijsmateriaal voor gevonden, waardoor we GRADE 2B aanhouden voor de aanbeveling van foliumzuur.

De inname van vitamine D aan 3000 IE per dag totdat de serumspiegels > 30 ng/ml zijn werd door de bronrichtlijn gelinkt aan GRADE 4D. Op basis van 3 recente RCT's en een recente *systematic review* van RCT's[29–32] besluiten we een GRADE 2B toe te kennen aan onze aanbeveling over vitamine D.

Vitamine E wordt aanbevolen aan 15 mg/d (Grade D, BEL 4). Voor een maagband wordt vitamine A aan 5000 IE per dag en vitamine K aan 90–120 µg per dag aanbevolen (Grade C, BEL 3). Voor een sleeve gastrectomie en een gastric bypass is dit 5000 tot 10.000 IE per dag voor vitamine A en 90 tot 120 µg per dag voor vitamine K (Grade D, BEL 4). Voor een duodenale switch wordt van vitamine A een dosis van 10.000 IE per dag aangeraden en van vitamine K 300 µg per dag (Grade B, BEL 2). Wij kennen een GRADE van 2C toe voor het toedienen van deze vitamines.

We kiezen ervoor om zwakke aanbevelingen op te stellen, omdat de voor- en nadelen in balans of onzeker zijn. De dure kostprijs en de inspanning van het levenslang dagelijks innemen van vitamines en het gebrek aan klinische eindpunten in de studies, staan tegenover de mogelijk ernstige gevolgen van vitaminedeficiënties, die voorlopig voornamelijk in *case reports* zijn beschreven.

	Aanbeveling	GRADE
1	Vitamine B1	2C
2	Vitamine B12	2B
3	Foliumzuur	2B
4	Vitamine D	2B
5	Vitamine A	2C
5	Vitamine E	2C
7	Vitamine K	2C

Op basis van de feedback tijdens de consensusprocedures hebben we als bijkomende informatie de gewenste dosissen weergegeven. Hierover kunnen we geen aanbeveling maken omwille van het beperkte wetenschappelijke bewijs en de tegenstrijdigheid van de verschillende bronnen. Omdat de bezorgdheid omtrent mogelijke toxiciteit van de vetoplosbare vitamines werd geuit, hebben we tevens als bijkomende informatie de maximaal aanbevolen hoeveelheid toegevoegd voor vitamine A, D, E en K.

Klinische vraag 5: Hebben (multi)vitamines een plaats binnen primaire preventie?

Finale aanbeveling met GRADE en toelichting

Het gebruik van bètacaroteen wordt afgeraden in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker (1B).

Een beschermend effect kon niet aangetoond worden. Verder is er mogelijk een gestegen risico op cardiovasculaire mortaliteit en longkanker bij personen met een reeds verhoogd risico (rokers en personen die sporadische blootgesteld werden aan asbest).

Het gebruik van vitamine E wordt afgeraden in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker (2B).

Een beschermend effect kon niet aangetoond worden. Verder is er een mogelijk gestegen risico op een hemorragisch CVA.

Onderbouwing

USPSTF - Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: Preventive Medication[33]

Aanbeveling

1) De USPSTF concludeert dat het huidige bewijs onvoldoende is om de balans tussen voor- en nadelen van het gebruik van multivitaminesupplementen voor de preventie van hart- en vaatziekten of kanker te beoordelen.

2) De USPSTF concludeert dat het huidige bewijs onvoldoende is om de balans tussen voor- en nadelen van het gebruik van enkele of gepaarde voedingssupplementen (anders dan bètacaroteen en vitamine E) voor de preventie van hart- en vaatziekten of kanker te beoordelen.

3) De USPSTF raadt het gebruik van bètacaroteen- of vitamine E-supplementen af ter voorkoming van hart- en vaatziekten of kanker.

Graad van aanbeveling en niveau van bewijskracht

1) Onvoldoende bewijs om een aanbeveling te maken
2) Onvoldoende bewijs om een aanbeveling te maken
3) Grade D

Samenhang

De zoekstrategie is voldoende consistent met onze klinische vraag. Er wordt vertrokken vanuit vier relevante klinische vragen:

1) What is the efficacy of multivitamin supplementation for reducing cardiovascular disease, cancer, and mortality in the general adult population?
2) What are the harms of multivitamin supplementation in the general adult population?
3) What is the efficacy of supplementation with single nutrients or functionally related nutrient pairs for reducing cardiovascular disease, cancer, and mortality in the general adult population?
4) What are the harms of supplementation with single nutrients in the general adult population?

Er is een goede consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten en de formulering van de aanbeveling. Voor details verwijzen we naar de matrix (Appendix H).

Courantheid

1) Cochrane werd doorzocht met de MeSH termen (Multivitamins AND ('cardiovascular disease' OR 'cancer')). We beperken de zoekresultaten tot publicaties in de afgelopen twee jaar. Hiermee wordt één artikel gevonden dat op basis van titel en abstract niet weerhouden wordt. Medline wordt doorzocht met dezelfde MeSH-termen. Hier vinden we initieel 32 zoekresultaten waarvan geen relevante. Exclusie gebeurde op publicatiedatum, titel en abstract.
2) Cochrane doorzoeken we met I: Vitamins AND O: ("Cardiovascular Mortality" OR "Cancer") 4 zoekresultaten. Twee studies worden geëxcludeerd obv. publicatiedatum. De twee overige studies handelen over vitamine A en E.
3) Cochrane werd doorzocht met de MeSH termen ("betacarotenes" AND ("cardiovascular" OR "cancer")) en ("vitamin E" AND ("cardiovascular" OR "cancer")). Voor bètacaroteen vinden we geen zoekresultaten. Voor vitamin E wordt van de drie zoekresultaten geen enkele weerhouden op basis van titel en abstract. Via Medline komen we met de MeSH termen (("vitamin E" OR "beta-carotene") AND ("cardiovascular" OR "cancer") AND "primary prevention") tot 36 zoekresultaten. Hier weerhouden we één artikel [34] dat een gestegen incidentie van longkanker bij intensieve rokers met gelijktijdige suppletie van bètacaroteen bevestigt.

Toepasbaarheid

1) De studies rond multivitamines werden uitgevoerd op gezonde Amerikaanse volwassenen zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis of kanker. Doch één studie werd uitgevoerd op een uitsluitend mannelijke populatie.
2) De studies rond de afzonderlijke vitaminesupplementen werden doorgaans niet uitgevoerd op een algemene, gezonde populatie maar net op een zeer specifieke populatiegroep zoals oudere mannen of personen met een voorgeschiedenis van kanker. Bij *outcome* kanker werd meestal slechts één specifiek type kanker opgevolgd (prostaatkanker, adenocarcinoom…). De uitgevoerde studies zijn doorgaans dus niet extrapoleerbaar naar de algemene populatie.
3) Twee van de zes studies rond het effect van bètacaroteen en vitamine werden enkel uitgevoerd op personen die roken of sporadisch blootgesteld werden aan asbest. Verhoogde incidentie werd enkel vastgesteld bij combinatie met betacaroteensuppletie. De gepoolde resultaten van de

overige vier studies tonen ook een significant gestegen risico op cardiovasculaire mortaliteit (follow-up 4 -12 jaar).
De voorkeuren van de populatie werden niet nagegaan. Vitaminesupplementen zijn vrij beschikbaar in België. Een specifieke expertise is niet vereist.

Belgische bronnen

Op BCFI vinden we terug dat het gebruik van multivitaminepreparaten in primaire preventie niet zinvol is. Er wordt benoemd dat multivitamines geen beschermend effect hebben.
Gezien onduidelijkheid rond het 'bewezen zijn' van het niet beschermende effect vroegen we hieromtrent verduidelijking aan Prof dr. Thierry Christiaens, werkzaam bij BCFI. Deze bevestigde ons dat je inderdaad nooit kan bewijzen dat iets niet werkt (wetenschapsfilosofische vaststelling). Het is echter aan wie beweert werkzaamheid te hebben om dat te bewijzen. Hierna behouden we dus de stelling dat er 'onvoldoende bewijs' is om multivitamines in primaire preventie aan te bevelen.
Ook Farmaka bevestigt dat het algemeen nut van de toediening van multivitaminesupplementen (al dan niet gecombineerd met mineralen) niet aangetoond is.
Adviezen rond multivitaminesupplementen bij malabsorptie, alcoholafhankelijkheid en na bariatrische heelkunde worden niet meegenomen gezien we deze risicofactoren excludeerden.

Totstandkoming

Het algemene nut van suppletie met multivitamines kon tot heden niet aangetoond worden. Zowel onze bronrichtlijn als de Belgische richtlijnen maken een conforme aanbeveling.
Voor het uitgebreider beantwoorden van deze vraag baseren we ons voornamelijk op onze bronrichtlijn rond (multi)vitaminesuppletie.[33] De USPSTF maakt een aanbeveling tégen het gebruik van bètacaroteen en vitamine E. Voor beide vitamines kon geen voordeel aangetoond worden in primaire preventie. Voor bètacaroteen, een precursor van vitamine A, wordt er op basis van enkele RCT's een significant paradoxaal verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit en longkanker vastgesteld bij rokers en personen met sporadische blootstelling aan abest (en dus een reeds verhoogd risico). De nadelen overtreffen hier de (niet aangetoonde) voordelen waardoor we een sterke tegenaanbeveling kunnen maken. Er is een matig niveau van bewijskracht.

In verband met vitamine E toonden twee studies een verhoogd risico op hemorragisch CVA aan, waardoor er besloten wordt tot geen netto voordeel. We maken een zwakke tegenaanbeveling. Er is een matig niveau van bewijskracht.
Omwille van onvoldoende bewijskracht ten voordele van multivitamines kan er geen aanbeveling rond multivitamines opgesteld worden.

	Aanbeveling	**GRADE**
1	Het gebruik van bètacaroteen wordt afgeraden in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker.	1B
2	Het gebruik van vitamine E wordt afgeraden in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker.	2B

Onze aanbeveling over deze klinische vraag werd niet aangepast na de consensusprocedure.

Klinische vraag 6: Welk advies betreffende het gebruik van vitamines geven we aan zwangere vrouwen?

Finale aanbeveling met GRADE en toelichting

Een foliumzuursupplement van 0,4 mg wordt aanbevolen aan alle zwangere vrouwen (1A).
Suppletie dient gegeven te worden vanaf 4 weken voor de conceptie tot en met de 12e week van de zwangerschap.
Bij vrouwen met een verhoogd risico op neuralebuisdefect wordt een dosis van 4 mg per dag aanbevolen. Tot de risicogroep behoren vrouwen met een voorgeschiedenis van neuraalbuisdefect bij vorige baby's, vrouwen met diabetes en epilepsiepatienten onder medicatie.

Vitamine D-suppletie wordt aanbevolen bij zwangere vrouwen uit de risicogroepen (2B).
De aanbevolen dosis is 800 IE per dag.
Dit geldt voor vrouwen met een reeds verhoogd risico op een vitamine D-deficiëntie, zoals vrouwen met een donkere huid en na bariatrische heelkunde.

Onderbouwing

Domus Medica – Zwangerschapsbegeleiding[4]

Aanbeveling

1) Beveel de inname van 400 µg foliumzuur per dag aan vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van de 12e week van de zwangerschap.
2) Overweeg vitamine D-toediening bij zwangere vrouwen uit de risicogroepen.

Graad van aanbeveling en niveau van bewijskracht

1) Grade 1A
2) Grade 2B

Samenhang

Voor de klinische vraag rond foliumzuur is de zoekstrategie is consistent met de klinische vraag. Er wordt verwezen naar verschillende richtlijnen en *systematic reviews* waarbij de uitgangsvraag telkens de invloed van inname FZ preconceptioneel op maternale gezondheid en zwangerschapsuitkomst (waaronder telkens minstens preventie neuralbuisdefect) is. Eén voetnoot handelt over het effect van multivitamines. De conclusie in de verschillende bronnen is een substantiele reductie neuralebuisdefecten na inname van foliumzuur vanaf 6-8 weken preconceptie. Enkel meest recente Cochrane review kon geen evidentie aantonen. Deze evidence wordt correct samengevat in de aanbeveling.
Ook voor vitamine D-suppletie is de zoekstrategie is consistent met de klinische vraag. Er wordt verwezen naar verschillende richtlijnen en *systematic reviews* rond systematische toediening van vitamine D tijdens de zwangerschap met outcome positieve en negatieve effecten, zowel foetaal als materneel. Algemeen zien we in de studies een normaliseren van de vitamine D-status bij alle groepen, echter met onduidelijke klinische betekenis. Enkel bij risicogroepen zoals Zuid-Aziatische vrouwen, etnische minderheidsgroepen, vrouwen die hun huid volledig bedekken... zien we een vermindering van negatieve *outcome*. Evidentie blijft echter sterk wisselend. De auteurs vatten correct dit samen als

'overweeg toediening bij risicogroepen' en geven dit een GRADE 2B. Ze erkennen hierin de onzekerheid van de aanbeveling.
Het is onduidelijk waarop de benoemde risicogroepen gebaseerd zijn. De studies waarop de aanbeveling zich baseert tonen enkel een significant verschil in outcome bij Zuid-Aziatische moeders waaruit mogelijks de risicogroepen donkere huid en bedekte huid geextrapoleerd werden. Suppletie bij veganistisch dieet, BMI > 30 en leeftijd 19 - 24 jaar kan niet verklaard worden vanuit de bronnen.

Courantheid

Voor vitaminesuppletie bij zwangeren werd eerst cochrane doorzocht voor foliumzuur met PICO 'P: antenatal care' AND 'I: Folic acid'. We beperken ons tot artikels met publicatiedatum tussen 01/01/2014 tem. 01/02/2023. Via PICO vinden we 0 zoekresultaten. We zetten onze PICO om in zoektermen waarna we overblijven met 4 zoekresultaten. Geen van deze dient meegenomen te worden in onze adaptatie gezien geen enkele review handelt over de invloed foliumzuursuppletie op positieve of negatieve outcome bij geboorte.

Nadien werd de cochrane database opnieuw doorzocht met PICO 'P: antenatal' en 'I: vitamin D' We beperken ons telkens tot artikels met publicatiedatum tussen 01/01/2016 en 01/02/2023. Via PICO vinden we 0 zoekresultaten. Nadien zoeken we met behulp van MeSH termen 'antenatal care' AND 'vitamin D' waarbij we drie reviews vinden. Gezien er veel onduidelijkheid is over het wel dan niet zinvol zijn van vitamine D suppletie worden ze alle drie grondiger bekeken - ongeacht de uitkomst. Eén review[35] geeft aan geen conclusie te kunnen trekken gezien onvoldoende bewijs. De twee overige reviews bespreken een mogelijks voordeel ivm. Vroeggeboorte[36] en voorkomen zwangerschapsdiabetes[37] , maar ook hier wordt gesteund op zeer weinig bewijs en is er onduidelijkheid in verband met mogelijke nadelen.

Toepasbaarheid

Voor foliumzuur zijn de besproken studies zijn uitgevoerd op de Engelse en Belgische populatie. Bijna alle studies werden uitgevoerd op gezonde volwassenen met een gemiddelde socio-economische status. De studiepopulatie is dus toepasbaar in de Belgische zorgcontext.
De besproken studies rond vitamine D-suppletie zijn uitgevoerd op Engelse, Belgische en Zuid-Aziatische populatie uit zowel risicogroepen als niet-risicogroepen. Gezien voor elke studie de groep goed beschreven is en we ook geïnteresseerd zijn in risicogroepen (zoals vrouwen uit Aziatische landen) zijn de resultaten extrapoleerbaar naar de Belgische zorgcontext en bijgevolg bruikbaar voor onze aanbeveling.
Voor beide supplementen werd ee voorkeur van de populatie niet nagegaan. Zowel foliumzuur als vitamine D-supplementen zijn laagdrempelig beschikbaar in België. Een specifieke expertise is niet vereist.

Belgische bronnen

De Hoge Gezondheidsraad adviseert vrouwen met zwangerschapswens een supplement foliumzuur nemen van 400 µg per dag minimaal 1 maand voor de conceptie en minstens tot 12 weken (3 maand) na de conceptie. Ze maken geen concrete aanbeveling rond het al dan niet geven van vitamine D bij zwangeren. Indien het vereist bevelen ze een dosis van 800 IE per dag tijdens de zwangerschap en de borstvoedingsperiode[2,12].
BCFI beveelt in primaire preventie aan om bij alle vrouwen hun foliumzuurinname met 0,4-0,5 mg per dag te verhogen vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van het eerste trimester. In secundaire preventie – bij vrouwen die reeds een kindje met een neuraalbuisdefect hadden - wordt periconceptioneel veiligheidshalve een hogere dosis van 4 mg per dag aanbevolen. Ook bij andere risicofactoren voor neuraalbuisdefecten zoals inname van anti-epileptica, diabetes, sikkelcelanemie en inname van sulfasalazine kan periconceptioneel een dosis van 4 mg gebruikt worden. Vitamine D-suppletie bij zwangeren wordt beschreven als 'mogelijk' en wordt voornamelijk geadviseerd bij

vrouwen met een donkere huid. Indien met suppletie gestart wordt is de aanbevolen dosis 800 IE per dag.

Totstandkoming

Doorheen de verschillende geraadpleegde bronnen vinden we eenduidige aanbeveling rond het starten van foliumzuursuppletie vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van de 12e week van de zwangerschap.
Er is goede evidence dat een substantiële reductie van neuraalbuisafwijkingen bekomen wordt bij systematische suppletie met foliumzuur voor en tijdens de zwangerschap. De voordelen overtreffen de nadelen. De toegekende GRADE uit onze bronrichtlijn kan behouden worden.

Rond vitamine D suppletie tijdens de zwangerschap vinden we meer wisselende en onzekere adviezen en is de evidence bijgevolg minder sterk. Er zijn RCT's met beperkingen en enkele observationele studies terug te vinden voor risicogroepen zoals vrouwen uit Zuid-Azië.
Zowel de Hoge Gezondheidsraad[2,12] als BCFI[7] benoemt dat vitamine D suppletie mogelijk is tijdens de zwangerschap. Wanneer dit wel of niet gegeven dient te worden wordt niet verder gespecifeerd. Over een dosis van 800 IE – indien suppletie gewenst is – zijn beiden het eens. Voornamelijk op basis van de *evidence* uit de gevonden RCT's weerhouden we de aanbeveling tot suppletie bij risicogroepen.

	Aanbeveling	GRADE
1	Beveel een dagelijkse suppletie met 0,4 mg foliumzuur aan vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van de 12e week van de zwangerschap. Bij vrouwen met een verhoogd risico wordt een hogere dosis aanbevolen.	1A
2	Overweeg vitamine D-toediening bij zwangere vrouwen uit de risicogroepen.	2B

Onze aanbeveling over deze klinische vraag werd niet aangepast na de consensusprocedure.

Discussie

Het doel van deze thesis is Belgische huisartsen bijstaan in de dagelijkse praktijk door het aanbieden van evidence-based aanbevelingen over screening, preventie en behandeling van vitaminedeficiënties. Onze adviezen zijn aangepast aan de Belgische context en kunnen dus niet steeds internationaal toegepast worden.

Omwille van het gebrek aan wetenschappelijke studies van hoge kwaliteit, is een aanzienlijk deel van onze aanbevelingen gebaseerd op *expert consensus*. Dit gebrek aan *evidence* verklaart mede het opvallende aandeel van de Belgische richtlijnen die gebruikt werden voor het opstellen van onze aanbevelingen. Gezien we deze aanbevelingen toepasbaar wilden maken voor de Belgische zorgcontext, woog bij een consensus de opinie van de Belgische experts meer door.

Met deze aanbevelingen richten we ons op huisartsen. We hopen dat zij zich geruggensteund voelen door deze aanbevelingen, zodat ze enerzijds overdiagnostiek en overgebruik van vitamines kunnen tegengaan en anderzijds de juiste risicogroepen voor tekorten kunnen identificeren. We willen wel benadrukken dat we de patiënten hiermee niet bereiken. Aanvullend zou een educatieprogramma voor patiënten kunnen bijdragen aan een verantwoord gebruik van vitaminesupplementen en labobepalingen en bijgevolg een enorme kostenbesparing kunnen betekenen.

Vitamine D-suppletie wordt aanbevolen bij kinderen tot en met 6 jaar (1C), bij personen ouder dan 70 jaar die geïnstitutionaliseerd zijn of een verhoogd valrisico

hebben (1C), bij personen met een donkere huid (2C), in de behandeling van osteoporose (2C) en na bariatrische heelkunde (2B).

Voor de aanbeveling rond vitamine D-suppletie werd vertrokken vanuit een *NICE-guideline* en deze werd verder afgetoetst aan de hand van adviezen vanuit de Hoge Gezondheidsraad en RIZIV-aanbevelingen. We focusten ons op risicogroepen waar suppletie aanbevolen wordt onafhankelijk van een eventuel voorafgaande screening. De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn maakte een aanbeveling tot suppletie bij pasgeborenen en kinderen, ouderen, geinstitutionaliseerde persoenen, veganisten en personen met een donkere huid. We voegden personen met osteoporose en personen na bariatrische heelkunde toe aan deze aanbeveling. Bij deze risicogroepen kan een screening verantwoord worden maar beïnvloedt dit niet het advies tot suppletie. Veganisten werden niet weerhouden gezien hier geen aanbeveling rond gemaakt werd in onze bronrichtlijnen én we weten dat de meerderheid van de vitamine D-synthese (tot 90%) gebeurt via de huid.

De weerhouden aanbeveling is vitamine D-suppletie bij kinderen tot en met 6 jaar (1C), personen ouder dan 70 jaar die geïnstitutionaliseerd zijn of een verhoogd valrisico hebben (1C), personen met een donkere huid (2C), bij de behandeling van osteoporose (2C) en na bariatrische heelkunde (2B).

In de toekomst zou er verder onderzoek gevoerd moeten worden naar het het opstellen van een eenduidige risicogroep voor suppletie. Verder zou gedefinieerd kunnen worden vanaf welk huidtype we spreken van een donkere huid die suppletie vereist.

Routinematig screenen naar vitamine D-deficiëntie bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren wordt niet aanbevolen (GRADE 1C).

De tweede klinische vraag stelt zich de vraag of routinematig screenen naar vitamine D-deficiëntie bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren wordt aanbevolen. Voor deze vraag sluiten we de risicofactoren waar sowieso een supplement wordt aanbevolen zonder voorafgaande bepaling uit. Deze factoren worden beschreven in klinische vraag 1. Ook symptomen van een vitamine D-deficiëntie, zoals botpijn en spierzwakte, worden uitgesloten, omdat zij wel een bepaling verdienen. De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn geeft geen antwoord op deze vraag. Omdat onze bronrichtlijn van USPSTF geen uitspraak doet omwille van het gebrek aan wetenschappelijke bewijs, hebben we de consensusvergadering van het RIZIV gevolgd die een tegenaanbeveling doet voor deze bepaling. In de toekomst hopen we uiteraard dat verder onderzoek kan uitwijzen of gezonde volwassenen baat hebben bij een vitamine D-supplement. Verder kunnen de risicogroepen waarbij een vitamine D-bepaling een meerwaarde kan bieden – wat buiten het bestek van onze thesis valt – nog nauwkeuriger gedefinieerd worden.

Vitamine B12-bepaling kan worden uitgevoerd bij personen met anemie (GRADE 2C), neurologische symptomen (paresthesieën en ataxie) (GRADE 2C) en na bariatrische heelkunde (GRADE 2B).

De derde klinische vraag bekijkt bij wie vitamine B12-bepaling nuttig kan zijn. Hier willen we eigenlijk weten bij welke risicofactoren en symptomen een vitamine B12-deficiëntie mogelijk nefaste gevolgen kan hebben en dus behandeling behoeft. De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn vermeldt risicofactoren en symptomen van vitamine B12-deficiëntie, maar maakt geen aanbeveling over de indicaties van serumbepaling. De internationale literatuur is hierin zeer uiteenlopend en meestal uitsluitend gebaseerd op consensus. Wij besloten de bronrichtlijn van ESPEN niet volledig te volgen, omwille van de niet altijd te achterhalen onderbouwing. We namen de indicatie anemie over van Domus Medica, voegden de neurologische symptomen toe op basis van BCFI en Formularium Ouderenzorg en volgden ASMBS voor de aanbeveling na bariatrische heelkunde. Uiteindelijk komt onze aanbeveling het meest overeen met deze van NHG. Volgens NHG kan vitamine B12-bepaling overwogen worden bij anemie, neurologische symptomen zoals ataxie en paresthesieën en een verminderde resorptie van vitamine B12[38]. Onze aanbeveling richt zich niet op wie gesupplementeerd moet worden en aan welke dosis. Het is ook belangrijk te bemerken dat voor de diagnostiek van

vitamine B12-deficiëntie geen eensgezindheid bestaat over welke biomarker het nauwkeurigst is voor de diagnose, en de referentiewaarden hiervan. We hebben dus de patiënten *at risk* voor een vitamine B12-deficiëntie geïdentificeerd, maar het effectief stellen van de diagnose behoeft nog meer onderzoek.

Na bariatrische heelkunde wordt supplemetie met vitamine B1 (GRADE 2C), foliumzuur (GRADE 2B), vitamine B12 (GRADE 2B), vitamine D (GRADE 2B), vitamine A (GRADE 2C), vitamine E (GRADE 2C) en vitamine K (GRADE 2C) aanbevolen.

Klinische vraag 4 ging na welke vitamines na bariatrische heelkunde worden aangeraden. De oorspronkelijk Duodecim-richtlijn vermeldt dat de absorptie van vitamine B12 gecompromitteerd kan worden na bariatrische chirurgie, maar maakt verder geen aanbeveling over aangeraden suppletie. Farmaka beveelt, net als vele andere nationale en internationale richtlijnen, multivitamines aan[22]. De samenstelling en doseringen van multivitamines zijn in de internationale literatuur echter zeer uiteenlopend, waardoor er geen uniform begrip multivitamines bestaat. Daarom hebben we er bewust voor gekozen om aanbevelingen op te stellen per vitamine. Van daaruit vertrekkende kan alsnog gekeken worden of er multivitamines beschikbaar zijn die al deze vitamines omvatten. Een bijkomende bedenking is dat er in de studies naar dit onderwerp meestal slechts wordt gekeken naar het bestaan van deficiënties ten gevolge van de ingreep, en niet naar de klinische gevolgen ervan. Deze zijn meestal slechts beschreven in *case reports*. Naar de toekomst toe is het belangrijk om in het verder onderzoek een onderscheid te maken tussen de verschillende ingrepen, omdat er grote verschillen in malabsorptie te verwachten zijn afhankelijk van het type ingreep. Ook dosisresponsstudies ontbreken voorlopig voor de meeste vitamines.

Het gebruik van bètacaroteen (1B) en vitamine E (2B) wordt afgeraden in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker.

Voor deze aanbeveling baseerden we ons op een richtlijn van USPSTF. Het gebrek aan evidence om een aanbeveling tot suppletie van multivitamines te maken werd bevestigd doorheen onze verdere zoektoch naar relevante bronnen, zowel nationaal als internationaal. Een tegenaanbeveling kan hier niet gemaakt worden gezien het moeilijk is te bewijzen dat iets 'niet werkt'. Van rationeel voorschrijven kan niet gesproken worden als er geen bewijs van meerwaarde is en hieruit extrapolerend dus ook een verhoogd risico gelopen wordt op het creëeren van een nutteloze kost.
Gezien het moeilijk is om multivitamines te definiëren worden in de matrix de verschillende vitamines apart besproken. Omwille van mogelijke risico's wordt er een tegenaanbeveling gemaakt in verband met suppletie van bètacaroteen en vitamine E.

Een foliumzuursupplement van 0,4 mg wordt aanbevolen aan alle zwangere vrouwen (1A). Vitamine D-suppletie wordt aanbevolen bij zwangere vrouwen uit de risicogroepen (2B).

De nationale en internationale literatuur zijn eenduidig rond hun aanbeveling tot foliumzuursuppletie bij zwangerschap. Dit wordt aanbevolen bij alle zwangeren. De meest recente studies hieromtrent dateren echter uit de jaren '80. Dit kan verklaard worden vanuit ethische bezwaren om bewust géén foliumzuur suppletie te starten bij een groep vrouwen om bijgevolg te kijken in welke mate er alsnog neuralebuisdefecten zullen optreden. Naar alle waarschijnlijkheid zal dit dan ook niet meer geherevalueerd worden in toekomstige studies.
Voor vitamine D suppletie zijn de aanbevelingen minder coherent. Er zijn enkele vergelijkende studies die nagaan of vitamine D suppletie bij zwangeren zinvol is. Deze werden voornamelijk uitgevoerd bij vrouwen uit Zuid-Aziatische landen. Met deze informatie kunnen we enkel bevestigen dat suppletie zinvol lijkt bij zwangeren uit risicogroepen. Verder onderzoek zal nodig zijn om een sterkere aanbeveling te maken.

Sterktes en zwaktes

Een van de sterke punten van deze thesis is het gestandaardiseerde proces dat gevolgd werd voor de adaptatie van een richtlijn. Volgens de ADAPTE-procedure konden we gestructureerd te werk gaan. Dankzij het noteren van alle stappen in de matrix is de ontwikkeling van onze aanbevelingen ook transparant voor de buitenwereld. Dit verhoogt de betrouwbaarheid van deze thesis.

Verder zijn we vertrokken vanuit de klinische praktijk. We behandelen de thesis niet vitamine per vitamine maar proberen een antwoord te bieden op de meest voorkomende vragen van patiënten en artsen. Hierdoor hopen we de aanbevelingen vlotter toepasbaar te maken.

Ten slotte werd er waardevolle informatie verzameld tijdens de consensusprocedures. Zo konden we onze aanbevelingen meer toepasbaar maken voor eindgebruikers. Klinische vraag 1 werd op basis van deze input nog aangepast en voor klinische vraag 4 werd extra nuttige randinformatie toegevoegd.

Een belangrijk struikelblok tijdens de ontwikkeling van onze aanbevelingen was het beperkte wetenschappelijke bewijs dat rond vitamines voorhanden is. Het was niet altijd makkelijk om onze weg hierin te vinden. De aanbevelingen in onze bronrichtlijnen zijn wel vaker gebaseerd op studies met ernstige beperkingen in studiedesign, zoals een kleine steekproef of extrapolatie van outcomes. Ook merkten we bij diepgaand nazicht van onze bronnen dat een aantal van de aanbevelingen gebaseerd is op een ‘verbetering van vitamineserumspiegels’. Vaak is het echter onduidelijk wat de klinische relevantie hiervan is.

Een andere beperking is dat onze richtlijn niet alle vragen van een huisarts over vitamines omvat. Zo komen screening van vitamine D deficiëntie bij symptomen of risicofactoren, vitamine B1-substitutie bij alcoholabusus niet of foliumzuurdeficiënte anemie niet aan bod. We hebben onze klinische vragen gekozen op basis van wat ons het meest relevant leek.
Verder was onze onervarenheid met het proces van richtlijnontwikkeling een beperking voor dit onderzoek.

Conclusie

De Duodecim-richtlijn ‘Vitamines’ werd geadapteerd en getoetst aan de Belgische praktijkvoering. Hierbij werden zes klinische vragen opgesteld die ons het meest toepasbaar leken in de eerste lijn. Deze handelen rond suppletie van vitamine D alsook screening naar deficiëntie van vitamine D en vitamine B12. Verder onderzochten we of vitaminesuppletie zinvol is na bariatrische heelkunde of bij een zwangerschap(wens). Ten slotte gingen we het nut van (multi)vitaminesupplementen in primaire preventie na. Na het toepassen van een consensusprocedure werden waar nodig aanpassingen gemaakt in de huidige aanbevelingen rond screening naar en suppletie van vitamines. Het volledige proces werd in detail vastgelegd in een gestandaardiseerde matrix.

Referenties

1. Berger, M. M. *et al.* ESPEN micronutrient guideline. *Clinical Nutrition* **41**, 1357–1424 (2022).
2. Hoge Gezondheidsraad. *Voedingsaanbevelingen voor België*. www.hgr-css.be (2016).
3. Parrott, J. *et al.* American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surgery for Obesity and Related Diseases* **13**, 727–741 (2017).
4. N. Dekker, R. Goemaes, J. Neirinckx, L. Seuntjens & K. Smets. Zwangerschapsbegeleiding. *Domus Medica* (2015).
5. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Vitamin D and Health. (2016).
6. Tabesh, M. R., Maleklou, F., Ejtehadi, F. & Alizadeh, Z. Nutrition, Physical Activity, and Prescription of Supplements in Pre- and Post-bariatric Surgery Patients: a Practical Guideline. *Obesity Surgery* vol. 29 3385–3400 Preprint at https://doi.org/10.1007/s11695-019-04112-y (2019).
7. BCFI. Vitaminen. https://www.bcfi.be/nl/chapters/15?frag=16857&matches=Vitaminen%7Cvitaminen.
8. World Health Organization. Antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience Nutritional interventions update: Vitamin D supplements during pregnancy. *Human Reproduction Programme* (2020).
9. Delvaux, N. *et al.* Adaptatie Duodecim Richtlijnen, versie 9. *Ebpracticenet* (2020).
10. The AGREE Next Steps Consortium. *AGREE II: instrument voor beoordeling van richtlijnen*. www.agreetrust.org (2009).
11. NICE. *Vitamin D: supplement use in specific population groups Public health guideline*. www.nice.org.uk/guidance/ph56 (2014).
12. Hoge Gezondheidsraad. Vitamine D, zink en CoViD-19. (2021).
13. Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Consensusvergadering: Het rationeel gebruik van calcium en vitamine D. *RIZIV* (2015).
14. Duodecim Publishing Company Ltd. Osteoporose. *Ebpracticenet* (2017).
15. Kind&Gezin. Consensus vitamine-D-suppletie. (2013).
16. Krist, A. H. *et al.* Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA - Journal of the American Medical Association* vol. 325 1436–1442 Preprint at https://doi.org/10.1001/jama.2021.3069 (2021).
17. Dominique Boudry MD, vzw F. asbl, Liesbeth Christiaens MD, vzw F. asbl, Bérengère Couneson, P. Kul., Gert Laekeman, professor, P. P. Kul. & Geert Vergrote, professor, P. K. S. L. G. & Kul. Rational Use of Calcium and Vitamin D - Systematic literature review : full report. *RIZIV* Preprint at (2015).
18. Farmaka. Formularium Ouderenzorg: Vitaminen en mineralen. https://farmaka.bcfi.be/nl/formularium.
19. Bischoff, S. C. *et al. Standard Operating Procedures for ESPEN Guidelines and Consensus Papers*. http://www.agreetrust.org/ (2015).
20. Espen Micronutrient Guideline Appendix A Multimedia Component 2. *Clinical Nutrition* (2022).
21. Avonts M. *et al.* Aanbeveling Laboratoriumtests door Huisartsen. *Domus Medica* (2012).

22. Lic. Baitar Abdelbari *et al.* Bariatrische heelkunde - Opvolging. *Farmaka* Preprint at www.farmaka.be (2016).
23. Van Wijk MAM, Mel M, Muller PA & Silverentand WGJ, et al. NHG-Standaard Anemie. *Huisarts Wet* **46**, 9 (2003).
24. Duodecim Publishing Company Ltd. Bariatrische chirurgie (obesitaschirurgie). (2017).
25. Mechanick, J. I. *et al.* Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient - 2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases* vol. 9 159–191 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.soard.2012.12.010 (2013).
26. Aills, L., Blankenship, J., Buffington, C., Furtado, M. & Parrott, J. ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient. *Surgery for Obesity and Related Diseases* vol. 4 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.soard.2008.03.002 (2008).
27. Bahardoust, M. *et al.* B1 Vitamin Deficiency After Bariatric Surgery, Prevalence, and Symptoms: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity Surgery* vol. 32 3104–3112 Preprint at https://doi.org/10.1007/s11695-022-06178-7 (2022).
28. Kwon, Y. *et al.* Comparative risk of anemia and related micronutrient deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in patients with obesity: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews* **23**, (2022).
29. Luger, M. *et al.* Changes in Bone Mineral Density Following Weight Loss Induced by One-Anastomosis Gastric Bypass in Patients with Vitamin D Supplementation. *Obes Surg* **28**, 3454–3465 (2018).
30. Luger, M. *et al.* Vitamin D3 Loading Is Superior to Conventional Supplementation After Weight Loss Surgery in Vitamin D-Deficient Morbidly Obese Patients: a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Obes Surg* **27**, 1196–1207 (2017).
31. Mokhtari, Z. *et al.* The Effect of Vitamin D Supplementation on Serum 25-Hydroxy Vitamin D in the Patients Undergoing Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Obesity Surgery* vol. 32 3088–3103 Preprint at https://doi.org/10.1007/s11695-022-06121-w (2022).
32. Muschitz, C. *et al.* The Impact of Vitamin D, Calcium, Protein Supplementation, and Physical Exercise on Bone Metabolism after Bariatric Surgery: The BABS Study. *Journal of Bone and Mineral Research* **31**, 672–682 (2016).
33. US Preventive Services Task Force. Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: Preventive Medication. (2022).
34. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Lung Cancer Prevention (PDQ®): Health Professional Version. *PDQ Cancer Information Summaries* (2022).
35. Palacios, C., Peña-Rosas, J. P. & Kostiuk, L. K. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2019).
36. Nancy Medley, Joshua P Vogel, Angharad Care & Zarko Alfirevic. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2018).
37. Griffith, R. J. *et al.* Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* **6**, CD012394 (2020).
38. NHG-Standaard Laboratoriumdiagnostiek. (2021).

Appendix

A. Duodecim guideline Vitamins

Vitamins

EBM Guidelines
20.2.2020 • Latest change 8.1.2021
Editors

Essentials

The vitamin requirement of the human body is usually met by adequate nutrition. In northern countries like Finland, however, insufficient intake of vitamin D is common. In Finland also insufficient intake of thiamine and folate is common.
Risk groups for vitamin deficiencies include small children, immigrants, people on a vegan diet, elderly with inadequate food intake, alcoholics, and patients suffering from severe systemic diseases. In these groups the prophylactic use of vitamins may be beneficial, and diagnosed vitamin deficiencies should be actively treated.
Vegans require vitamin B12 supplementation.
All women planning pregnancy and pregnant women (until the end of week 12 of pregnancy) require folic acid supplementation.
Consider vitamin deficiency as a possible cause of vague or non-specific symptoms (such as aches, loss of strength, rashes) in the risk groups.

Vitamin D

The biologically most active forms of the fat-soluble vitamin D (calcidiol or 25(OH)D or 25-hydroxycholecalciferol) are vitamin D_3 (cholecalciferol) and vitamin D_2 (ergocalciferol).
Vitamin D_3 is synthesized in the skin under the influence of ultraviolet (UV) radiation. Vitamin D_2 is acquired in foods of vegetable origin.
Recommended supplementation dose varies depending on country and the person's age. Find out about local recommendations. In Finland, the recommended total vitamin D intake in individuals over 75 years of age is 20 µg/day and in others 10 µg/day.
Adequate vitamin D concentration may be assessed by determining the concentration of plasma calcidiol. Separate measurements of D_2 and D_3 are required only in special cases.
< 25 nmol/l: severe deficiency
< 50 nmol/l: deficiency
50–75 nmol/l: generally regarded as adequate concentration
75–120 nmol/l: target concentration in patients with osteoporosis
> 375 nmol/l: toxic concentration
Risk groups with respect to vitamin D deficiency include newborns and other children, elderly persons, as well as persons living in institutions or who are on vegan diet or have dark skin.
Excessive use of vitamin D preparations may lead to vitamin D overdose. Toxic amount of vitamin D cannot be acquired through exposure to sunlight or through diet. Dosage of more than 1 000 µg/day over several months may lead to hypercalcaemia 1 and related symptoms.

Vitamin D prophylaxis evd

Sufficient intake of vitamin D is important especially from the viewpoint of the growth and maintenance of bones. Rickets has virtually disappeared in countries where systematic vitamin D prophylaxis for children is practised.
Vitamin D belongs to the basic care of osteoporosis 2.
Vitamin D combined with calcium prevents fractures in the elderly A. Vitamin D may also protect the elderly from falling accidents.
Vitamin D and calcium supplementation is important in the prevention of osteoporosis associated with glucocorticoid treatment.
Vitamin D affects the human immune defence by enhancing immunity. Knowledge of the association between vitamin D deficiency and severe pulmonary infection caused by coronavirus has been increasing.
In Finland, the hospital district responsible for specialized care in the capital region (HUS) recommends vitamin D supplementation to all individuals older than 70 years and special groups during the coronavirus epidemic. See further details in 3.
The recommended first-line preparation should contain vitamin D in the form of vitamin D_3, which is the natural form for the human body and more effective than vitamin D_2.
For recommended dosage of vitamin D supplement, see table 1.

Table 1. Recommended dosage of vitamin D supplement in northern climate	
Age group	**Daily supplementation in addition to the amount acquired from food, throughout the year**
All children less than one year of age, starting at the age of 2 weeks	
Fully breastfed child	10 µg (400 IU)/day
Child receiving less than 500 ml/day of infant formula/follow-on formula	10 µg (400 IU)/day
Child receiving 500–800 ml/day of infant formula/follow-on formula	6 µg (240 IU)/day
Child receiving more than 800 ml/day of infant formula/follow-on formula	2 µg (80 IU)/day
Age 1 year	10 µg (400 IU)/day
Age 2–17 years	7.5 µg (300 IU)/day
Age 18–74 years	10 µg (400 IU)/day, only as required *
Age over 75	20 µg (800 IU)/day **
Pregnant or breast-feeding women	10 µg (400 IU)/day
Recommended total intake (combined amount of vitamin D acquired from food and possible supplementation preparates) is 20 µg/day in individuals over 75 years of age and 10 µg/day in all others. * During the darkest period of the year (October - March) in the absence of daily consumption of vitamin D-enriched dairy products, dietary fats, and/or fish. ** A smaller supplemental vitamin D dose (10 µg/day) may be sufficient, if diet regularly contains abundant amounts of vitamin D-enriched milk products, dietary fats and/or fish.	

Natural sources of vitamin D

In northern countries like Finland, efficient sunlight is provided from April to September only. Therefore, vitamin D acquired through food plays an important role for the well-being of the body. The body requires in total 40 µg of vitamin D per day (from food or food supplements) in order to prevent the concentration of vitamin 25(OH)D from decreasing.

The most important dietary sources of vitamin D include vitamin-enriched milk products and edible fat spreads as well as fish. Strict vegan diet that contains absolutely nothing of animal origin, not even dairy products, predisposes to vitamin D deficiency. Some vegetables and mushrooms, however, contain vitamin D.

Species of fish rich in fat (salmon, powan, vendace) have traditionally been recommended, but also species with less fat contain vitamin D. Egg yolk, liver, broiler as well as chantarelles and yellowfoot mushrooms are good sources of vitamin D.

Adding vitamin D in food

In certain countries, like in Finland, vitamin D_3 may be added to all liquid milk products (1–2 µg/100 ml) and all spreads.

Not even an abundant use of vitamin-enriched milk products will lead to exceeding of the upper limit of the daily vitamin D intake that is considered safe (children from 0 to 6 months of age 25 µg/day, from 6 to 12 months 35 µg/day, from 1 to 11 years 50 µg/day, and adolescents [from 11 years onwards] and adults 100 µg/day).

Vitamins A and E

Vitamins A and E are fat-soluble vitamins.

Vitamin A is needed e.g. for maintaining normal eyesight, growth of skin and the skeletal system, function of the immune system and as an antioxidant. Vitamin E acts in the body as an antioxidant.

Vitamin A is acquired from food, including both meat and vegetable dishes. Liver is especially rich in vitamin A. Of vegetables, carrots and kale contain lots of beta carotene, a precursor of vitamin A.

Reduced vision in low light is often the first symptom of vitamin A deficiency.

Disturbances in fat absorption in the intestinal tract (e.g. in patients who have undergone small bowel resection) predispose to deficiency of fat-soluble vitamins A and E.

Increased concentrations suggest excessive use of vitamin products.

During pregnancy, or when planning one, consumption of large amounts of foods and products containing liver should be avoided.

Vitamin A and E concentrations can be assessed by determining respective serum concentrations.

Thiamine (vitamin B1)

Thiamine is needed in carbohydrate metabolism.

Almost all nutrients, with the exception of sugars and dietary fats, contain thiamine. Foods rich in thiamine include, for example, whole grain foods, meat, fish, poultry, eggs, many vegetables and legumes.

A completely thiamine-free diet may cause deficiency symptoms already within a few weeks.

Alcoholics are a major risk group in developed countries.

Thiamine intake may be too low also in any other person.

In developing countries, a known thiamine deficiency condition is beriberi, the first symptoms of which include lack of appetite, nausea, heart palpitation, muscular tenderness and difficulties in walking. In alcoholics, the deficiency is often manifested as Wernicke's encephalopathy, see 4.
If thiamine deficiency is suspected, the patient is given 250 mg (5 ml) of thiamine through intramuscular injection or slow infusion once daily for a period of 3–5 days.
Concentration may be assessed by determining blood thiamine level.

Vitamin B12

Vitamin B_{12} consists of a group of cobalamins that act as coenzymes. Vitamin B_{12} has a role in the metabolism of amino acids and nucleic acids by converting folate to biologically active form.
Vitamin B_{12} is only acquired from food of animal origin, e.g. liver and milk products. Vegan diet does not provide a sufficient amount of vitamin B_{12}.
In order for vitamin B_{12} to be absorbed it must first be bound to the intrinsic factor, which is secreted by the gastric wall. Low concentrations of intrinsic factor occur e.g. in atrophic gastritis, coeliac disease, Crohn's disease, broad (fish) tapeworm disease 5 and following bariatric surgery. Some drugs (metformin, for example) may impair absorption of vitamin B_{12}.
B_{12} vitamin concentration may be assessed by determining the biologically active transcobalamin-bound vitamin B_{12}.
Symptoms of vitamin B_{12} deficiency include megaloblastic anaemia, exhaustion, various neurological disturbances as well as glossitis.
Vitamin B_{12} is a safe vitamin, since toxic effects have not been observed even when the intake is high.
Vitamin B_{12} should be given to patients with established deficiency or a clear risk of developing one. For more detailed information on investigations and treatment of vitamin B_{12} deficiency, see 6.

Folate and folic acid

Folate is a water-soluble vitamin in the vitamin B group, needed for the metabolism of amino acids and nucleic acids. The conversion of folate to biologically active form requires vitamin B_{12}.
Folate is the name for the natural form present in food. Folic acid is the respective synthetic vitamin present in vitamin preparations, dietary supplements and supplemented foods.
Folate is found abundantly e.g. in whole grain cereals, potatoes, green vegetables and liver.
Folate deficiency may be caused by too low intake (inadequate diet or malabsorption, e.g. coeliac disease) or increased need e.g. during pregnancy. Deficiency may also be caused by several different pharmaceuticals.
Symptoms of folate deficiency include megaloblastic anaemia, alterations in the skin, loss of appetite, muscular weakness, intestinal symptoms, reduced growth and neurological symptoms.
Folate concentration can be assessed by determination of serum folate.
A daily folic acid dose of 0.4 mg is recommended to all women planning pregnancy and to all pregnant women (until the end of week 12 of pregnancy) to prevent neural tube defects. Special groups require a higher dose, see 7 and local recommendations.
High intake of folic acid may mask vitamin B_{12} deficiency. Oral folic acid supplementation of more than 1 mg/day should not be started to treat macrocytic anaemia in a patient, even if his/her folate concentration would be low, before an underlying B_{12} deficiency has been excluded.
Folic acid should be given to patients with established deficiency or a clear risk of developing one. For more detailed information on investigations and treatment of folate deficiency, see 6.

Vitamin C

Vitamin C (L-ascorbate or L-ascorbic acid) is an antioxidant that functions as cofactor of enzymatic reactions and enhances iron absorption.
Dietary sources include fruits (especially citrus fruits), berries, vegetables and potatoes.
The daily need is estimated to be approximately 75–100 mg/day.
Risk groups of vitamin C deficiency include persons with very monotonic diet (alcoholics, chronically ill persons, elderly persons)
Deficiency is manifested as the disease scurvy which starts developing after 1–3 months of vitamin C deficiency. First symptoms include various haemorrhages and fatigue.
The absorption of vitamin C is reduced when consumption is high. A high single dose (over 3 g) may cause gastrointestinal symptoms, such as diarrhoea and gas buildup. High doses of vitamin C may be harmful to persons inclined to developing urinary calcium oxalate calculi.

Vitamin K

Fat-soluble K-vitamins affect mainly blood coagulation and calcium metabolism, as well as the health of the skeleton and blood vessels.
Vitamin K_1 (phylloquinone) is of vegetable origin and K_2 vitamins (menaquinones) are produced by microbes.
International recommendations on dietary intake vary between 75 and 120 µg/day.
Newborns are given 1 mg of vitamin K intramuscularly to reduce bleeding risk.
Vitamin K is used in adults for the treatment of warfarin overdose. Regular use of green vegetables or a minor vitamin K1 supplementation may even out fluctuation of INR levels and improve the control of warfarin therapy. See warfarin therapy 8.

Last reviewed as up-to-date 20.2.2020 • Latest change 8.1.2021
Article ID: ebm00518 (039.030)
© 2022 Duodecim Publishing Company Ltd

Vitamin D and vitamin D analogues with or without calcium supplement for preventing fractures in post-menopausal women and older men

Evidence summaries

21.8.2020 • Latest change 21.8.2020

Editors

Level of evidence: A

Vitamin D plus calcium can help prevent hip fracture or any type of fracture. Vitamin D alone, in the doses and formulations that have been used, appears unlikely to be effective in fracture prevention in older people.

Summary

A Cochrane review [1] included 53 studies with a total of 91 791 subjects. Thirty-one trials, with sample sizes ranging from 70 to 36 282 participants, examined vitamin D (including 25-hydroxy vitamin D) with or without calcium in the prevention of fractures in community, nursing home or hospital inpatient populations. Twelve of these 31 trials had participants with a mean or median age of 80 years or over. 22 smaller trials examined calcitriol or alfacalcidol (1-alphahydroxyvitamin D3), mostly with participants who had established osteoporosis. These trials were carried out in the setting of institutional referral clinics or hospitals.

Vitamin D alone, in the formats and doses tested, did not prevent hip fracture (RR 1.12, 95% CI 0.98 to 1.29; 11 studies, n= 27 693) or any new fracture (RR 1.03, 95% CI 0.96 to 1.11; 15 studies, n=28 271).

Vitamin D plus calcium resulted in a small reduction in hip fracture risk (RR 0.84, 95% CI 0.74 to 0.96; 9 studies, n=49 853). In low-risk populations (residents in the community: with an estimated 8 hip fractures per 1000 per year), this equates to 1 fewer hip fracture per 1000 older adults per year (95% CI 0 to 2). In high risk populations (residents in institutions: with an estimated 54 hip fractures per 1000 per year), this equates to 9 fewer hip fractures per 1000 older adults per year (95% CI 2 to 14). Vitamin D plus calcium also reduced the risk of new non-vertebral fractures (RR 0.86, 95% CI 0.78 to 0.96; 8 studies, n=10 380) and any type of fractures (RR 0.95, 95% CI 0.90 to 0.99; 10 studies, n=49 976). No statistically significant reduction in vertebral fractures was seen (RR 0.89, 95% CI 0.74 to 1.09; 4 studies, n=42 185). Mortality was not adversely affected by vitamin D plus calcium supplementation (RR 0.94, 95% CI 0.87 to 1.02; 6 studies, n=46 794). Most studies used 400 IU to 800 IU vitamin D3 daily with co-administration of 1000 mg calcium.

Two trials of alfacalcidol suggested that vertebral fractures may be prevented by taking alfacalcidol (RR 0.57, 95% CI 0.49 to 0.65; 2 studies, n=872), although the evidence did not suggest prevention of hip or non-vertebral fractures. The effect of calcitriol in fracture prevention was unclear, but it was associated with a statistically significant increase in risk of hypercalcaemia (RR 4.41, 95% CI 2.14 to 9.09; 4 studies, n=988).

Date of latest search: 2014-01-14

This document is linked to the following articles:

Falls of the elderly [1]
Nutritional disorders in the elderly [2]
Osteoporosis [3]
Vitamins [4]

References

Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database Syst Rev 2014;(4):CD000227. PubMed

Last reviewed as up-to-date 21.8.2020 • Latest change 21.8.2020
Article ID: evd07290 (000.000)
© 2022 Duodecim Medical Publications Ltd

B. Protocol en goedkeuring ethisch comité

Vragen en antwoorden

Vragen	Antwoorden
De masterproef bestaat uitsluitend uit een literatuurstudie.	ja
Confirmatie stap	ja

Adaptatie Duodecim-richtlijn Vitamines

Dossiernr.:	MP018575
[[[Stage/Masterproef/Keuzevak]]]:	Masterproef I HAIO, 2020 – 2023
Faculteit/opleiding:	Faculteit Geneeskunde - Master in de huisartsgeneeskunde
Studiefase:	eerste fase
Academiejaar:	2021-2022
Gewenste taal van communicatie:	nl
[[[Stagemeester/Promotor/Docent]]]:	Dr Nicolas Delvaux (u0099109)
Copromotor:	Axel Stas (2d35640c-d9c0-4eb1-b6d0-42fe1825d050)
Organisatie:	KU Leuven
Dienst:	Maatschappelijke Gezondheidszorg en Eerstelijnszorg, Campus Kulak Kortrijk
Discipline:	Masterproef
Extra groepsleden:	Stéphanie Janssens stephanie.janssens@student.kuleuven.be r0467165 Charlotte Peeters charlotte.peeters1@student.kuleuven.be r0465592

De verstrekte informatie toont aan dat het onderzoek in het kader van de masterproef een zuivere literatuurstudie betreft en dat er op geen enkele wijze gebruik wordt gemaakt van proefdieren, proefpersonen of menselijk lichaamsmateriaal.

Dit type onderzoek vereist geen goedkeuring van een gemachtigde commissie voor medische ethiek.

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.

C. GRADE

		Voordelen vs nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1 A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigend bewijs van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
1 B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterk bewijs vanuit observationele studies	
1 C	Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er nieuwer bewijs beschikbaar komt *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
2 A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigend bewijs van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*
2 B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterk bewijs van observationele studies	
2 C	Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*

D. Consensusprocedure

Informed consent consensusprocedure

INFORMATIEFORMULIER EN TOESTEMMING CONSENSUSPROCEDURE/PEER REVIEW DUODECIM-PROJECT

Informatieformulier

Wij zijn Stéphanie Janssens en Charlotte Peeters, huisartsen-in-opleiding die samen een masterthesis schrijven met de titel '*Adaptatie van Duodecim-richtlijn 'Vitamins' naar Belgische zorgcontext*'.

Een onderdeel van dit project betreft een consensusprocedure/peer review. Het doel van dit onderdeel is de mening te bevragen van een heterogene groep huisartsen rond nieuw ontwikkelde aanbevelingen gebaseerd op de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn en de toepasbaarheid hiervan in de huisartsenpraktijk. Om te starten zullen wij kort de aanbevelingen toelichten aan de hand van een powerpointpresentatie. Hierna bevragen we de mening van een groep huisartsen van een aantal open en gesloten meerkeuzevragen. Op deze manier hopen we met de bekomen data de aanbevelingen te verbeteren zodat ze in de toekomst meer bruikbaar zijn in de huisartsenpraktijk. De data verzameld uit deze bevraging is vertrouwelijk. Dit is een vrijwillige bevraging waarvoor geen compensatie zal worden voorzien. U heeft dan ook het recht om op elk moment de deelname aan deze bevraging te weigeren zonder dat hier gevolgen aan verbonden zijn. Er worden steeds 2 exemplaren van het informed consent getekend door de participant, waarvan één voor bewaring door de participant en één voor bewaring door de onderzoekers.

Informed consent

Ik, ondergetekende, …… verklaar hierbij dat ik, als participant aan een onderzoek aan de faculteit geneeskunde onder leiding van Prof. Dr. Nicolas Delvaux aan de Katholieke Universiteit van Leuven,

(1) de uitleg over de aard van de vragen en de taken die tijdens dit onderzoek zullen worden aangeboden, heb gekregen en dat mij de mogelijkheid werd geboden om bijkomende informatie te verkrijgen;

(2) uit vrije wil deelneem aan het wetenschappelijk onderzoek;

(3) de toestemming geef aan de onderzoekers om mijn resultaten op anonieme wijze te bewaren, te verwerken en te rapporteren;

(4) op de hoogte ben van de mogelijkheid om mijn deelname aan het onderzoek op ieder moment stop te zetten en dit zonder opgave van reden;

(5) weet dat niet deelnemen of mijn deelname aan het onderzoek stopzetten op geen enkele manier negatieve gevolgen heeft voor mij;

(6) weet dat ik op aanvraag een samenvatting van de onderzoeksbevindingen kan krijgen nadat de studie is afgerond en de resultaten bekend zijn;

(7) geen "conflict of interest" te vermelden heb, d.w.z. dat ik in de afgelopen vijf jaar geen enkele financiële tegemoetkoming heb gehad of in dienst ben geweest van een organisatie of bedrijf dat belang kan hebben bij de inhoud van mijn feedback en dat ik geen andere financiële belangen heb die mogelijk kunnen interfereren.

Gelezen en goedgekeurd op …… (datum),

Handtekening van de participant ……

Naam van de verantwoordelijke onderzoekers:
Prof. Dr. Nicolas Delvaux
Dr. Stéphanie Janssens
Dr. Charlotte Peeters

Samenvatting consensusprocedure

Stemming: bij wie vitamine D -suppletie?

	Antwerpen (8)	Herentals (18)	Totaal (26)
Kinderen	6	10	16
Ouderen	7	10	17
Geinstitutionaliseerden	6	6	12
Bedekte huid	7	7	14
Donkere huid	5	7	12
Osteoporose	8	18	26
Bariatrische heelkunde	6	12	18

Oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling	Grade
Vitamine D-suppletie wordt aanbevolen bij pasgeborenen en kleine kinderen.	
Geadapteerde Duodecim-aanbeveling	**Grade**
Vitamine D-suppletie wordt aanbevolen bij kinderen tot en met 6 jaar.	1C

Extra informatie: 400 IE per dag (600 IE per dag bij donkere huid)

	Helder			**Toepasbaar**		
	Stéphanie (13)	**Charlotte (13)**	**Totaal**	**Stéphanie (13)**	**Charlotte (13)**	**Totaal**
Helemaal akkoord	8	9	17	5	5	10
Akkoord	5	2	7	4	5	9
Eerder akkoord	-	-	0	4	1	5
Neutraal	-	1	1	-	1	1
Eerder niet akkoord	-	-	0	-	-	0
Niet akkoord	-	1	1	-	1	1
Helemaal niet akkoord	-	-	0	-	-	0

Extra feedback/opmerkingen:

- Niet evident bij baby
- Ik twijfel aan het nut hiervan. Medicaliseren van het gewoon kind zijn.

Oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling	Grade
Vitamine D-suppletie wordt aanbevolen bij ouderen. Vitamine D-suppletie wordt aanbevolen bij geïnstitutionaliseerde personen.	

Geadapteerde Duodecim-aanbeveling	Grade
Vitamine D-suppletie wordt aanbevolen bij personen ouder dan 70 jaar die geïnstitutionaliseerd zijn of een verhoogd valrisico hebben	1C

Extra informatie:

- 800 IE per dag w
- Toezicht op voldoende calcium-inname via voeding of suppletie.

	Helder			Toepasbaar		
	Stéphanie (13)	**Charlotte (13)**	**Totaal**	**Stéphanie (13)**	**Charlotte (13)**	**Totaal**
Helemaal akkoord	9	5	14	4	2	6
Akkoord	4	5	9	5	5	10
Eerder akkoord	-	2	2	3	1	4
Neutraal	--	1	1	-	3	3
Eerder niet akkoord	-	-	0	-	1	1
Niet akkoord	-	-	0	-	1	1
Helemaal niet akkoord	-	-	0	-	-	0
Niet ingevuld	-	-	0	1	-	1

Extra feedback/opmerkingen:

- Dit doe ik te weinig --> richtlijn via rusthuis maken?
- Wat met thuisgebonden patiënten?
- Wat bij niet-geïnstitutionaliseerde personen?
- Wat is geïnstitutionaliseerd?
- Toepasbaarheid afhankelijk van er zelf aan denken en voorschrijven; afhankelijk van compliance
- Ik doe dit seizoensgebonden
- Nemen vaak al veel medicatie

Overgenomen Duodecim-aanbeveling	Grade
Vitamine D-suppletie wordt aanbevolen bij personen met een donkere huid.	2C

Extra informatie: 800 IE per dag

	Helder			Toepasbaar		
	Stéphanie (13)	**Charlotte (13)**	**Totaal**	**Stéphanie (13)**	**Charlotte (13)**	**Totaal**
Helemaal akkoord	8	4	12	4	2	6
Akkoord	4	4	8	2	2	4
Eerder akkoord	1	1	2	4	2	6
Neutraal	-	2	2	2	2	4
Eerder niet akkoord	-	-	0	1	3	4
Niet akkoord	-	2	2	-	2	2

Helemaal niet akkoord	-	-	0	-	-	0

Extra feedback/opmerkingen:

- Wat is donkere huid?
- Probleem om te overtuigen
- Toepasbaarheid afhankelijk van er zelf aan denken en voorschrijven en afhankelijk van compliance
- Medicaliseren van donkere huid
- Ik zou het seizoensgebonden aanbevelen

Oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling	Grade
Geen	
Geadapteerde Duodecim-aanbeveling	**Grade**
Vitamine D-suppletie wordt aanbevolen personen die hun huid bedekken.	2C

Extra informatie: 800 IE per dag

	Helder			**Toepasbaar**		
	Stéphanie (13)	**Charlotte (13)**	**Totaal**	**Stéphanie (13)**	**Charlotte (13)**	**Totaal**
Helemaal akkoord	9	1	10	4	1	5
Akkoord	3	4	7	5	3	8
Eerder akkoord	1	3	4	1	2	3
Neutraal	-	1	1	1	3	4
Eerder niet akkoord	-	2	2	2	1	3
Niet akkoord	-	2	2	-	2	2
Helemaal niet akkoord	-	-	0	-	-	0
Niet ingevuld	-	-	0	-	1	1

Extra feedback/opmerkingen:

- Wat is ‘een bedekte huid’?
- Zonexpositie moeilijk in te schatten
- Enkel hoofddoek of enkel bij lange kleding?
- Probleem om mensen te overtuigen
- Bedekken wordt beter ‘volledig’ bedekken
- Toepasbaarheid afhankelijk van er zelf aan denken en voorschrijven; afhankelijk van compliance
- Als ze thuis in de zon zitten is het OK. Medicaliseren van normale moslimvrouwen.
- Ik mis context = in België leven (beperkte blootstelling); tijdsframeafhankelijk

Overgenomen Duodecim-aanbeveling	Grade
Vitamine D-suppletie wordt aanbevolen in de behandeling van osteoporose.	1C

Extra informatie: 800 IE per dag

	Helder			Toepasbaar		
	Stéphanie (13)	**Charlotte (13)**	**Totaal**	**Stéphanie (13)**	**Charlotte (13)**	**Totaal**
Helemaal akkoord	12	9	21	10	6	16
Akkoord	1	4	5	2	4	6
Eerder akkoord	-	-	0	1	2	3
Neutraal	-	-	0	-	1	1
Eerder niet akkoord	-	-	0	-	-	0
Niet akkoord	-	-	0	-	-	0
Helemaal niet akkoord	-	-	0	-	-	0

Extra feedback/opmerkingen:

- Probleem om mensen te overtuigen
- We moeten meer screenen naar osteoporose en vanaf wanneer dan exact? Hier is vermoedelijk wel een duidelijke NHG standaard rond
- Mits andere medicatie (Ca2+) ook gebruikt worden

Stemming: hoe frequent vitamine D-bepaling?

	Antwerpen (8)	Herentals (18)	Totaal (26)
Dagelijks	1	3	4
Wekelijks	5	7	12
Maandelijks	1	5	6
nooit	1	3	4

Stemming: bij wie vitamine D-bepaling?

	Antwerpen (8)	Herentals (18)	Totaal (26)
Gevolgen voorkomen	4	2	6
Op vraag van patient	4	6	10
Ik weet het niet / standaard	3	0	3
Andere	0	5	5

Oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling	Grade
Geen	
Geadapteerde Duodecim-aanbeveling	**Grade**
Routinematig screenen naar vitamine D-deficiëntie bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren wordt niet aanbevolen.	1C

Extra informatie: Screening naar vitamine D-deficiëntie gebeurt door middel van bepaling van 25-hydroxyvitamine D in serum.

	Helder			Toepasbaar		
	Stéphanie (13)	**Charlotte (13)**	**Totaal**	**Stéphanie (13)**	**Charlotte (13)**	**Totaal**

Helemaal akkoord	5	9	14	4	7	11
Akkoord	7	2	9	7	2	9
Eerder akkoord	-	1	1	1	1	2
Neutraal	1	1	2	1	2	3
Eerder niet akkoord	-	-	0	-	-	0
Niet akkoord	-	-	0	-	-	0
Helemaal niet akkoord	-	-	0	-	-	0

Extra feedback/opmerkingen:

- Ik ben niet akkoord gezien zware deficiëntie

ook vermoeidheid als symptoom kan geven. Geen invloed op mortaliteit maar wel op welbevinden

- Het gegeven primaire preventie is vaag voor mij in deze context
- In labo (AML) 2 mogelijke vormen aan te duiden. Welke is aanbevolen of wat is verschil?

Stemming: Ik vraag vitamine B12 aan bij patiënten met volgende risicofactoren of symptomen

	Antwerpen (8)	Herentals (18)	Totaal (26)
Vermoeidheid	6	11	17
Anemie	8	18	26
Neurologische symptomen	5	14	19
Bariatrische heelkunde in VG	5	17	22
Op vraag van de patient	7	3	10
Opmerking: • ook bij veganisten, bij langdurig PPI gebruik (Antwerpen) • Anemie: enkel indien macrocytair (Herentals)			

Oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling	Grade
Geen	
Geadapteerde Duodecim-aanbeveling	**Grade**
Overweeg vitamine B12-bepaling bij personen met anemie.	2C

Extra informatie:
Screening naar vitamine B12-deficiëntie gebeurt door middel van bepaling van vitamine B12 (of actief vitamine B12) in serum. Bij laagnormale waarden van vitamine B12, kan aanvullend methylmalonzuur bepaald worden (alternatief: proefbehandeling met vitamine B12).

Risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie: afwijkend voedingspatroon (veganisme, deficiënte voeding door alcoholgebruik), gekend potentieel opnameprobleem (IBD, maag- of darmresectie), gebruik van metformine en/of PPI.

	Helder			**Toepasbaar**		
	Stéphanie (13)	**Charlotte (13)**	**Totaal**	**Stéphanie (13)**	**Charlotte (13)**	**Totaal**
Helemaal akkoord	8	5	13	6	5	11

Akkoord	5	4	9	7	5	12
Eerder akkoord	-	1	1	-	-	0
Neutraal	-	1	1	-	1	1
Eerder niet akkoord	-	1	1	-	1	1
Niet akkoord	-	1	1	-	1	1
Helemaal niet akkoord	-	-	0	-	-	0

Extra feedback/opmerkingen:

- Bij macrocytaire anemie
- 'Overweeg' is niet duidelijk
- Toepasbaar: als we eraan denken het te doen
- Waarom staan risicofactoren vermeld? Bepaling gebeurt op basis van anemie, niet obv risicofactoren

Oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling	Grade
Geen	
Geadapteerde Duodecim-aanbeveling	**Grade**
Overweeg vitamine B12-bepaling bij personen met neurologische symptomen (paresthesieën en ataxie).	2C

	Helder			**Toepasbaar**		
	Stéphanie (13)	**Charlotte (13)**	**Totaal**	**Stéphanie (13)**	**Charlotte (13)**	**Totaal**
Helemaal akkoord	7	5	12	6	4	10
Akkoord	5	2	7	6	4	10
Eerder akkoord	1	2	3	-	1	1
Neutraal	-	1	1	1	2	3
Eerder niet akkoord	-	-	0	-	-	0
Niet akkoord	-	2	2	-	1	1
Helemaal niet akkoord	-	0	0	-	-	0
Niet ingevuld	-	1	1	-	1	1

Extra feedback/opmerkingen:

- Neurologische symptomen "zonder aantoonbare oorzaak" bv. VG CVA
- 'Overweeg' is niet duidelijk
- Alle "graden" van paresthesieën en ataxie. Wat wordt er juist begrepen hieronder?
- Enkel paresthesieën en ataxie? Of ook andere?

Oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling	Grade
Geen	
Geadapteerde Duodecim-aanbeveling	**Grade**
Vitamine B12-bepaling wordt aanbevolen na bariatrische heelkunde (behalve bij maagring).	2B

Extra informatie: sleeve gastrectomie, gastric bypass, biliopancreatische derivatie/duodenal switch

	Helder			**Toepasbaar**		
	Stéphanie (13)	**Charlotte (13)**	**Totaal**	**Stéphanie (13)**	**Charlotte (13)**	**Totaal**
Helemaal akkoord	7	9	16	5	8	13
Akkoord	6	4	10	8	5	13
Eerder akkoord	-	-	0	-	-	0
Neutraal	-	-	0	-	-	0
Eerder niet akkoord	-	-	0	-	-	0
Niet akkoord	-	-	0	-	-	0
Helemaal niet akkoord	-	-	0	-	-	0

Stemming: welke vitamines aanbevolen na bariatrische heelkunde?

	Antwerpen (8)	Herentals (18)	Totaal (26)
Geen	0	0	0
Vitamine D	3	15	18
Vitamine B12	6	18	24
Foliumzuur	5	10	15
Andere	1	9	10

Andere:

- volgt advies meegegeven door ziekenhuis waar patiënt ingreep onderging (1)
- laat dit volledig over aan abdominaal chirurg (9)

Oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling	Grade
Geen	
Geadapteerde Duodecim-aanbeveling	**Grade**
Na bariatrische heelkunde wordt een supplement met vitamine B1, vitamine A, E en K aanbevolen.	2C

Extra informatie:

	Helder			**Toepasbaar**		
	Stéphanie (13)	**Charlotte (13)**	**Totaal**	**Stéphanie (13)**	**Charlotte (13)**	**Totaal**
Helemaal akkoord	8	2	10	3	3	6
Akkoord	3	6	9	7	3	10
Eerder akkoord	1	2	3	2	2	4
Neutraal	-	2	2	-	2	2
Eerder niet akkoord	1	1	2	1	2	3
Niet akkoord	-	-	0	-	1	1
Helemaal niet akkoord	-	-	0	-	-	0

Extra feedback/opmerkingen:

- Dit wordt vaak voorgeschreven door specialisten. Als huisarts start ik dit zelden.
- Vitamine K weet ik niet of die bij in de multivitamine zit, dus daarom eerder akkoord
- Patiënten zijn vaak niet therapietrouw (eerder akkoord)
- Compliance problematiek bij levenslange nood aan suppletie?
- ADEK kans op overdosering! (ZIT NIET IN DE RICHTLIJN)
- Bestaat er iets op de markt met enkel dit? Dosage?
- Duidelijk maken dat er ook mineralen in de supplementen zitten. Evt zin aanpassen naar “minstens met...”
- Liefst toevoegen van dosissen, welke mogelijke vormen zijn er?
- Nog weinig toegepast. Ben wel overtuigd dat het goed is. Compliance is belangrijk.
- Geen medicatie met deze combinatie op de markt, dus moet men op zoek naar een supplement, maar de samenstelling en prijs is niet zo duidelijk als bij medicatie

Oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling	Grade
Geen	
Geadapteerde Duodecim-aanbeveling	**Grade**
Na bariatrische heelkunde wordt een supplement met vitamine B12, foliumzuur en vitamine D aanbevolen.	2B

	Helder			**Toepasbaar**		
	Stéphanie (13)	**Charlotte (13)**	**Totaal**	**Stéphanie (13)**	**Charlotte (13)**	**Totaal**
Helemaal akkoord	10	5	15	5	4	9
Akkoord	3	6	9	8	5	13
Eerder akkoord	-	1	1	-	2	2
Neutraal	-	-	0	-	-	0
Eerder niet akkoord	-	1	1	-	2	2
Niet akkoord	-	-	0	-	-	0
Helemaal niet akkoord	-	-	0	-	-	0

Extra feedback/opmerkingen:

- Compliance problematiek bij levenslange nood aan suppletie
- Dosage?
- Bij alle soorten bariatrische heelkunde? Zonder labo-onderzoek voorafgaand? Wanneer labo-onderzoek?
- Deze en vorige richtlijn samenvoegen?

Stemming: multivitamines aanbevolen in primaire preventie?

	Antwerpen (8)	Herentals (18)	Totaal (26)
Ja	0	0	0
Nee	6	16	22
In WZC	1	2	3
Bij deficiënte voeding (tribvit)	1	0	1

Oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling	Grade
Geen	
Geadapteerde Duodecim-aanbeveling	**Grade**
Het gebruik van bètacaroteen wordt afgeraden in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker.	1B

	Helder			**Toepasbaar**		
	Stéphanie (13)	**Charlotte (13)**	**Totaal**	**Stéphanie (13)**	**Charlotte (13)**	**Totaal**
Helemaal akkoord	5	5	10	3	4	7
Akkoord	5	5	10	5	4	9
Eerder akkoord	1	-	1	3	1	4
Neutraal	2	2	4	1	2	3
Eerder niet akkoord	-	1	1	-	2	2
Niet akkoord	-	-	0	1	-	1
Helemaal niet akkoord	-	-	0	-	-	0

Extra feedback/opmerkingen:

- Soms weet je niet of patiënt zelf vitamine supplementen neemt
- Vitamine A erbij vermelden (beter gekend dan betacaroteen)
- Welke dosis mag wel? Waar wel gebruiken? Best dan NIET gebruiken
- Maar wel preventie van nachtblindheid in Afrika

Oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling	Grade
Geen	
Voorstel tot geadapteerde Duodecim-aanbeveling	**Grade**
Het gebruik van vitamine E wordt afgeraden in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker.	2B

	Helder			**Toepasbaar**		
	Stéphanie (13)	**Charlotte (13)**	**Totaal**	**Stéphanie (13)**	**Charlotte (13)**	**Totaal**
Helemaal akkoord	4	5	9	3	3	6
Akkoord	6	8	14	5	6	11
Eerder akkoord	2	-	2	4	2	6
Neutraal	-	-	0	1	1	2
Eerder niet akkoord	-	-	0	-	1	1
Niet akkoord	-	-	0	-	-	0
Helemaal niet akkoord	-	-	0	-	-	0
Niet ingevuld	1	-	1	-	-	0

Extra feedback/opmerkingen:

- Ook hier weet je niet of patiënt zelf supplementen neemt
- Mythe over vitamine E en seksuele dysfunctie (moeilijk te overtuigen)
- Wanneer wel voorschrijven?
- Voor iets anders nuttig?

Stemming: welke vitamines bij zwangeren?

	Antwerpen (8)	Herentals (18)	Totaal (26)
Foliumzuur	8	18	26
Vitamine D	2	0	2

Oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling	Grade
Een foliumzuursupplement van 0,4 mg wordt aanbevolen aan alle zwangere vrouwen.	
Geadapteerde Duodecim-aanbeveling	**Grade**
Een foliumzuursupplement van 0,4 mg wordt aanbevolen aan alle zwangere vrouwen en van 4 mg aan vrouwen met risicofactoren.	1A

Extra informatie:
Risicofactoren: neurale buisdefect bij eerdere zwangerschap, diabetes, sikkelcelanemie, inname anti-epileptica of sulfasalazine

	Helder			**Toepasbaar**		
	Stéphanie (13)	**Charlotte (13)**	**Totaal**	**Stéphanie (13)**	**Charlotte (13)**	**Totaal**
Helemaal akkoord	10	11	21	8	10	18
Akkoord	3	2	5	5	2	7
Eerder akkoord	-	-	0	-	-	0
Neutraal	-	-	0	-	1	1
Eerder niet akkoord	-	-	0	-	-	0
Niet akkoord	-	-	0	-	-	0
Helemaal niet akkoord	-	-	0	-	-	0

Extra feedback/opmerkingen:

- Gebruik van polyvitamine Omnibionta Pronatal voldoende?
- Hoogrisicopatienten starten mogelijk met te lage dosis – te melden in dossier?

Oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling	Grade
Geen	
Geadapteerde Duodecim-aanbeveling	**Grade**
Vitamine D-suppletie wordt enkel aanbevolen bij zwangere vrouwen uit de risicogroepen.	2B

Extra informatie:
Dosis: 800 IE per dag

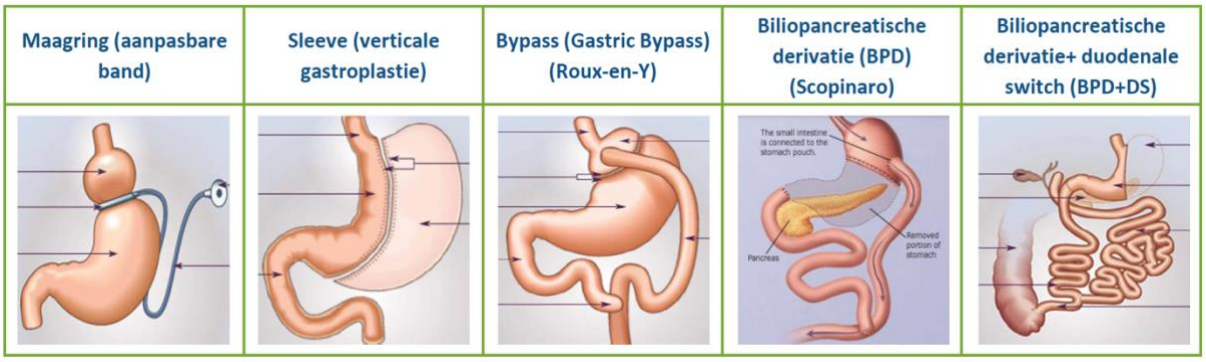
	Helder	**Toepasbaar**

	Stéphanie (13)	Charlotte (13)	Totaal	Stéphanie (13)	Charlotte (13)	Totaal
Helemaal akkoord	7	2	9	4	1	5
Akkoord	5	7	12	7	6	13
Eerder akkoord	1	2	3	2	2	4
Neutraal	-	1	1	-	1	1
Eerder niet akkoord	-	-	0	-	2	2
Niet akkoord	-	1	1	-	1	1
Helemaal niet akkoord	-	-	0	-	-	0

Extra feedback/opmerkingen:

- Gebruik van Omnibionta Pronatal voldoende?
- November t.e.m. maart halen ook vrouwen in ons land te weinig zonlichtexpositie, dus kans op deficiëntie
- Cave medicaliseren van groepen mensen

E. Overzicht van bariatrische procedures[22]



F. Zelfreflectie Charlotte

In deze zelfevaluatie zal ik reflecteren over het groepsproces, mijn persoonlijke aandeel in de thesis en mijn persoonlijke visie op wat onze thesis betekent voor het werkveld.

Stéphanie en ik zijn al hartsvriendinnen sinds de eerste week van de opleiding geneeskunde aan de Katholieke Universiteit in Leuven. Omdat we beiden afkomstig zijn van de Kempen, legden we snel een connectie. We hebben samen een prachtige studententijd beleefd. Onze keuze om samen onze masterthesis te schrijven was logisch. We waren er beiden een jaartje tussenuit geweest na de basisopleiding geneeskunde, en kenden dus weinig andere mensen die in hetzelfde jaar de MANAMA huisartsgeneeskunde aanvatten. Bovendien was het een grote bonus dat we de eerste twee jaar van de opleiding samenwoonden in een huisje in Antwerpen. Zo konden we makkelijk na de werkuren en in het weekend nog aan de thesis werken.

We hebben al vaker moeilijke uitdagingen samen ondernomen. Omdat we heel goed elkaars sterktes en zwaktes kennen, konden we hier goed bij elkaar op inspelen. Ook had ik het gevoel dat we meestal op dezelfde golflengte zaten, en we ook hetzelfde niveau van afwerking nastreefden voor onze thesis. Ik ervaar het zeker als een voordeel om de masterthesis in duo uit te werken. Er wordt altijd gewerkt vanuit twee visies en er was steeds een second opinion beschikbaar. Deze peer review was handig, zeker op momenten waarop ik de knoop niet kon doorhakken of wanneer het proces voor mij even niet duidelijk was. Niet alleen inhoudelijk, maar ook qua gevoelens, was het fijn om de mogelijkheid te hebben mijn hart te luchten bij iemand die hetzelfde proces doormaakt. Ten slotte was het mooi meegenomen, dat ik in de drukste periodes mezelf niet moest opsluiten, maar steeds aan het werk was met mijn beste vriendin.
Ik ben blij en opgelucht dat we na dit hele proces nog steeds een even goede vriendschap hebben en kijk ook met een glimlach terug op al onze momentjes in pyjama aan de keukentafel, lachmomenten in de vele koffiebars en late avondsessies aan onze bureaus.

Hoewel we de klinische vragen in twee gedeeld hebben, en we zo elk drie klinische vragen en bronrichtlijnen uitwerkten, bleven we toch heel nauw samenwerken. Ik denk niet dat we kunnen zeggen dat onze thesis uit twee aparte delen bestaat. Er is nauwelijks een beslissing gevallen zonder goedkeuring van de ander. Voor ons onderwerp, waarbij de klinische vragen in elkaar overlopen, was dit natuurlijk wel heel relevant.
We hebben elk een zeer gelijk aandeel bijgedragen aan onze thesis. Terwijl Stéphanie de belangrijkste factor was om het overzicht te behouden en vanuit vogelperspectief het globale beeld kon behouden, kon ik Stéphanie bijstaan bij het werk in de diepte, bijvoorbeeld door te blijven zoeken tot we de primaire bron hadden gevonden. Door het uitgebreide gebruik van consensus in de literatuur, wordt er vaak heen en weer verwezen en was het soms moeilijk te achterhalen waar bepaalde informatie vandaan kwam. Ook voor de afwerking, lay-out en uniformiteit is mijn aandacht voor details een meerwaarde geweest. Beide perspectieven hebben voor ons hun nut bewezen, door het complexe kluwen van de literatuur, waardoor we soms door de bomen het bos niet meer zagen.
In de zoekstrategie heb ik zeer veel tijd geïnvesteerd, door meermaals in de diepte alle aangegeven internationale en nationale databanken uit te pluizen. Ook in de AGREE-procedure is zeer veel tijd gekropen. Initieel ging dit zeer langzaam, maar naarmate we hierin meer ervaring hadden, ging het vlotter en vlotter. Het individueel uitwerken van de klinische vragen op basis van de bronrichtlijnen heb ik ook meermaals uitgebreid herbekeken en herwerkt. Het opstellen van de aanbevelingen heb ik gedaan op basis van de bronrichtlijn, maar ook alle onderliggende referenties ervan geopend en bestudeerd. Samenvattend kan ik stellen dat ik aardig wat tijd heb gespendeerd aan onze masterthesis.

Om die reden hoop ik dat we met onze thesis iets kunnen bijdragen aan het wetenschappelijke Belgische landschap van vandaag. Door enerzijds gebrek aan kennis over dit onderwerp bij de huisartsen, en anderzijds de razende populariteit van vitamines bij patiënten, wordt er momenteel een enorme hoeveelheid tijd en geld geïnvesteerd in vitamines, zowel in de diagnostiek als de behandeling van vitaminedeficiënties. De meerwaarde van deze thesis is dat er momenteel weinig tot geen Belgische richtlijnen over onze klinische vragen bestaan. Hiernaast benadrukt onze thesis dat veel (internationale) aanbevelingen over vitamines voornamelijk gebaseerd zijn op consensus van experten. Bovendien is de consensus internationaal vaak niet uniform. Daarom hebben we, op basis van de huidige wetenschappelijke kennis, aanbevelingen over vitaminegebruik en de diagnose van vitaminedeficiënties opgesteld, gericht op de Belgische huisartsen. We hopen dat de huisarts zich geruggensteund zal voelen door deze aanbevelingen, en de patiënt eerder kan geruststellen in plaats van mee te gaan in zijn vraag bij eventueel gebrek aan achtergrondkennis. Ook hopen we dat de patiënten die tot een risicogroep behoren, die momenteel vaak onder de radar blijven, makkelijker geïdentificeerd kunnen worden.

G. Zelfreflectie Stéphanie

Voor deze thesis besloot ik samen te werken met een van mijn beste vriendinnen én – op het moment van de start van de thesis - huisgenote die ik al vele jaren ken. Samenwerken met vrienden heeft zo zijn uitdagingen maar vol goede moed en vertrouwen in elkaar gingen we deze aan. Samen groeiden we als wetenschapper, medisch expert, samenwerken en communicator. Het was erg aangenaam om hierbij een vertrouwde steun en toeverlaat aan mijn zijde te hebben. Het was fijn om te voelen dat we dit gemeenschappelijke werk beiden serieus namen wanneer nodig. We motiveerden elkaar wanneer de hoop ons kortdurend verging maar konden elkaar ook tijdig even loslaten in het werk. Het laatste half jaar hebben we op hetzelfde moment beslist dat er nog veel werk aan de winkel was en zijn we zeer planmatig aan de slag gegaan. Dit heeft voor ons beiden goed gewerkt.

Het eerste deel van deze thesis kwam gezamenlijk tot stand. Samen zochten we naar de meest relevante literatuur alsook naar gepaste onderzoeksvragen. We probeerden hiermee een zo groot mogelijk deel van de oorspronkelijke richtlijn te omvatten. Gezien de omvang van het thema vitamines blijft dit echter een klein aandeel in het geheel van informatie. Eens de klinische vragen waren opgesteld konden we elk van dezen toevertrouwen aan één van ons. Zodoende konden we aan de slag om voor elke vraag een zo correct mogelijk antwoord te formuleren. Ondanks de opsplitsing was er steeds een goed overleg mogelijk om de beschikbare evidence, maar ook de bekomen stellingen en aanbevelingen af te toetsen.
Bij de opdeling hielden we rekening met een zo gelijk mogelijke verdeling op basis van moeilijkheid en uitgebreidheid van het mogelijke antwoord op de klinische vraag. De twee onderzoeksvragen rond vitamine D werden volgens het principe van gelijke verdeling opgesplitst. Hierover getuigden we in de loop het proces onze spijt gezien beide vragen veel overlap hebben. Wanneer we de aanbevelingen voorstellen – bijvoorbeeld op de consensus vergaderingen – dienen vragen rond suppletie en vragen rond screening telkens door de andere HAIO beantwoord te worden gezien we – omwille van de opsplitsing - beiden een diepgaandere kennis hebben in slechts één van beide domeinen. Dit bleek gaandeweg niet erg praktisch. Verder ging gezien mijn interesse in zwangerschapsbegeleiding mijn voorkeur uit naar de vraag rond vitaminesuppletie bij zwangerschap. Aan Charlotte werd als gevolg hiervan de vraag rond screening naar vitamine B12 toegekend. Ten slotte werden de vragen rond multivitamines en bariatrische heelkunde opgesplitst aangezien deze ons ook evenwaardig leken in onderzoekstijd. Beiden botsten we op moeilijkheden maar achteraf gezien kan ik alleen maar tevreden zijn over de verdeling en met een gevoel van evenwaardigheid terugkijken.

Het geeft veel voldoening om handvaten te kunnen bieden aan huisartsen op een terrein waar onzekerheid overheerst. Door het doorlopen van de procedures kregen we meer inzicht in het proces voorafgaand aan de totstandkoming van een richtlijn.
Ik ontwikkelde een groeiend respect voor onderzoekers die dagdagelijks bezig zijn met het opstellen en aanpassen van richtlijnen. Door in mijn eerste opleidingspraktijk mee te werken aan een Cochrane review – waar ik een gelijkaardig proces doorliep maar waarbij mijn bevindingen herzien en bijgeschaafd werden door een PhD student - besef ik anderzijds dat het werk dat we hier leverden mogelijks kwalitatiever kon uitgevoerd worden door personen met meer ervaring. Het vraagt oefening om richtlijnen en evidence naar waarde in te schatten en deze correct te vertalen in een graad van evidentie en niveau van bewijskracht. De AGREE-procedure werd hier doorlopen door twee personen terwijl er een voorkeur wordt gegeven aan vier individuen. Bovendien hebben beide beoordelaars hier dezelfde (mogelijks beperkte) specifieke kennis en achtergrond – wat me opnieuw een mogelijke beperking lijkt voor de kwaliteit van de beoordeling.
Wat zeker ook duidelijk werd tijdens deze adaptatieprocedure was het algemene gebrek aan evidence rond het thema vitamines. Zowel rond het – in de huisartsenpraktijk veelbesproken - vitamine D, als rond vitamine B12, foliumzuur, multivitamines… is de bestaande evidence ofwel beperkt ofwel zeer

oud. Soms is dit te wijten aan ethische bezwaren, echter denk ik dat de interesse in het thema op wetenschappelijk gebied de komende jaren nog dient te groeien.

Mijn aanbevelingen voor verder onderzoek focussen zich in eerste instantie op het bepalen van risicogroepen voor vitamine D-deficiëntie, het specifiëren van indicaties tot screening alsook het in kaart brengen van de klinische relevantie van verbeterde serumspiegels.

Samenvattend was dit een zeer leerrijke periode waarin ik het aangereikt krijgen van richtlijnen meer ben gaan appreciëren. Ik ben vlotter geworden in het zelf opzoeken van evidence, wat zijn nut bewijst wanneer een duidelijke richtlijn niet meteen voorhanden is. Ik heb veel inzicht ontwikkeld in de werking en het nut van vitaminesupplementen en dit hebben mijn patiënten in de dagdagelijkse praktijk ook reeds kunnen ondervinden. Ten slotte was het erg fijn deze persoonlijke groei door te maken met een goede vriendin en vertrouwenspersoon aan mijn zijde.

H. Matrix

Algemene informatie	
Naam student	**Stéphanie Janssens en Charlotte Peeters**
Promotor	**Prof. Nicolas Delvaux**
Copromotor	**Dhr. Axel Stas**
Geselecteerde Duodecim richtlijn	**Vitamines**
Academiejaar	**2020-2023**
Universiteit	**KU Leuven**
Vakgroep	**Duodecim**

Stap 1: definieer de scope van de aanbevelingen voor screening/adaptatie en bepaal de PIPOH-elementen als basis voor je klinische vragen

Geselecteerde klinische vraag 1 voor review: Bij wie is vitamine D-suppletie zinvol onafhankelijk van de vitamine D-status?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Volwassenen (met of zonder vitamine D-deficiëntie)	Zwangerschap en lactatie
Interventions (exposure)	Aanwezigheid van risicofactoren	
Professionals	Huisartsen, geriaters, reumatologen	
Outcomes	Voorkomen en behandelen van osteoporose, osteomalacie, fracturen en mortaliteit	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Geselecteerde klinische vraag 2 voor review: Is screening naar vitamine D-deficiëntie nuttig bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Asymptomatische volwassenen	Patiënten met risicofactoren waarvoor vitamine D-substitutie wordt aanbevolen, patiënten met symptomen van vitamine D-deficiëntie (botpijn, spierzwakte), zwangerschap en lactatie, patiënten uit ontwikkelingslanden
Interventions	Vitamine D-bepaling in bloed	
Professionals	Huisartsen	
Outcomes	Voorkomen en behandelen van osteoporose, osteomalacie, fracturen en mortaliteit	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Geselecteerde klinische vraag 3 voor review: Bij welke personen is vitamine B12-bepaling in het bloed nuttig?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Volwassenen met symptomen of risicofactoren (met vitamine B12-deficiëntie)	
Interventions (exposure)	Vitamine B12-bepaling in bloed	
Professionals	Huisartsen, internisten	
Outcomes	Voorkomen en behandelen van niet-microcytaire anemie, perifere en centrale neurologische afwijkingen (neuropathie) , sensibiliteits- coördinatie- en psychiatrische stoornissen	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Geselecteerde klinische vraag 4 voor review: Van welke vitamines wordt supplementatie aanbevolen bij patiënten na bariatrische heelkunde?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten met bariatrische heelkunde in de voorgeschiedenis	Bewezen vitaminedeficiënties
Interventions	Toediening van vitaminesupplementen	
Professionals	Huisartsen, bariatrische chirurgen, diëtisten	
Outcomes	Voorkomen en behandelen van aandoeningen secundair aan deficienties (Wernicke encefalopathie)	
Healtcare Setting	Eerste en tweede lijn	

Geselecteerde klinische vraag 5 voor review: Hebben (multi)vitamines een plaats binnen primaire preventie?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Volwassenen	zwangerschap, alcoholmisbruik
Interventions	Toediening van multivitamines	
Professionals	Huisartsen	
Outcomes	Voorkomen en behandelen van cardiovasculaire aandoeningen, maligniteiten, mortaliteit	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Geselecteerde klinische vraag 6 voor review: Welk advies betreffende het gebruik van vitamines geven we aan zwangere vrouwen?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Zwangere vrouwen	
Interventions	Toediening vitaminesupplementen: foliumzuur, vitamine D, multivitamines	
Professionals	Huisartsen, gynaecologen	
Outcomes	Voorkomen van foetale afwijkingen (neurale buisdefecten, osteomalacie en rachitis) en maternele complicaties	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen en Belgische EBM publicaties

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)	Datum
G-I-N	vitamin	7 (1)	The Recognition, Prevention and Management of Vitamin D Deficiency in Children and Adults'; exclusie 'Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians' omwille slechts klein deel over vitamine D	15/04/2021 19/11/2022
	bariatric surgery gastric bypass	4 (0) 1(0)	Exclusie obv taal, publicatiejaar en niet aansluitend bij onderwerp	25/07/2021 19/11/2022
AHRQ (voordien guideline.gov) Zoekstrategie: search all AHRQ sites, advanced search	vitamin	100 (4)	Vitamin D deficiency in Adults: Screening', 'Folic Acid for the Prevention of Neural Tube Defects: Preventive Medication', 'Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Preventive Medication', 'Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: Preventive Medication'	23/07/2021 19/11/2022
NICE (evidence.nhs.uk) Zoekstrategie: NICE guidance	vitamin	82 (1)	NICE guidance: 'Vitamin D: supplement use in specific population groups' uit 2014, maar nog geupdatet in 2017; exclusie 'Maternal and Child Nutrition' want uit 2014; 'Vitamin B12 deficiency, including pernicious anaemia: diagnosis and management' nog in ontwikkeling en verwacht op 01/11/2023	15/04/2021 21/07/2021 07/08/2021 19/11/2022
Trip Database Zoekstrategie: zoeken via PICO, achteraf enkel guidelines en na 2016	PICO: adults, vitamin D deficiency screening PICO: vitamin D testing	589 (0) 376 (1)	Reeds gevonden 'Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults' 'Vitamin D testing'	15/04/2021 15/11/2022
	PICO: vitamin D supplement	4426 (1)	WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience: Nutritional interventions update: Vitamin D supplements during pregnancy' Reeds gevonden 'Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults' en 'Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: Preventive Medication'	29/05/2021 15/11/2022
	PICO: vitamin B12 test	143 (0)	Geen guidelines na 2016 (behalve 1 over vitamine D: 'vitamin D testing', reeds eerder geïncludeerd)	29/05/2021 15/11/2022
	PICO: bariatric surgery, vitamins PICO: bariatric surgery, nutrition PICO: bariatric surgery PICO: gastric bypass, vitamins PICO: gastric bypass	62 (0) 106 (0) 5837 (0) 78 (0) 4649 (0)	Geen guidelines na 2016 Geen guidelines na 2016 3 guidelines na 2016 (niet specifiek genoeg over vitamines) Geen guidelines na 2016 Geen guidelines na 2016	15/04/2021 15/11/2022
	PICO: elderly, multivitamins PICO: multivitamins PICO: elderly, vitamins	56 (0) 385 (0) 1585 (0)	Geen guidelines na 2016 Reeds gevonden 'Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: Preventive Medication' Geen guidelines na 2016	29/05/2021 15/11/2022
	PICO: pregnant women, vitamins PICO: pregnant women, folic acid, neural tube defects PICO: neural tube defects PICO: pregnancy, vitamin, neural tube defects	254 (0) 5 (0) 539 (1) 88 (1)	Geen guidelines na 2016 Geen guidelines na 2016 'Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects' 'WHO recommendations on antenatal care for a positive pregancy experience: Nutritional interventions update: multiple micronutrient supplements during pregnancy' uit 2016 en een update hiervan uit 2020 (dus guideline van 2016 om deze reden uitgesloten), reeds gevonden 'WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience: Nutritional interventions update: Vitamin D supplements during pregnancy'	29/05/2021 15/11/2022
	vitamin	1056 (1)	ESPEN micronutrient guideline (2022) (guidelines na 2016)	15-Nov-22
NHG	vitamine	62 (0)	inclusie NHG-behandelrichtlijn, NHG-behandelstandaard en overige richtlijnen; exclusie lacune, LESA's en onderzoek Exclusie 'Zwangerschap en Kraamperiode' want gepubliceerd in 2012, 'Diagnostiek van vitamine-B12-deficiëntie' want gepubliceerd in 2014	15/04/2021 08/11/2022 19/11/2022
KCE	vitamine	6 (0)	Exclusie: artikel over vitamine C, terugbetaling kunstmatige voeding en NOACs. Artikel zwangerschap en vitamines: geen richtlijn maar een opsomming va	15/04/2021 16/11/2022
	vitamine D	7 (0)	alle reeds eerder geëxcludeerd	15/04/2021 16/11/2022
	vitamine B12, vit B12	7 (0)	alle reeds eerder geëxcludeerd	15/04/2021 16/11/2022
	multivitamines	0		15/04/2021 16/11/2022
	zwangerschap	15 (0)	voorselectie op 'klinische praktijkrichtlijn'. Exclusie artikels over borst- en cervixkanker. Overige artikels gaan niet in op vitaminesuppletie.	15/04/2021 16/11/2022
	bariatrische heelkunde	2 (0)	voorselectie op 'klinische praktijkrichtlijn'. Exclusie artikel over perifeer vaatlijden en oftalmologische testen.	15/04/2021 16/11/2022
Hoge Gezondheidsraad	vitamine	53 (1)	Exclusie brochures (7) en jaarverslagen HGR (7). Aanbeveling over 'Vitamine D, zink en CoViD-19' uit 2021.	15/04/2021 16/11/2022
	voedingsaanbevelingen	38 (1)	Voedingsaanbevelingen 2019 gaat niet dieper in op vitamines, voedingsaanbevelingen 2016 wel; eerder gevonden 'Vitamine D, zink en CoViD-19' uit 20	15/04/2021 16/11/2022
Minerva	vitamine D	17 (0)	7 artikels die elks ingaan op mogelijke preventie van specifieke outcome, geen van hen beantwoord onze klinische vraag	15/04/2021 16/11/2022
	zwangerschap	35 (1)	1 artikel over vitamines bij zwangerschap. Overige outcomes niet relevant (CVR preventie, maculadegeneratie, trombo-embolie…)	15/04/2021 16/11/2022

	vitamine B12	3 (0)	Bieden geen antwoord op onze klinische vraag over relevantie bepalen van vit B12 in het bloed.	15/04/2021 16/11/2022
	bariatrische	6 (0)	gaan niet in op vitaminessuppletie	15/04/2021 16/11/2022
Farmaka	vitamine D	10 (1) 5 (0)	Formularium: 1 artikel relevant. Anderen gaan over andere vitamines of medicatie (PPI, DOACs…) Publicaties: allen exclusie owv. niet relevant (2, huidproblemen) of ouder dan 2016 (3)	15/04/2021 16/11/2022
	vitamine B12	10 (1) 1 (0)	Formularium: 1 relevante: over vitamine B12 Publicaties: niet relevant	15/04/2021 16/11/2022
	multivitamines	2 (1) 0	Formularium: 1 relevante over multivitamines bij ouderen Publicaties: /	15/04/2021 16/11/2022
	vitamines	2 (1) 2 (0)	Formularium: Algemene inleiding over vitamines en mineralen Publicaties: artikels over vitamine D reeds geïncludeerd	15/04/2021 16/11/2022
	bariatrische	3 (0) 2 (1)	Formularium: geen artikel dat effectief handelt over bariatrische heelkunde Publicaties: Exclusie van een overzichtsblad. Andere is heldere presentatie die ingaat op vitaminesuppletie met bronvermelding.	15/04/2021 16/11/2022
	zwangerschap	1 (0)	Formularium: Geen relevante	15/04/2021 16/11/2022
	ouderen	10 (0)	Formularium: richtlijn vitamine D reeds geincludeerd, overige niet relevant	15/04/2021 16/11/2022
RIZIV Zoekstrategie: via "zoeken" op website, enkel Nederlands, doelgroep "arts"	vitamine D	152 (1)	Veel artikels omdat verschillende updates apart vermeld worden. Eén relevante richtlijn over rationeel gebruik van calcium en vitamine D uit 2015, geïncludeerd omwille van relevantie.	15/04/2021 13/11/2022
	vitamine B12	27 (0)	Geen relevante	15/04/2021 13/11/2022
	bariatrische	11 (0)	Geen relevante	15/04/2021 13/11/2022
	zwangerschap	134 (0)	Geen relevante	15/04/2021 13/11/2022
	foliumzuur	41 (0)	Geen relevante	15/04/2021 13/11/2022
	multivitamines	2 (0)	Geen relevante	15/04/2021 13/11/2022
	ouderen vitamine	63 (0)	Geen relevante	15/04/2021 13/11/2022
Bcfi	vitamine	165 (8) 101 (14) 33 (0)	folia: 6 relevante: geen plaats voor vitaminen in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker (2023) (gebaseerd op richtijn van USPSTF), invloed vitamine D-supplementen op mortaliteit (2022), vitamine D: accidentele overdosering bij zuigelingen en kinderen (2022), COVID-19: over ivermectine, vitamine D en remdesivir: bewezen nut? (update 22/12: NICE-guideline over vitamine D en COVID-19) (2021), lachgas en FZ en vitamine B12 (in tandartspraktijk) 2017, osteoporose, nevenwerkingen van PPI (2016), aanbevolen dosis vitamines (2016) (gebaseerd op aanbevelingen van HGR, reeds geïncludeerd); exclusie ' FZ in de zwangerschap' 2019 want lezersvraag repertorium: 16 relevante (vitaminen, vitamine D en derivaten, combinatiepreparaten van vitaminen, vitamine B12, calcium en vitamine D, vitamine D-analogen, colecalciferol, combinatiepreparaten met vitamine B, geneesmiddelen bij zwangerschap, middelen bij anemie, astma en COPD, metformine, foliumzuur, PPI) actualiteiten: geen relevante	15/04/2021 08/11/2022 05/02/2023
FOD Volksgezondheid	vitamine	14 (0)	Omvat ook artikels van HGR, maar geen die antwoord op onze klinische vragen biedt	15/04/2021 15/11/2022
Domus medica	vitamine	6 (2)	Zwangerschapsbegeleiding, uit 2015, inclusie owv relevantie 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen', uit 2012, inclusie owv relevantie en geen nieuwere Belgische richtlijnen beschikbaar	07/08/2021 19/11/2022
	bariatrische	0		17-Aug-21
Ebpracticenet (ebpnet.be)	vitamin	258 (4)	Exclusie synthese van evidentie en best practice info 'Klinisch gebruik van Vitaminen', 'Bariatrische chirurgie', 'Vitamine B12' en 'Vitamine D' van Formularium Ouderenzorg, reeds gevonden 'Multivitaminen', 'Vitamine B12' en 'Vitamine D' van Formularium Ouderenzorg, reeds gevonden 'Zwangerschapsbegeleiding' en 'Aanvraag van laboratoriumtesten door huisartsen' van Domus Medica exclusie 'Voedingsstoornissen bij ouderen', 'Het gebruik van medicatie tijdens de zwangerschap', 'Megaloblastische anemie', 'Polyneuropathieën', 'Osteoporose' want onvoldoende specifiek met betrekking tot onze klinische vragen	28/12/2021 19/11/2022
CDLH	vitamin	108 (0)	Reeds gevonden artikels Ebpracticenet, BCFI, Domus Medica, NHG, Minerva, Formularium Ouderenzorg, Minerva	19/11/2022
Medline	P: mensen met bariatrische heelkunde in de voorgeschiedenis (bariatric operative procedure) I: vitamine suppletie (vitamins) (C: geen vitamine suppletie) (O: vitaminetekorten met de mogelijke gevolgen (osteomalacie, megaloblastische anemie, wernicke))		1 guideline opgepikt via snowballing tijdens zoektocht op Medline: 'American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients'	19/11/2022

WEERHOUDEN ARTIKELS:

Internationale richtlijnen

GIN		
The Recognition, Prev	https://guidelines.ebmportal.com/guidelines-international-n	Niet bruikbaar. Richtlijn uit Qatar, populatie niet extrapoleerbaar. Bruikbaar voor screening naar vitamine D. Risicogroepen vit D uitgebreid beschreven, suppletie handelt echter enkel bij zwangerschap en kinderen (mss ook nog te vinden bij post-menopauzal…)
AHRQ		
Vitamin D deficiency	https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recon	Bruikbaar, duidelijke aanbeveling rond screening naar vitamine D in algemene populatie
Folic Acid for the Prev	https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recon	Niet bruikbaar. Heel erg specifiek, handelt enkel over foliumzuur bij zwangerschap.
Vitamin, Mineral, and	https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recon	Bruikbaar, duidelijke aanbeveling rond gebruik van (mutli)vitaminesupplementen.
Vitamin D, Calcium, or	https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recon	Niet bruikbaar. Spitst zich toe op slechts enkele risicogroepen, namelijk mannen en pre/postmenopauzale vrouwen. Suppletie bij de overige groepen wordt niet vermeld.
NICE		
Vitamin D: supplemer	https://www.nice.org.uk/guidance/ph56	Bruikbaar. Benoemt duidelijke, bruikbare consensus rond risicopopulatie. Gaat verder voornamelijk in op kosten-efficientie van suppletie.
Trip		
Vitamin D testing	https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-pro	Bruikbaar voor screening (not recommended), niet voor risicogroepen aangezien dit niet uitgebreid genoeg gaat, enkel kinderen en ouderen.
WHO antenatal care re	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333562/97	Niet bruikbaar. Te specifiek, enkel over vitamine D suppletie bij zwangerschap (niet aangeraden voor alle zwangeren)
Folic Acid Supplement	https://www.jogc.com/article/S1701-2163(15)30230-9/fullte	Niet bruikbaar. Te specifiek, enkel over foliumzuur bij zwangerschap (+/- multivitaminesupplementen, maar wordt niet verder gespecifieerd)
WHO recommendation	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32783435/	Niet bruikbaar.
Espen Micronutrient (	chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http	Bruikbaar voor screening naar vitamine B12 deficientie, duidelijke oplijsting van indicaties
Medline		
American Society for	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392254/	Bruikbaar, gaat in op verschillende vitamine supplementen na bariatrische heelkunde. Grades toegevoegd.

Belgische bronnen

Hoge Gezondheidsraa	https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fie	Bruikbaar. Interessante informatie toegepast op België met aanbevelingen, benodigde en maximale dosissen rond alle verschillende vitamines.
Hoge Gezondheidsraa	https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fie	Bruikbaar. Update voedingsaanbevelingen met focus op vitamine D bij covid infecties, maar ook nut van suppletie buiten covid infecities om.
Minerva: Vitamine D, o	http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/20593	Te specifiek, enkel gericht op suppletie van verschillende vitamines bij ouderen boven 70 jaar.
Minerva: nut van mul	https://www.minerva-ebp.be/NL/Article/2079	Bruikbaar, kijkt naar outcome zwangerschap bij suppletie met verschillende (multi)vitamine supplementen. Populatie echter niet vergelijkbaar met onze gemiddelde populatie (ontwikkelingslanden).
Farmaka: formularium	https://farmaka.bcfi.be/nl/formularium/282?search_term=vit	Niet bruikbaar. Te specifiek, wel nuttig voor randinformatie rond vitamine D suppletie bij ouderen.
Farmaka: formularium	https://farmaka.bcfi.be/nl/formularium/112?search_term=vit	Bruikbaar voor screening naar vitamine B12. Benoemt wanneer screening zinvol is.
Farmaka: formularium	https://farmaka.bcfi.be/nl/formularium/347#main	Bruikbaar voor multivitamines. Geeft verschillende risicogroepen aan.
Farmaka: formularium	https://farmaka.bcfi.be/nl/formularium/314#main	Inleiding, informatie rond elk vitamine lijsten we apart op.
Farmaka: bariatrisch	https://www.farmaka.be/frontend/files/publications/files/bari	Bruikbaar. Zeer specifiek per soort ingreep voor welke vitamines dient gescreend te worden en bij welke vitamines suppletie dient gestart te worden.
RIZIV: het rationeel ge	chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http	Interessant aanvullend document rond vitamine D. Benoemt risicogroepen.
BCFI: geen plaats voo	https://www.bcfi.be/nl/articles/4004?folia=4002&matches=r	Bruikbaar voor multivitamines. Baseert zich op eerder geincludeerde bronrichtlijn.
BCFI: invloed vitamine	https://www.bcfi.be/nl/articles/3848?folia=3844&matches=v	Onvoldoende bruikbaar. Specifiek op vitamine D suppletie bij ouderen.
BCFI: vitamine D: accl	https://www.bcfi.be/nl/articles/3850?folia=3844&matches=v	Onvoldoende bruikbaar. Specifiek rond vitamine D suppletie bij kinderen.
BCFI: COVID-19: over	https://www.bcfi.be/nl/articles/3509?folia=3503&matches=v	Niet bruikbaar. Specifiek over vitamine D bij Covid infectie
BCFI: Protonpompinhil	https://www.bcfi.be/nl/articles/3817?folia=3815&matches=v	Randinformatie rond vitamine B12
BCFI: lachgas en FZ e	https://www.bcfi.be/nl/articles/2811?folia=2808&matches=v	Niet bruikbaar. Randinformatie rond contra indicaties lachgasgebruik (vitamine B12 deficientie)
BCFI: Flash: herzienin	https://www.bcfi.be/nl/articles/2590?folia=2583&matches=v	Artikel rond aanpassing aanbevelingen obv. Advies hoge gezondheidsraad (gebaseerd op voedingsaanbevelingen HGR)
BCFI: osteoporose (20	https://www.bcfi.be/nl/articles/2597?folia=2595&matches=v	Randinformatie, advies tot vit D en Ca suppletie
BCFI: vitaminen	https://www.bcfi.be/nl/chapters/15?frag=16857&matches=v	Advies rond de verschillende vitamines (suppletie, screening). Eerder randinformatie.
BCFI: vitamine D en d	https://www.bcfi.be/nl/chapters/15?frag=13664&matches=v	Randinformatie
BCFI: combinatieprepa	https://www.bcfi.be/nl/chapters/15?frag=13730&matches=v	Randinformatie
BCFI: vitamine B12	https://www.bcfi.be/nl/chapters/15?frag=13532&matches=v	Randinformatie
BCFI: calcium en vitar	https://www.bcfi.be/nl/chapters/10?frag=13417&matches=v	Randinformatie
BCFI: vitamine D-analc	https://www.bcfi.be/nl/chapters/16?frag=14555&matches=v	Randinformatie
BCFI: colecalciferol	https://www.bcfi.be/nl/chapters/15?frag=13706&matches=v	Randinformatie
BCFI: combinatieprepa	https://www.bcfi.be/nl/chapters/15?frag=13599&matches=v	Randinformatie
BCFI: geneesmiddeler	https://www.bcfi.be/nl/chapters/1?frag=9990276&matches=	Randinformatie
BCFI: middelen bij ane	https://www.bcfi.be/nl/chapters/3?frag=2410&matches=vita	Randinformatie
BCFI: astma en COPD	https://www.bcfi.be/nl/chapters/5?frag=3525&matches=vita	Randinformatie, bij patiënten met een laag vitamine D-gehalte (<25nmol/L) lijkt de inname van vitamine D het risico op matige tot ernstige exacerbaties te verminderen.
BCFI: metformine	https://www.bcfi.be/nl/chapters/6?frag=4317&matches=vita	Randinformatie
BCFI: foliumzuur	https://www.bcfi.be/nl/chapters/15?frag=13557&matches=	Randinformatie
BCFI: PPI	https://www.bcfi.be/nl/chapters/4?frag=2543&matches=vita	Randinformatie
Domus Medica: zwan	https://www.domusmedica.be/sites/default/files/Richtlijn%20	Bruikbaar als kernaanbeveling. Uitgebreide adviezen bij zwangerschap.
Domus Medica: aanvra	https://www.domusmedica.be/sites/default/files/Richtlijn%20	Informatie rond screening naar vitamine B12 deficientie en vitamine D
EBPracticenet: klinisch	https://ebpnet.be/nl/ebsources/662?searchTerm=vitamin	Randinformatie
EBPracticenet: zwang	https://ebpnet.be/nl/ebsources/559?searchTerm=vitamin	Bronrichtlijn is van domus medica, welke ook beter onderbouwd is
EBPracticenet: bariatri	https://ebpnet.be/nl/ebsources/1109?searchTerm=vitamin	Advies rond suppletie en screening na bariatrische heelkunde
EBPracticenet: osteop	https://ebpnet.be/nl/ebsources/583?searchTerm=osteopor	Advies rond vitamine D suppletie bij osteoporose, eerder randinformatie.

Stap 3: Screen gevonden richtlijnen (max. 7)

	Richtlijntitel/titel Belgische EBM-informatie	Organisatie	Land	Publicatie-jaar	Url of link document	Periode waarin naar literatuur werd gezocht	Evaluatie			
							Bron geselecteerd	Bron uitgesloten	Reden voor exclusie	Commentaar
Totaal:										
1	Screening for Vitamin D Deficiency in Adults	Force	USA	2021	https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2778487	12/03/2020	V	0		
2	Vitamin D: supplement use in specific population groups	NICE Guideline	UK	2014	https://www.nice.org.uk/guidance/ph56/resources/vitamin-d-supplement-use-in-specific-population-groups-pdf-199642	tot 2017	V	0		
3	ESPEN micronutrient guideline	ESPEN	Europa	2022	chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.espen.org/files/ESPEN-Guidelines/ESPEN_micron	tot 2022	V	0		
4	Bariatrische heelkunde - opvolging	Farmaka	België	2016	https://www.farmaka.be/frontend/files/publications/files/bariatrische-heelkunde-opvolging-presentatie.pdf	tot 2016	V	0		
5	Nutritional Recommendations for Adult Bariatric Surgery Patients: Clinical Practice	Advances in Nutrition	Israël	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347111/	tot 2016	V	0		
6	American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients	Surgery for Obesity and Related Diseases	USA	2017	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392254/	tot 2016	V	0		
7	Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: Preventive Medication	US Preventive Services Task Force	USA	2022	https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/vitamin-supplementation-to-prevent-cvd-and-ca	tot 2022	V	0		
8	Nut van multivitaminen en -mineralen tijdens de zwangerschap?	Minerva	België	2016	http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2079	tot 2015	V	0		
9	Zwangerschapsbegeleiding	Domus Medica	België	2015	https://www.domusmedica.be/sites/default/files/Richtlijn%20Zwangerschapsbegeleiding_0.pdf	tot 2014	V	0		

STAP 4.1

Evaluatior 1 = Stéphanie
Evaluatior 2 = Charlotte

RICHTLIJN: Screening for Vitamin D Deficiency in Adul | **RICHTLIJN: Vitamin D: supplement use in specific po** | **RICHTLIJN: ESPEN micronutrient guide** | **RICHTLIJN: Bariatrische heelkunde - opvolging (F** | **RICHTLIJN: Nutritional Rec**

Item		Evaluator 1 = Stéphanie	Evaluator 2 = C	major remarks	Item		Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks	Item		Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks	Item		Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks
Scope and purpose	1	5	6		Scope and purpose	1	7	7		Scope and purpose	1	7	7		Scope and purpose	1	5	7		Scope and purpose
	2	5	6			2	7	7			2	7	7			2	7	7		
	3	7	7			3	7	7			3	7	7			3	6	7		
TOTAAL /21		17	19		TOTAAL /21		21	21		TOTAAL /21		21	21		TOTAAL /21		18	21		TOTAAL /21
Stakeholder involvement	4	7	7		Stakeholder involvement	4	7	7		Stakeholder involvement	4	7	7		Stakeholder involvement	4	7	7		Stakeholder involvement
	5	1	2			5	1	1			5	1	1			5	1	1		
	6	6	6			6	5	7			6	6	7			6	4	5		
TOTAAL /21		14	15		TOTAAL /21		13	15		TOTAAL /21		14	15		TOTAAL /21		12	13		TOTAAL /21
Rigour of development	7	6	7		Rigour of development	7	7	7		Rigour of development	7	7	6		Rigour of development	7	5	6		Rigour of development
	8	4	6			8	7	7			8	6	5			8	3	2		
	9	6	7			9	7	7			9	5	7			9	1	2		
	10	6	6			10	7	7			10	6	7			10	1	1		
	11	7	6			11	6	6			11	7	7			11	5	3		
	12	7	7			12	7	5			12	3	4			12	1	1		
	13	7	6			13	1	1			13	1	1			13	1	1		
	14	3	4			14	7	7			14	7	7			14	1	1		
TOTAAL /56		46	49		TOTAAL /56		49	47		TOTAAL /56		42	44		TOTAAL /56		18	17		TOTAAL /56
Clarity and presentation	15	5	1		Clarity and presentation	15	5	7		Clarity and presentation	15	5	4		Clarity and presentation	15	5	7		Clarity and presentation
	16	4	7			16	3	5			16	7	7			16	7	7		
	17	5	7			17	4	3			17	6	6			17	5	7		
TOTAAL /21		14	15		TOTAAL /21		12	15		TOTAAL /21		18	17		TOTAAL /21		17	21		TOTAAL /21
Applicability	18	1	1		Applicability	18	2	3		Applicability	18	3	4		Applicability	18	1	1		Applicability
	19	1	1			19	5	7			19	1	3			19	1	1		
	20	1	1			20	7	7			20	1	1			20	2	1		
	21	1	1			21	1	2			21	7	6			21	1	1		
TOTAAL /28		4	4		TOTAAL /28		15	19		TOTAAL /28		12	14		TOTAAL /28		5	4		TOTAAL /28
Editorial independence	22	7	7		Editorial independence	22	1	1		Editorial independence	22	7	7		Editorial independence	22	1	1		Editorial independence
	23	7	7			23	1	1			23	7	7			23	1	1		
TOTAAL /14		14	14		TOTAAL /14		2	2		TOTAAL /14		14	14		TOTAAL /14		2	2		TOTAAL /14
OVERALL ASSESSMENT		6	7	REMARKS	OVERALL ASSESSMENT		5	5	REMARKS	OVERALL ASSESSMENT		6	6	REMARKS	OVERALL ASSESSMENT		4	4	REMARKS	OVERALL ASSESSMENT
Strongly recommend			X		Strongly recommend					Strongly recommend		X			Strongly recommend					Strongly recommend
Recommend (with provisos / alterations)		X			Recommend (with provisos / alterations)		X	X		Recommend (with provisos / alterations)			X		Recommend (with provisos / alterations)					Recommend (with provisos / alteratio
Would not recommend					Would not recommend					Would not recommend					Would not recommend		X	X	exclusie	Would not recommend
Unsure					Unsure					Unsure					Unsure					Unsure

commendations for Adult | RICHTLIJN: American Society for Metabolic and | RICHTLIJN: Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supp | RICHTLIJN: Zwangerschap (Minerva) | RICHTLIJN: Zwangerschap (Domus Medica)

Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks		Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks		Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks		Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks		Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks	
1	7	7		Scope and purpose	1	7	7		Scope and purpose	1	5	7		Scope and purpose	1	4	2		Scope and purpose	1	7	7		
2	7	5			2	7	7			2	6	7			2	7	7			2	7	7		
3	6	5			3	7	7			3	7	7			3	7	7			3	7	7		
	20	17		TOTAAL /21		21	21		TOTAAL /21		18	21		TOTAAL /21		18	16		TOTAAL /21		21	21		
4	7	6		Stakeholder involvement	4	5	7		Stakeholder involvement	4	7	7		Stakeholder involvement	4	1	3		Stakeholder involvement	4	5	6		
5	1	1			5	1	1			5	1	2			5	1	1			5	1	1		
6	5	4			6	6	7			6	6	7			6	1	1			6	7	7		
	13	11		TOTAAL /21		12	15		TOTAAL /21		14	16		TOTAAL /21		3	5		TOTAAL /21		13	14		
7	7	7		Rigour of development	7	7	7		Rigour of development	7	7	7		Rigour of development	7	7	7		Rigour of development	7	7	7		
8	6	7			8	7	7			8	7	7			8	4	3			8	7	7		
9	1	2			9	6	6			9	7	7			9	6	5			9	6	5		
10	2	2			10	7	7			10	7	7			10	7	1			10	7	7		
11	7	5			11	5	1			11	7	7			11	1	1			11	7	7		
12	5	3			12	7	6			12	7	7			12	3	2			12	7	7		
13	1	1			13	7	7			13	7	7			13	1	1			13	7	7		
14	1	1			14	1	1			14	3	4			14	1	1			14	7	7		
	30	28		TOTAAL /56		47	42		TOTAAL /56		52	53		TOTAAL /56		30	21		TOTAAL /56		55	54		
15	7	7		Clarity and presentation	15	7	7		Clarity and presentation	15	7	7		Clarity and presentation	15	7	7		Clarity and presentation	15	7	7		
16	5	5			16	7	7			16	7	7			16	6	5			16	7	7		
17	5	7			17	7	7			17	7	7			17	7	5			17	7	7		
	17	19		TOTAAL /21		21	21		TOTAAL /21		21	21		TOTAAL /21		20	17		TOTAAL /21		21	21		
18	1	1		Applicability	18	1	1		Applicability	18	5	6		Applicability	18	6	4		Applicability	18	1	1		
19	1	1			19	7	1			19	5	7			19	1	1			19	6	4		
20	1	1			20	1	7			20	1	1			20	1	1			20	1	1		
21	1	1			21	1	1			21	1	1			21	2	1			21	1	1		
	4	4		TOTAAL /28		10	10		TOTAAL /28		12	15		TOTAAL /28		10	7		TOTAAL /28		9	7		
22	7	7		Editorial independence	22	7	7		Editorial independence	22	5	7		Editorial independence	22	4	5		Editorial independence	22	6	7		
23	7	7			23	7	7			23	7	7			23	7	7			23	6	7		
	14	14		TOTAAL /14		14	14		TOTAAL /14		12	14		TOTAAL /14		11	12		TOTAAL /14		12	14		
	6	5	REMARKS	OVERALL ASSESSMENT	6	6	REMARKS	OVERALL ASSESSMENT		7	7	REMARKS	OVERALL ASSESSMENT	5	4	REMARKS	OVERALL ASSESSMENT	7	7	REMARKS	
ns)				Strongly recommend	X			Strongly recommend		X	X		Strongly recommend				Strongly recommend	X	X		
				Recommend (with provisos / alterations)		X		Recommend (with provisos / alterations)					Recommend (with provisos / alterations)				Recommend (with provisos / alterations)				
				Would not recommend				Would not recommend					Would not recommend	X	X	exclusie	Would not recommend				
	X	X	exclusie	Unsure				Unsure					Unsure				Unsure				

STAP 4.2 tot 4.5

	Titel van de geselecteerde guideline: titel Duodecim-richtlijn: Vitamins						
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling			**Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op samenhang**			
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline	Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?	Opmerkingen?
Klinische vraag 1: Bij wie is vitamine D-suppletie zinvol onafhankelijk van de vitamine D-status?	Risk groups with respect to vitamin D deficiency include newborns and other children, elderly persons, as well as persons living in institutions or who are on vegan diet or have dark skin. Vitamin D belongs to the basic care of osteoporosis. Vitamin D combined with calcium prevents fractures in the elderly. Vitamin D may also protect the elderly from falling accidents. Vitamin D and calcium supplementation is important in the prevention of osteoporosis associated with glucocorticoid treatment. In Finland, the hospital district responsible for specialized care in the capital region (HUS) recommends vitamin D supplementation to all individuals older than 70 years and special groups during the coronavirus epidemic.	NVT	NVT				
Klinische vraag 2: Is screening naar vitamine D-deficiëntie nuttig bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren?	De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn maakt geen aanbeveling over deze klinische vraag.	NVT	NVT				
Klinische vraag 3: Bij welke personen is vitamine B12-bepaling in het bloed nuttig?	De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn maakt geen aanbeveling over deze klinische vraag.	NVT	NVT				
Klinische vraag 4: Van welke vitamines wordt suppletie aanbevolen bij patiënten na bariatrische heelkunde?	De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn maakt geen aanbeveling over deze klinische vraag.	NVT	NVT				
Klinische vraag 5: Hebben (multi)vitamines een plaats binnen primaire preventie?	De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn maakt geen aanbeveling over deze klinische vraag.	NVT	NVT				
Klinische vraag 6: Welk advies betreffende het gebruik van vitamines geven we aan zwangere vrouwen?	A daily folic acid dose of 0.4 mg is recommended to all women planning pregnancy and to all pregnant women (until the end of week 12 of pregnancy) to prevent neural tube defects. Special groups require a higher dose.	NVT	NVT				

Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op courantheid				Stap 4.5. waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid	
Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT,…) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht?	Bijkomende opmerkingen?	Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext ?	Zo niet, waarom?

***Opgelet* : het invullen van dit tabblad is facultatief. Doch kan het nuttig zijn om de randinformatie of de verwijzing ernaartoe hier te noteren, zodat bij eventuele adaptatie deze informatie snel kan worden teruggevonden**

	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling	
	Randinformatie bij de aanbevelingen van de RL Duodecim	is de randinformatie van toepassing in de Belgische zorgcontext?
Klinische vraag 1: Bij wie is vitamine D-suppletie zinvol onafhankelijk van de vitamine D-status?	•The biologically most active forms of the fat-soluble vitamin D (calcidiol or 25(OH)D or 25-hydroxycholecalciferol) are vitamin D3 (cholecalciferol) and vitamin D2 (ergocalciferol). Vitamin D3 is synthesized in the skin under the influence of ultraviolet (UV) radiation. Vitamin D2 is acquired in foods of vegetable origin. In Finland, the recommended total vitamin D intake in individuals over 75 years of age is 20 µg/day and in others 10 µg/day. * The recommended first-line preparation should contain vitamin D in the form of vitamin D3, which is the natural form for the human body and more effective than vitamin D2. • Excessive use of vitamin D preparations may lead to vitamin D overdose. Toxic amount of vitamin D cannot be acquired through exposure to sunlight or through diet. Dosage of more than 1 000 µg/day over several months may lead to hypercalcaemia and related symptoms. • Sufficient intake of vitamin D is important especially from the viewpoint of the growth and maintenance of bones. • Rickets has virtually disappeared in countries where systematic vitamin D prophylaxis for children is practised. • Vitamin D affects the human immune defence by enhancing immunity. Knowledge of the association between vitamin D deficiency and severe pulmonary infection caused by coronavirus has been increasing. • The recommended first-line preparation should contain vitamin D in the form of vitamin D3, which is the natural form for the human body and more effective than vitamin D2.	Ja
Klinische vraag 2: Is screening naar vitamine D-deficiëntie nuttig bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren?	Adequate vitamin D concentration may be assessed by determining the concentration of plasma calcidiol. Separate measurements of D2 and D3 are required only in special cases. < 25 nmol/l: severe deficiency < 50 nmol/l: deficiency 50–75 nmol/l: generally regarded as adequate concentration 75–120 nmol/l: target concentration in patients with osteoporosis > 375 nmol/l: toxic concentration	Ja
Klinische vraag 3: Bij welke personen is vitamine B12-bepaling in het bloed nuttig?	Vitamin B12 consists of a group of cobalamins that act as coenzymes. Vitamin B12 has a role in the metabolism of amino acids and nucleic acids by converting folate to biologically active form. Vitamin B12 is only acquired from food of animal origin, e.g. liver and milk products. Vegan diet does not provide a sufficient amount of vitamin B12. Vegans require vitamin B12 supplementation. In order for vitamin B12 to be absorbed it must first be bound to the intrinsic factor, which is secreted by the gastric wall. Low concentrations of intrinsic factor occur e.g. in atrophic gastritis, coeliac disease, Crohn's disease, broad (fish) tapeworm disease 5 and following bariatric surgery. Some drugs (metformin, for example) may impair absorption of vitamin B12. B12 vitamin concentration may be assessed by determining the biologically active transcobalamin-bound vitamin B12. Symptoms of vitamin B12 deficiency include megaloblastic anaemia, exhaustion, various neurological disturbances as well as glossitis. Vitamin B12 is a safe vitamin, since toxic effects have not been observed even when the intake is high. Vitamin B12 should be given to patients with established deficiency or a clear risk of developing one. For more detailed information on investigations and treatment of vitamin B12 deficiency, see 6.	Ja
Klinische vraag 4: Van welke vitamines wordt supplementatie aanbevolen bij patiënten na bariatrische heelkunde?	• Thiamine is needed in carbohydrate metabolism. Almost all nutrients, with the exception of sugars and dietary fats, contain thiamine. Foods rich in thiamine include, for example, whole grain foods, meat, fish, poultry, eggs, many vegetables and legumes. A completely thiamine-free diet may cause deficiency symptoms already within a few weeks. Alcoholics are a major risk group in developed countries. Thiamine intake may be too low also in any other person. In developing countries, a known thiamine deficiency condition is beriberi, the first symptoms of which include lack of appetite, nausea, heart palpitation, muscular tenderness and difficulties in walking. In alcoholics, the deficiency is often manifested as Wernicke's encephalopathy, see 4. If thiamine deficiency is suspected, the patient is given 250 mg (5 ml) of thiamine through intramuscular injection or slow infusion once daily for a period of 3–5 days. Concentration may be assessed by determining blood thiamine level. • Vitamin B12 consists of a group of cobalamins that act as coenzymes. Vitamin B12 has a role in the metabolism of amino acids and nucleic acids by converting folate to biologically active form. Vitamin B12 is only acquired from food of animal origin, e.g. liver and milk products. Vegan diet does not provide a sufficient amount of vitamin B12. In order for vitamin B12 to be absorbed it must first be bound to the intrinsic factor, which is secreted by the gastric wall. Low concentrations of intrinsic factor occur e.g. in atrophic gastritis, coeliac disease, Crohn's disease, broad (fish) tapeworm disease 5 and following bariatric surgery. Some drugs (metformin, for example) may impair absorption of vitamin B12. B12 vitamin concentration may be assessed by determining the biologically active transcobalamin-bound vitamin B12. Symptoms of vitamin B12 deficiency include megaloblastic anaemia, exhaustion, various neurological disturbances as well as glossitis. Vitamin B12 is a safe vitamin, since toxic effects have not been observed even when the intake is high. Vitamin B12 should be given to patients with established deficiency or a clear risk of developing one. For more detailed information on investigations and treatment of vitamin B12 deficiency, see 6. • Vitamin A is needed e.g. for maintaining normal eyesight, growth of skin and the skeletal system, function of the immune system and as an antioxidant. •Vitamin E acts in the body as an antioxidant. Fat-soluble K-vitamins affect mainly blood coagulation and calcium metabolism, as	Ja
Klinische vraag 5: Hebben (multi)vitamines een plaats binnen primaire preventie?	Risk groups for vitamin deficiencies include small children, immigrants, people on a vegan diet, elderly with inadequate food intake, alcoholics, and patients suffering from severe systemic diseases. In these groups the prophylactic use of vitamins may be beneficial, and diagnosed vitamin deficiencies should be actively treated.	Ja
Klinische vraag 6: Welk advies betreffende gebruik van vitamines geven we aan zwangere vrouwen?	During pregnancy, or when planning one, consumption of large amounts of foods and products containing liver (vitamin A) should be avoided.	Ja

STAP 4.2 tot 4.5

	Titel van de geselecteerde guideline: Vitamin D: supplement use in specific population groups						
	Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn: Huisartsen						
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling			Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op samenhang			
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline	Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?	Opmerkingen?
Klinische vraag 1: Bij wie is vitamine D-suppletie zinvol onafhankelijk van de vitamine D-status?	Although the entire population of the UK are at risk of having a low vitamin D status, evidence was only considered in regard to increasing the supplement use for these specific population groups: - infants and children aged under 4 - pregnant and breastfeeding women, particularly teenagers and young women - people over 65 - people who have low or no exposure to the sun, for example, those who cover their skin for cultural reasons, who are housebound or confined indoors for long periods - people with dark skin, for example, people of African, African-Caribbean or South Asian family origin	niet vermeld	niet vermeld	Neen, hun zoekvraag is kostenefficientie bij toediening vitamine D aan risicogroepen: *'How effective and cost-effective are interventions to increase awareness and implementation of existing guidance on vitamin D among health professionals or others working with at-risk populations'* https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/339349/SACN_Update_on_Vitamin_D_2007.pdf + evidence statements	NVT gezien consensus	NVT gezien consensus	De zoekstrategie is niet consistent is met onze klinische vraag. De zoekstrategie in deze richtlijn vertrekt vanuit de vraag bij welke specifieke bevolkingsgroepen vitamine D suppletie gestart moet worden, met als outcome kosten-efficientie. Gezien onze klinische vraag wel beantwoord wordt op basis van een consensus én de hoogstaande kwaliteit van NICE kunnen we de richtlijn alsnog weerhouden. Research question 1: How effective and cost-effective are interventions to increase awareness and implementation of existing guidance on vitamin D among health professionals or others working with at-risk populations? Research question 2: What are the implications for professional training and practice? Research question 3: How effective and cost-effective are interventions to increase awareness and uptake of existing guidance on vitamin D among at-risk groups (with special consideration given to those eligible for the UK's Healthy Start scheme)?

Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op courantheid				Stap 4.5. waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid	
Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT,…) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	P	Bijkomende opmerkingen?	Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext ?	Zo niet, waarom?
Nvt, het benoemen van de risicogroepen is informatief en niet gebaseerd op onderliggende bewijzen.	**Cochrane:** geen relevante recente literatuur **Medline:** https://medlineplus.gov/vitaminddeficiency.html (laatste update februari 2017) <u>Conclusie:</u> Some people are at higher risk of vitamin D deficiency: - Breastfed infants, because human milk is a poor source of vitamin D. If you are breastfeeding, give your infant a supplement of 400 IU of vitamin D every day. - Older adults, because your skin doesn't make vitamin D when exposed to sunlight as efficiently as when you were young, and your kidneys are less able to convert vitamin D to its active form. - People with dark skin, which has less ability to produce vitamin D from the sun. - People with conditions that make it difficult to absorb nutrients from food, such as Crohn's disease, ulcerative colitis, and celiac disease. - People who have obesity, because their body fat binds to some vitamin D and prevents it from getting into the blood. - People who have had gastric bypass surgery, a type of weight loss surgery which creates a bypass of part of the small intestine. Since vitamin D is absorbed there, bypassing part of it makes it harder to absorb enough vitamin D. - People with chronic kidney or liver disease, which can affect your ability to change vitamin D into a form your body can use. - People who take medicines that affect vitamin D levels, including certain cholesterol, anti-seizure, steroid, and weight-loss medicines.	**Cochrane: PICO:** 1) P: adult; I: Vitamin D And Analogues; C: Placebo 2) P: children I: Vitamin D And Analogues; C: Placebo **Medline** ("vitamin D" AND "supplementation" AND "at risk of vitamin D deficiency")	Zoekresultaten beperkt tot studies gepubliceerd tussen 01/12/2021 - 04/03/2022 **Cochrane:** PICO: (1) 19 resultaten waarvan 7 relevant, handelend over vitamine D suppletie bij specifieke aandoening of risicofactor (zie randinformatie) (exclusie obv titel en abstract). *Slechts 1 review toont een voordeel aan ivm. mortaliteit bij ouderen (wel en niet geinstutionaliseerd). Dit is echter een review uit 2014. De overigen kunnen geen bewezen voordeel voor suppletie bij de vermelde risicofactoren aantonen. Hierdoor komt geen van hen in aamerking voor adaptatie.* (2) 15 zoekresultaten waarvan 4 relevant obv. titel en abstract. Geen van hen kan een bewezen voordeel aangetoond worden. Hierdoor komen ze niet in aanmerking voor adaptatie. **Medline:** 4 zoekresultaten waarvan 1 relevant. Exclusie obv. titel/abstract/ beschikbaarheid. Cave: zegt niets over suppletie zonder screening!	Ja, 1) gemiddelde populatie in Verenigd Koninkrijk is vergelijkbaar met Belgische bevolking. In beide landen is er aan het einde van de winterperiode een verhoogd risico op vitamine D deficientie 2) er werd geen rekening gehouden met de voorkeuren van de patient. Motivatie tot inname van supplementen is wisselend. 3) vitamine D supplementen zijn beschikbaar en gemakkelijk te verkrijgen via apothekers of kruidenierszaken	/

***Opgelet** : het invullen van dit tabblad is facultatief. Doch kan het nuttig zijn om de randinformatie of de verwijzing ernaartoe hier te noteren, zodat bij eventuele adaptatie deze informatie snel kan worden teruggevonden*

	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling	
	Randinformatie bij de aanbevelingen van de RL Duodecim	Is deze randinformatie van toepassing in de Belgische zorgcontext?
Klinische vraag 1: Bij wie is vitamine D-suppletie zinvol onafhankelijk van de vitamine D-status?	All population groups are currently advised to take a supplement that meets 100% of the reference nutrient intake for their age group. The reference nutrient intake levels are noted above.	
	notities bij zoektoch doorheen cochrane reviews: - **astma:** geen meerwaarde aangetoond - **sikkel cel anemie:** onvoldoende bewijs - **mucoviscidose:** onvoldoende bewijs **- chronisch leverlijden:** onvoldoende bewijs **- chronische pijn:** large beneficial effect of vitamin D across different chronic painful conditions is unlikely **- MS:** geen meerwaarde aangetoond **- covid 19:** onvoldoende bewijs **- mortaliteit:** Vitamin D3 seemed to decrease mortality in elderly people living independently or in institutional care (echter uit 2014) **- toename BMD premenopausaal:** Our results do not support the isolated or combined use of calcium and vitamin D supplementation in healthy premenopausal women as a public health intervention to improve BMD in the total hip or lumbar spine, and therefore it is unlikely to have a benefit for the prevention of fractures (vertebral and non-vertebral). **- fractuur preventie bij postmenopauzale vrouwen en oudere mannen:** unlikely to prevent fractures in the doses and formulations tested so far in older people + small but significant increase in gastrointestinal symptoms and renal disease associated with vitamin D and calcium (cave publicatiedatum april 2014) - behandeling acute pneumonie bij kinderen: We are uncertain as to whether vitamin D has an important effect on outcomes because the results were imprecise - infectiepreventie < 5 jaar: vidence from one large trial did not demonstrate benefit of vitamin D supplementation on the incidence of pneumonia or diarrhoea in children under five years. - linear growth and other health outcomes among children < 5y: weinig tot geen effect	
	Safe intake: Safe intakes are different to RNIs. A safe intake is used where there is insufficient evidence to set a RNI. The safe intake is the amount judged to be enough for almost everyone, but below a level that could have undesirable effects. a 'safe intake' of 8.5 to 10 micrograms per day for all infants from birth to 1 year of age a 'safe intake' of 10 micrograms per day for children aged 1 to 4 years. All population groups are currently advised to take a supplement that meets 100% of the reference nutrient intake for their age group (as above). The reference nutrient intake for population groups is 10 micrograms/day (1 microgram=40 international units, so 10 micrograms=400 IU).	
	< 4 jaar '- Mean vitamin D intake was below the RNI (10µg) in all groups: - Vitamin D status was significantly worse in the institution group than in the free-living group - Vitamin D status was significantly worse in the institution group than in the free-living group. Over a third of men and women had a plasma 25(OH)D concentration below 25nmol/l and there was no evidence of seasonal variation - ook 30% van de 19-24 jarigen heeft een te laag vitamine D plasmaspiegel --> wordt niet meegenomen om supplementen toe te dienen, wel verband met aanbeveling bij zwangerschap All infants and young children aged 6 months to 3 years are advised to take a daily supplement containing vitamin D in the form of vitamin drops. But infants who are fed infant formula will not need them until they have less than 500 ml of infant formula a day, because these products are fortified with vitamin D. Breastfed infants may need drops containing vitamin D from 1 month of age if their mother has not taken vitamin D supplements throughout pregnancy. ('Vitamin D – advice for supplements for at risk groups – letter from the UK Chief Medical Officers' Department of Health).	

STAP 4.2 tot 4.5

	Titel van de geselecteerde guideline: Screening for Vitamin D Deficiency in Adults						
	Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn: patients and clinicians, health system leaders, and policymakers						
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling			Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op samenhang			
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadvie zen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline	Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?	Opmerkingen?
Klinische vraag 2: Is screening naar vitamine D-deficiëntie nuttig bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren?	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of screening for vitamin D deficiency in asymptomatic, community-dwelling non-pregnant adults.	Grade of recommendation I: The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the service.	Niet van toepassing, want deze bronrichtlijn heeft geen studies gevonden over deze specifieke vraag.	Ja Klinische vraag: Is there evidence about screening for vitamin D deficiency in adults? 1a. Does screening for vitamin D deficiency improve health outcomes? 1b. Does screening efficacy vary among patient subpopulations at higher risk for vitamin D deficiency (e.g., persons residing in institutions, persons with obesity, persons with low levels of sun exposure, or older adults) or vary by race/ethnicity? 2. What are the harms of screening for vitamin D deficiency? 3a. Does treatment of vitamin D deficiency with vitamin D improve health outcomes? 3b. Does treatment efficacy vary among patient subpopulations at higher risk for vitamin D deficiency (e.g., persons residing in institutions, persons with obesity, persons with low levels of sun exposure, or older adults) or vary by race/ethnicity? 4a. What are the harms of treatment of vitamin D deficiency with vitamin D? 4b. Do harms vary among patient subpopulations at higher risk for vitamin D deficiency (e.g., persons residing in institutions, persons with obesity, persons with low levels of sun exposure, or older adults) or vary by race/ethnicity? Zoekstrategie: - Zoekperiode en doorzochte databanken: MEDLINE, Embase, the Cochrane Library, trial registries, and other sources through March 12, 2020; bibliographies from retrieved articles, outside experts, and surveillance of the literature through November 30, 2020. - Inclusie/exclusiecriteria: enkel Engelstalige artikels - Zoektermen en PICO-elementen: Zie appendix B1 en B2 respectievelijk (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569730/#appb.s1)	Ja There is no direct evidence on the benefits or harms of screening for vitamin D deficiency. (no studies) Summary of findings table (table 2 in full evidence report): Voor klinische vraag 3 en 4 is dit consistent. De samengevatte effectgroottes voor de verschillende uitkomsten worden beschreven en er wordt vermeld welke uitkomsten als relevant worden beschouwd. Voor onze klinische vraag, die overeenkomt met klinische vraag 1 (en 2) van deze bronrichtlijn, is er geen summary of findings table, omdat er geen relevante studies gevonden zijn.	Ja Er is eigenlijk onvoldoende evidence voor de benefits van screening, waardoor harm-benefits ratio niet opgemaakt kan worden en er dus geen aanbeveling kan worden gedaan. Er is dus consistentie.	This report may be used, in whole or in part, as the basis for development of clinical practice guidelines and other quality enhancement tools, or as a basis for reimbursement and coverage policies.

7.2 Recommendation Grades

The Task Force applies grades to all of its recommendations and may issue multiple grades on a topic to address specific subpopulations. The Task Force can issue a grade of A, B, C, or D, as described in **Table 4**. When evidence is insufficient to make a recommendation, the Task Force issues an "I statement."

Table 4. How to Interpret Task Force Recommendation Grades

Grade	Definition	Suggestions for Practice
A	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial.	Offer or provide this service.
B	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is moderate or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial.	Offer or provide this service.
C	The USPSTF recommends selectively offering or providing this service to individual patients based on professional judgment and patient preferences. There is at least moderate certainty that the net benefit is small.	Offer or provide this service for selected patients depending on individual circumstances.
D	The USPSTF recommends against the service. There is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh the benefits.	Discourage the use of this service.
I Statement	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the service. Evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined.	Read the Clinical Considerations section of the USPSTF Recommendation Statement. If the service is offered, patients should understand the uncertainty about the balance of benefits and harms.

Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op courantheid				Stap 4.5. waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid	
Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT,…) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht?	Bijkomende opmerkingen?	Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext ?	Zo niet, waarom?
Geen studies die direct benefits en harms van screening evalueren. Inclusie van 46 studies (45 RCTs and 1 nested case-control study within a RCT) die behandeling met vitamine D evalueren (dosering, frequentie, duur, al dan niet in combinatie met calcium). 13 studies werden beoordeeld als 'good quality', de andere waren 'fair quality'. Publicaties van Institute of Medicine (nu National Academy of Medicine, USA), publicaties in Lancet, JAMA, BMJ	Deze bronrichtlijn is een revisie van een richtlijn uit 2014, dus redelijk recent. Cochrane: 0 resultaten Medline: 11 resultaten (4 zijn publicaties in JAMA in verband met onze bronrichtlijn, 1 verwijst in titel naar onze bronrichtlijn en exlusie van 6 andere op basis van titel)	Cochrane P: asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren (adult, asymptomatic) I: bepaling vitamine D-gehalte in bloed (25-Hydroxy Vitamin D Analysis) C: / O: osteoporose, osteomalacie, fracturen, mortaliteit (osteoporosis, osteopenia, nutritional rickets, fracture, mortality) Medline MeSH terms: (adult) AND (asymptomatic) AND (vitamin D) AND ((screening) OR (laboratory test))	Laatste keer gezocht op: 22/02/2023 Zoekstrategie van 12/03/2020 tot en met 22/02/2023	Ja 1. Patiëntenpopulatie: Deze guideline is toepasbaar op 'highly developed countries', zoals België. Ook op vlak van zonblootstelling komt België grotendeels overeen met de USA (gelijkaardige breedtegraad), maar zonblootstelling is moeilijk te evalueren. We moeten vermelden dat er geen onderscheid kon worden gemaakt op basis van huidskleur, ras of etniciteit, omdat de geïncludeerde studies deze niet vermeldden of verschillende etniciteiten opnamen in hun onderzoekspopulatie. Wij hebben echter in onze onderzoeksvraag mensen met een donkere huidskleur geëxcludeerd (risicofactor). Maar omdat er voor geen enkele populatie voldoende evidentie is, vormt dit geen probleem voor de toepasbaarheid. 2. Voorkeur van patiënten: niet vermeld. Screening gebeurt via een bloedonderzoek. Voor sommige patiënten is dit een drempel. Anderzijds zijn er ook patiënten die zeer laagdrempelig hun vitaminestatus willen laten controleren. 3. Een bloedonderzoek is makkelijk beschikbaar in de huisartspraktijk en goedkoop voor de patiënt. Géén bloedonderzoek is nog makkelijker.	

***Opgelet** : het invullen van dit tabblad is facultatief. Doch kan het nuttig zijn om de randinformatie of de verwijzing ernaartoe hier te noteren, zodat bij eventuele adaptatie deze informatie snel kan worden teruggevonden*

	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling	
	Randinformatie bij de aanbevelingen van de RL Duodecim	Is deze randinformatie van toepassing in de Belgische zorgcontext?
Klinische vraag 2: Is screening naar vitamine D-deficiëntie nuttig bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren?	De guideline geeft geen referentiewaarden waaronder serum vitamine D zich moet bevinden om van een deficiëntie te spreken, maar geeft aan dat een niveau van 20 ng/ml (50 nmol/l) voldoet aan de behoeften van nagenoeg de hele bevolking. Vitamin D requirements may vary by individual. And there is no one 25(OH)D level that defines deficiency for all individuals. In geïncludeerde studies wordt deficiëntie gedefinieerd tussen < 20 ng/ml en < 31,2 ng/ml (< 50 nmol/l en < 78 nmol/l), maar 'For those outcomes with sufficient data, findings were similar between studies using a lower threshold and studies using a higher threshold'. More research is needed to determine the cutoff that defines vitamin D deficiency and whether that cutoff varies by specific clinical outcome or by subgroups defined by race, ethnicity, or sex.	Ja
	Total 25(OH)D levels are currently considered the best marker of vitamin D status.	Ja
	Evidence suggests that results vary by testing method and between laboratories using the same testing methods. (sinds 2010 Vitamin D Standardization Program in USA, maar geïncludeerde studies dateren van ervoor.)	Ja. De bepaling van het gehalte 25(OH)D behoort tot het pakket kwaliteitscontroles van het Belgisch Instituut Volksgezondheid voor accreditering van de erkende laboratoria. Lijst van geaccrediteerde medische laboratoria: https://economie.fgov.be/nl/themas/kwaliteit-veiligheid/accreditatie-belac/geaccrediteerde-instellingen/medische-laboratoria-med
	The overall evidence on the benefits of treatment of asymptomatic vitamin D deficiency in adults is inadequate. * Recommendation: There is adequate evidence that treatment of asymptomatic vitamin D deficiency has no benefit on mortality, risk for fractures in persons selected solely on the basis of low vitamin D levels (as opposed to clinical risks such as low bone density), or incidence of type 2 diabetes mellitus. There is inadequate evidence on the benefit of treatment of asymptomatic vitamin D deficiency on other outcomes, including falls, cancer, cardiovascular events, depression, infection, or physical functioning. (Inadequate evidence: few studies reporting certain outcomes and, for some outcomes, variable methods of ascertainment, variable reporting of outcomes, small study size, or short duration of follow-up.) * Evidence report: Among asymptomatic, community-dwelling populations with low vitamin D levels, the evidence suggests that treatment with vitamin D (with or without calcium) has no effect on mortality or the incidence of fractures, falls, depression, diabetes, cardiovascular disease, cancer, or adverse events (adequate and no adequate evidence). The evidence is inconclusive about the impact of treatment on physical functioning and infection. Despite adequate evidence to conclude no benefit for a few health outcomes, evidence on the benefits of treatment of asymptomatic vitamin D deficiency in adults for other health outcomes remains inadequate.	Ja, maar evidence report en richtlijn spreken elkaar tegen.
	There is adequate evidence that the harms of treatment of vitamin D deficiency are small to none. (hypercalcemie, hyperfosfatemie, hypercalciurie, nierstenen, optredend vanaf ongeveer > 150 ng/ml)	Ja
	When vitamin D deficiency is better defined, studies on the benefits and harms of screening for vitamin D deficiency will be helpful.	Ja

STAP 4.2 tot 4.5

Titel van de geselecteerde guideline: ESPEN Micronutrient Guideline

Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn: Huisartsen

	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling			Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op samenhang				Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op courantheid				Stap 4.5. waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid	
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen : geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline	Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?	Opmerkingen?	Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT, . .) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht?	Bijkomende opmerkingen?	Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext ?	Zo niet, waarom?
Klinische vraag 3: Bij welke personen is vitamine B12-bepaling in het bloed nuttig?	Cobalamin deficiency should be excluded in all patients who present with anemia, or isolated macrocytosis, established diagnosis of polyneuropathies, neurodegenerative diseases or psychosis. In all patients at risk, or on treatment with cobalamin, replenishment adequacy should be assessed at least annually by resolution of clinical symptoms and available laboratory markers.	GPP = good practice point - strong consensus 98 % (SIGN evaluating system) Dit is een expert consensus, welke best practice aanbeveelt gebaseerd op de klinische ervaring van de richtlijnontwikkelaars. Deze categorie is heel belangrijk op gebied van voeding, waar niet altijd degelijke studies bestaan voor relevante vragen, omwille van ethische redenen of methodologische beperkingen, zoals de onmogelijkheid om te blinderen.	Niet vermeld. There is no research evidence, only evidence from clinical experience.	Ja Klinische vragen: 1) summary of main function with nutritional requirements in oral, enteral, and parenteral nutrition 2) diagnostic tools 3) when to treat deficiency or toxicity 4) how to treat Vragen 2 en 3 zijn consistent met onze klinische vraag. Zoekstrategie: - Zoekperiode en doorzochte databanken: PubMed, Google Scholar, Medline, Cochrane, Cinahl; zoekperiode niet vermeld, studies geïncludeerd tot en met 2022 - Inclusie/exclusiecriteria: Weinig vermeld. The group searched for physiological data (suggestion for harm caused by deficiency or overload), historical evidence (published before PubMed release in 1996), and observational studies, and incorporated the available randomised controlled trials (RCTs). - Zoektermen en PICO-elementen: The literature was searched for evidence regarding 1) different diseases, 2) therapeutic interventions (EN, PN, renal replacement therapy), and 3) special periods of life (pregnancy, elderly). An exemplary search strategy is shown in appendix A (niet specifiek gericht op diagnostiek). PICO-elementen wel opgesteld, maar niet vermeld.	Niet van toepassing. Geen clinical trials voor onze klinische vraag.	Nee Geen samenvatting van evidence omdat er geen clinical trials zijn voor onze klinische vraag (zie appendix A). De auteurs geven vele symptomen en risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie (oa. in tabel 10 en 11), maar maken slechts de aanbeveling om vitamine B12 te bepalen bij anemie, macrocytose, polyneuropathie, neurodegeneratieve ziekte of psychose. Formulering van aanbeveling op basis van consensus. Many recommendations are supported by limited evidence, but they underwent a consensus process, which resulted in a percentage of agreement (%): the qualification as strong consensus required >90% of votes (Table 2). In case of agreement <90% during the Delphi vote, the recommendations were thoroughly reviewed and -if necessary-reformulated. All recommendations with substantial changes were voted on again.	The experts were confronted by a special difficulty: there is a very limited number of interventional trials for the individual micronutrients. For most of them only cohort observational studies and case reports were available. De guideline geeft geen referentiewaarden waaronder serum vitamine B12 zich moet bevinden om van een deficiëntie te spreken.	No evidence-based guidelines were identified regarding the use of vitamin B12 testing in people with suspected vitamin B12 deficiency. Referenties over vitamine B12: 84, 85, 86, 87, 92, (voorgaande 4 over medicatie), 327 (guideline US, ADH), 349 (prospectieve observationele studie, critically ill), 426 (research article, postop delier), 470 (review, metabolisme), 471 (Devalia et al, 2014: guideline over diagnostiek en behandeling vitamine B12-deficiëntie), 473 (diagnostiek en behandeling), 475 (review, CKD), 476 (review, CKD), 488 (diagnostische markers), 489 (review, diagnostiek), 490 (opinion), 491 (research article, diagnostische markers), 492 (studie, zwangerschap), 493 (RCT, infants), 494 (best practice, labo), 495 (best practice, labo), 496 (review, critically ill), 499 (longitudinale cohortstudie, mortaliteit), 500 (review, vegetariërs), 501 (heelkunde), 502 (biomarkers), 504 (review, subklinische deficiëntie), 505 en 506 (cross-sectionele studie vegetariers/veganisten), 507 (narratieve review, vegetariers), 508 (glutenvrij), 511 (meta-analyse, gastrectomie vs gaby), 512-514 (PPI), 515 (research article, B12 en FZ), 519 (research article, PKU), 520 (research article, auto-immune hypothyroïdie) Zie apart doc met verdere uitwerking van deze	Cochrane: 0 resultaten Medline: 32 resultaten waarvan 4 systematic reviews en 1 RCT (geen enkele relevant voor onze klinische vraag)	Cochrane P: volwassenen (adult) I: vitamine B12-bepaling in bloed (vitamin B12 analysis) C: / O: voorkomen vitamine B12-deficiëntie en complicaties (anemie, neurologische klachten) Medline Mesh terms: (adult) AND ((vitamin B12) OR (cobalamin)) AND ((analysis) OR (laboratory test) OR (blood test) OR (test))	Laatste keer gezocht op: 28/02/2023 Zoekstrategie van 12/03/2020 tot en met 28/02/2023. In 03/2022 nog nieuwe systematic review over hoe vitamine B12 testen: https://www.cadth.ca/vitamin-b12-testing-people-suspected-vitamin-b12-deficiency (gevonden op Trip): geen belangrijke contradicties of nieuwe informatie ten opzichte van onze bronrichtlijn.	Ja 1. Patiëntenpopulatie: opgesteld door ESPEN en dus van toepassing in Europese landen, algemene populatie. 2. Verwachtingen patiënten: niet vermeld. De diagnose van vitamine B12-deficiëntie wordt gesteld via een bloedonderzoek. Voor sommige patiënten is dit een drempel. Anderzijds zijn er ook patiënten die zeer laagdrempelig preventief hun vitaminestatus willen laten controleren. 3. Een bloedonderzoek is makkelijk beschikbaar in de huisartspraktijk en goedkoop voor de patiënt. De vitamine B12-status is niet altijd makkelijk te interpreteren door de clinicus, omdat er geen gouden standaardtest is waarmee vitamine B12-deficiëntie als ooraak van klachten met zekerheid kan worden aangetoond of uitgesloetn, en er geen eensgezindheid bestaat over de cut-off waarden van deze biomarkers. Dit probleem is universeel en niet typisch voor België.	/

a. Grades of recommendation

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population; or A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
0	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++ or 2+
GPP	Good practice points: Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Table 2. Levels of evidence

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort or studies. High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

According to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) grading system. Source: SIGN 50: A guideline developer's handbook. Quick reference guide October 2014 (19)

Opgelet *: het invullen van dit tabblad is facultatief. Doch kan het nuttig zijn om de randinformatie of de verwijzing ernaartoe hier te noteren, zodat bij eventuele adaptatie deze informatie snel kan worden teruggevonden*

	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling	
	Randinformatie bij de aanbevelingen van de RL Duodecim	Is deze randinformatie van toepassing in de Belgische zorgcontext?
Klinische vraag 3: Bij welke personen is vitamine B12-bepaling in het bloed nuttig?	Vitamin B12 (cobalamin) is an essential water-soluble micronutrient synthesized by fungi and microorganisms, and in the stomach of ruminant animals dependent on soil cobalt content (488, 489). Edible plants and mushrooms rarely containe a considerable amount of cobalamin, so humans are totally dependent upon animal sources or fortification (488, 489). Dietary sources of cobalamin are ruminant meat, organs, milk, fish , shellfish, fortified cereals, and nutritional yeast (492, 493).	Ja
	Cobalamin absorption consists of several steps: after its release from proteins under the action of gastric acid and pepsin, followed by binding to R protein produced by the salivary glands, it binds to the gastric intrinsic factor. These steps are followed by the absorption of intrinsic factor-cobalamin complexes through receptor-mediated endocytosis in the terminal ileum (490). Degradation of R protein in the small intestine allows binding to gastric produced intrinsic factor and uptake by the ileal mucosa (491).	Ja
	Cobalamin is a cofactor for two enzymes in humans: methionine synthase in methyl transfer from methyl tetrahydrofolate to form methionine from homocysteine; and methyl malonyl-CoA mutase in synthesis of the citric acid cycle in intermediate succinyl CoA (489). These pathways are essential for mitochondrial metabolism, immune response, preservation of DNA integrity, and of the myelin sheath around neurones, and synthesis of neurotransmitters-participating in normal blood cell formation as well as neurological functions (327, 490).	Ja
	Physiological needs probably increase with age, with oxidative stress of prolonged illness, or use of certain medication (492, 493) (table 11).	Ja
	In adults the cobalamin reserves which are stored mainly in the liver, are estimated to be around 2500 µg (489) and will last for approximately 12-36 months without sufficient intake.	Ja
	The prevalence of cobalamin deficiency is estimated to be around 10-26 % in the general population in Western countries (US, Europe), with the most susceptible group being the elderly (498). Deficiency is largely underdiagnosed in the socio-economical vulnerable pregnant populations. According to some authors, deficiency could reach 75-90 % in the population of vegetarian or vegan diet communities without fortification or supplementation (499, 500).	Ja
	Inadequate intake is the main cause of low serum cobalamin in younger adults and likely the main cause in poor populations worldwide (498): it is caused by low consumption of animal-source foods. Intestinal malabsorption explains numerous cases of cobalamin deficiency. Absorption of cobalamin from food requires normal stomach, pancreas, and small intestine function: intestinal resection or reconstruction are therefore at high risk of causing deficiency (501). The most prevalent causes of deficiency are (1) an autoimmune condition known as pernicious anemia, resulting from lack of intrinsic factor and, (2) food-bound cobalamin malabsorption. Both conditions are also common with chronic atrophic gastritis, which affects around 10-30 % of people over 60 years (499). Long term treatment of diabetes with metformin exposes numerous patients to deficiency risk (84,85).	Ja
	As cobalamin is involved primarily in the metabolism of phospholipids and neurotransmitters, the manifestations are primarily haematological or neuropsychiatric deterioration (499), with a variety of non-specific symptoms.	Ja
	Cobalamin deficiency has become a common problem in bariatric surgery patients that may manifest after a few months without adequate complementation: standard maintenace regimens after this type of surgery include cobalamin at doses far superior to DRI (daily recommended intake).	Ja
	There is no upper toxicity limit for cobalamin and no reports of acute toxicity in oral or parenteral cobalamin supplementation or treatment.	Ja
	In all patients at risk, or on treatment with cobalamin, replenishment adequacy should be assessed at least annually by resolution of clinical symptoms and available laboratory markers. (Grade of recommendation GPP - Strong consensus 98%)	Ja
	Adult patients at risk or suspected of cobalamin deficiency should be screened with the combination of at least two biomarkers (holo-TC, MMA), with serum cobalamin as a replacement. (Grade of recommendation B - Strong consensus 92%)	Nee, na contact met klinisch biologe Gilberte Schiettekatte van het CMA, blijkt dat alleen serumcobalamine terugbetaald wordt voor de patiënt. Methylmalonzuur kost 30 euro, homocysteïne kost 19 euro voor de patiënt en holotranscobalamine (actief vitamine B12) is niet beschikbaar. In België wordt soms bij een laagnormale vitamine B12 serumspiegel en suggestieve klachten een proeftherapie met vitamine B12 aan 1 mg per dag gestart. Er is geen gouden standaard waarmee deficiëntie met zekerheid kan aangetoond of uitgesloten worden.
	Patients with autoimmune diseases or with glossitis, anemia and neuropathy should be screened for pernicious anemia with the presence of anti-intrinsic factor antibodies (anti-IFAB) regardless of cobalamin levels. (Grade of recommendation GPP - Strong consensus 100%)	Ja
	Enteral nutrition shall provide at least 2.5 µg (0,25 mg) cyanocobalamin per day in 1500 kcal. (Grade of recommendation A - Strong consensus 97%)	Ja
	Parenteral nutrition should provide at least 5 µg (0,5 mg) cyanocobalamin per day. (Grade of recommendation GPP - Strong consensus 97%)	Ja
	Breast-feeding mothers shall receive an intake of at least 2.8 µg cyanocobalamin (0,28 mg) per day orally. (Grade of recommendation A - Strong consensus 100%)	Ja
	Patients with compromised cobalamin absorption should receive life-long supplements either as a daily dose of 350 µg (0,35 mg) cobalamin, or IM injections of 1000-2000 µg (1-2 mg) of cobalamin every 1-3 months. (Grade of recommendation GPP - Strong consensus 100%) Intranasal and sublingual administration are alternative routes. The conditions above include, but are not limited to, short bowel syndrome, bariatric surgery, Crohn's diseases, gastrectomy, atrophic gastritis, and ileal resection. (Table 11)	Deels. Voor de IM toediening zijn er geschikte preparaten op de markt: Neurobion en vitamine B12 Sterop bevatten elk 1 mg cyanocobalamine. Voor de PO toediening bestaan Befact forte (0,02 mg), Tribvit (0,5 mg), Befact Duo (0,66 mg). BCFI beveelt hogere dosissen voor orale toediening van cyanocobalamine aan (1 à 2 mg p.d., in België enkel beschikbaar als voedingssupplement) en vermeldt dat dit even effectief zou zijn als IM toediening.
	Micronutrient supplements shall be provided orally or enterally if this can be done safely and effectively. (Grade of recommendation A (based on physiology/chemistry, not clinical trials) - strong consensus 100 %) In presence of acute clinical symptoms of deficiency, antiintrinsic factor antibodies, a history of total gastrectomy or continuous malabsorptive diseases, the IM route should be used. Starting with high doses of 1000 mg cobalamin every second day for 2 weeks (or daily for 5 days). (Grade of recommendation GPP - Strong consensus 100%) Treatment should be continued at least twice monthly until resolution of all clinical signs and/or etiopathogenetic factors (including resolution of macrocytosis).	Ja
	Risk groups of vitamin B12 deficiency in adults (table 11): - Dietary restriction: veganism (505-507), gluten-free diet (508) - Decreased absorption: age over 50, age over 60 (498, 509) - GI operations: gastrectomy, biliopancreatic derivation, pancreatoduodenectomy, ileal resection over 20 cm, cystectomy with urinary diversion, high output ileostoma or enteric fistulae - Bariatric/metabolic surgery: roux-Y-bypass, sleeve gastrectomy (510, 511) - Malabsorptive disease: chronic atrophic gastritis, coeliac disease, IBD - Prolonged druge use (6-12 months): biguanides (metformin), PPI/H2 blocker (no RCT, possible effect from underlying disease), oestrogen contraceptive pill, folic acid treatment, nitric oxide administration for analgesia, heavy alcohol consumption - Metabolic: phenylketonuria, DM type I/II, multiple endocrine neoplasia (MEN) syndrome - Autoimmune disease: thyroiditis	Ja
	Clinical symptoms of vitamin B12 deficiency (table 10) (492, 493, 498, 502, 503, 504): - Hematological: Macrocytosis, Reticulocytosis Anemia- pallor, fatigue, weakness, shortness of breath, tachycardia Thrombocytopenia, Leucopenia, Pancytopenia - Neurological: Peripheral neuropathy, paresthesia Sensory loss of extremities, Tingling, Numbness, Vertigo Demyelisation of corticospinal tract and dorsal columns-ataxia - Neuropsychiatric: Irritability, Mood-disorders/mood-swings, Psychosis, Depression - Cognitive: Confusion, Memory impairment, Cognitive decline, Dementia - Non-specific: Glossitis, Malaise, Fatigue, Weakness	Ja

STAP 4.2 tot 4.5

Titel van de geselecteerde guideline: American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients

Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn: huisartsen, bariatrische chirurgen, diëtisten

	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling			**Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op samenhang**				
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline	Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?	Opmerkingen?	Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)
Klinische vraag 4: Van welke vitamines wordt supplementatie aanbevolen bij patiënten na bariatrische heelkunde?	Table 3			Ja De bronrichtlijn adresseert volgende klinische vragen. 1.Wat is de aanbeveling voor preoperatieve screening naar deficiënties van micronutriënten in patiënten die plannen om bariatrische heelkunde te ondergaan? (tabel 1) 2.Wat is de aanbeveling voor postoperatieve screening naar deficiënties van micronutriënten in patiënten die bariatrische heelkunde gehad hebben? (tabel 2) 3.Wat zijn de aanbevelingen wat betreft suppletie om deficiënties van nutriënten te voorkomen bij patiënten die bariatrische heelkunde gehad hebben? (tabel 3) 4.Wat zijn de aanbevelingen wat betreft repletie om deficiënties van nutriënten te behandelen bij patiënten die bariatrische heelkunde gehad hebben? (tabel 4) Onze klinische vraag komt overeen met bovenstaande vraag 3 en 4. Zoekperiode: niet vermeld In- en exclusiecriteria: The search was limited to relevant literature focusing on adults aged 18 years or older, published in English between January 1, 2007, and April 1, 2016, with a sample size > 10 patients, except for pertinent case studies. Earlier literature was included on an ad hoc basis, determined by relevance. This review also incorporates existing sets of published guidelines relevant to the nutritional care of the WLS patient, including the combined AACE, Obesity Society, and ASMBS sponsored guidelines. Doorzochte databanken: niet vermeld Gebruikte zoektermen: The specific search terms included "bariatric" or "weight loss" and "surgery" as well as all of the most commonly performed bariatric procedures, including laparoscopic adjustable gastric banding, RYGB, SG, and BPD/DS. These were combined with each of the nutrients of interest.	The narrative guideline is organized into sections by micronutrient, with subsections corresponding to 4 domains: preoperative screening, postoperative screening, supplementation, and repletion for deficiencies. Evidence for recommendations is presented in each of these sections (ook te vinden in document in appendix met onderliggende literatuur). The content covered within each section differs somewhat due to the nature of the developing research and the extent of available data regarding each micronutrient. The evidence discussed for each micronutrient is, therefore, not completely standardized, but follows the emphases and new developments within each of the fields of research. Geen summary of findings table. Enkel te vinden door zelf de referenties te gaan uitpluizen	These guidelines are based on expert opinion as well as a literature review of empirical and clinical data and are not intended to serve as training, standard of care, or scientific consensus. Recommendations were formulated for each domain within each micronutrient category, with reference to the previous guidelines. Once this was completed, the grading strategy published by AACE was followed to provide consistent and systematic grades, with strongest to weakest levels noted as A through D and best evidence level from strongest to weakest noted as 1–4 for each recommendation. There are 92 recommendations in this update: 79 new recommendations (noted by ☑ in Tables 1–4) and an additional 13 that have not changed since 2008.	These guidelines are based on expert opinion as well as a literature review of empirical and clinical data and are not intended to serve as training, standard of care, or scientific consensus.	Er zijn in totaal 402 studies geïncludeerd. Search results identified meta-analyses of randomized and non-randomized controlled trials, randomized controlled trials, meta-analyses of non-randomized prospective or case-controlled trials, prospective and retrospective cohort studies, cross-sectional studies, systematic reviews, clinical practice guidelines, epidemiologic/survey studies, consecutive case series, and single case reports. Voornamelijk gebaseerd op guidelines en reviews uit USA.
	Vitamin B1 (Thiamin) - Thiamin supplementation above the RDA is suggested to prevent thiamin deficiency (1,1-1,2 mg/dag). - All post-WLS patients should take at least 12 mg thiamin daily (Grade C, BEL 3) and preferably a 50 mg dose of thiamin from a B-complex supplement or multivitamin once or twice daily (Grade D, BEL 4) to maintain blood levels of thiamin and prevent TD.	niet vermeld C D	niet vermeld 3 4		Ja De auteurs halen aan dat de weinig beschikbare studies (1 RCT en enkele prospectieve cohortstudies) beperkingen hebben.	Nee De auteurs nemen voornamelijk aanbevelingen van andere reviews over, die grotendeels gebaseerd zijn op consensus en beperkte onderliggende literatuur. De auteurs geven aan dat ze hun aanbevolen dosering hierop toch baseren bij gebrek aan betere studies.		Over vitamine B1 werden er 61 artikels geïncludeerd, waaronder 1 RCT en prospectieve cohortstudies.

Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op courantheid			Stap 4.5. waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid	
Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT,…) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht?	Bijkomende opmerkingen?	Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext ?	Zo niet, waarom?
Cochrane: 0 resultaten Medline 17 systematic reviews en 31 RCT's (sommigen gaan over preoperatieve vitaminestatus, of over mineralen, eiwitten, vetzuren in plaats van vitamines) 2018: Lewis CA et al. Does Bariatric Surgery Cause Vitamin A, B1, C or E Deficiency? A Systematic Review. Obesity Surgery. 28(11):3640-3657, 2018 11. -> Twenty-one articles were included and once critiqued all studies were of level IV grade and neutral or negative in quality. The relevance of measuring micronutrient supplementation and inflammatory markers for validity of serum vitamins is absent within the literature. -> moet niet mee in adaptatie 2020: Lewis CA et al. Iron, Vitamin B12, Folate and Copper Deficiency After Bariatric Surgery and the Impact on Anaemia: a Systematic Review. Obesity Surgery. 30(11):4542-4591, 2020 11. -> Seventeen studies reported on deficiency prevalence with the majority being of low quality. Important confounders to serum micronutrient levels were not adequately considered. Results on the prevalence of nutritional anaemias were also lacking. -> moet niet mee in adaptatie 2019: Ruiz-Tovar J et al. Impact of Biliopancreatic Limb Length (70 cm vs 120 cm), with Constant 150 cm Alimentary Limb, on Long-Term Weight Loss, Remission of Comorbidities and Supplementation Needs After Roux-En-Y Gastric Bypass: a Prospective Randomized Clinical Trial. Obesity Surgery. 29(8):2367-2372, 2019 08. -> A RYGB with 120 cm BPL does not achieve greater weight loss or remission of comorbidities than a RYGB with 70 cm BPL but is associated with greater deficiencies of vitamin B12, vitamin A, and folic acid. -> moet niet mee in adaptatie 2019: Homan J et al. Adequate Multivitamin Supplementation after Roux-En-Y Gastric Bypass Results in a Decrease of National Health Care Costs: a Cost-Effectiveness Analysis. Obesity Surgery. 29(5):1638-1643, 2019 05. -> Preventive deficiencies with	Cochrane P: mensen met bariatrische heelkunde in de voorgeschiedenis (bariatric operative procedure) I: vitamine suppletie (vitamins) (C: geen vitamine suppletie) (O: vitaminetekorten met de mogelijke gevolgen (osteomalacie, megaloblastische anemie, wernicke)) Medline MeSH terms ((bariatric surgery) OR (gastric bypass) OR (biliopancreatic diversion)) AND ((vitamins) OR (dietary supplements) OR (vitamin deficiency))	Laatste keer gezocht op: 07/04/2023 Zoekstrategie van 2016 tot en met 2023.	Ja 1. Patiëntenpopulatie: Deze richtlijn baseert zich voornamelijk op bronnen uit de Verenigde Staten. Er wordt geen onderscheid gemaakt op basis van ras of etniciteit. Ook wordt er geen onderscheid gemaakt op basis van de chirurgische procedure (RYGB, SG, LAGB…). 2. Verwachtingen patiënten: niet vermeld. Van patiënten wordt een levenslange dagelijkse inname van supplementen verwacht, wat ook een kostenplaatje met zich meebrengt. Dat vraagt veel compliance. Bijgevolg geven patiëntenorganisaties (vb. Nederlandse Stichting over Gewicht) aan dat voedingsadviezen schijnen te wisselen tussen instellingen. Dit leidt tot verwarring bij patiënten. 3. Belgische praktijk: De eerste twee jaar postoperatief kan de opvolging het best door een multidisciplinair gespecialiseerd team gebeuren, omdat de kennis bij de huisarts hier niet altijd voldoende is en deze niet voldoende tijd en middelen heeft om dieet- en levensstijladviezen aan te reiken en op te volgen. Vanaf het derde jaar heeft de huisarts de nodige expertise om de patiënten verder te begeleiden, al dan niet met behulp van follow-up protocollen van individuele ziekenhuizen. Er zijn geen culturele bezwaren te verwachten.	/
2022: Bahardoust M et al. B1 Vitamin Deficiency After Bariatric Surgery, Prevalence, and Symptoms: a Systematic Review and Meta-analysis. Obesity Surgery. 32(9):3104-3112, 2022 09. -> Twenty-seven percent of patients who underwent bariatric surgeries experience vitamin B1 deficiency. Thiamine supplements should be prescribed for the patients for the rest of their lives -> mee in adaptatie				

	Vitamin B12 (Cobalamin) - All post-WLS patients should take vitamin B12 supplementation. (Grade B, BEL 2) - Supplement dose for vitamin B12 in post-WLS patients varies based on route of administration (Grade B, BEL 2): Orally by disintegrating tablet, sublingual, or liquid: 350–500 µg daily Nasal spray as directed by manufacturer Parenteral (IM or SQ): 1000 µg monthly	B B	2 2		Ja Meta-analyses spreken elkaar tegen wat betreft de aanbevolen dosis van vitamine B12. De meest recente CPG zijn eerder vaag over de dosis, wat ook benoemd wordt door de auteurs.	Nee Totdat er rigoureuze en langetermijn studies zijn, ondersteunen de historische en huidige studies de huidige aanbeveling van ASMBS uit 2008. Daarom beslissen de auteurs om voorlopig bij de oudere CPG te blijven.		Over vitamine B12 werden er 66 artikels geïncludeerd, waarvan de belangrijkste: AACE/TOS/ASMBS uit 2013 en ASMBS uit 2008
	Folate (Folic Acid) - Post-WLS patients should take 400–800 µg oral folate daily from their multivitamin. (Grade B, BEL 2) - Women of childbearing age should take 800–1000 µg oral folate daily. (Grade B, BEL 2)	B B	2 2		Ja Er zijn niveau 2, 3 en 4 studies die aantonen dat de prevalentie van foliumzuurdeficiëntie hoog is (tussen 18 en 65 %) na bariatrische heelkunde en dat deze deficiëntie voorkomen en/of behandeld kan worden met een supplement tussen 200 en 1000 µg. Dit wordt door de auteurs ook zo samengevat in een document met onderliggende literatuur.	Nee "100 % van ADH niet voldoende", maar geen bronvermelding. 2 studies waarbij supplement onvoldoende bleek, maar minder dan 100 % van ADH, hier ook maar 1 bron vermeld ipv 2. Onduidelijk op basis waarvan de aanbevolen dosis bepaald wordt.		Over foliumzuur werden er 31 artikels geïncludeerd. Studies van niveau 2, 3 en 4.
	Vitamin D - The recommended preventative dose of vitamin D in post-WLS patients should be based on serum vitamin D levels: Recommended vitamin D3 dose is 3000 IU daily, until blood levels of 25(OH)D are greater than sufficient (30 ng/mL) (Grade D, BEL 4) - A 70–90% lower vitamin D3 bolus dose is needed (compared to vitamin D2) to achieve the same effects as those produced in healthy non-bariatric surgical patients. (Grade A, BEL 1)	D A	4 1		Niet helemaal Er zijn niveau 2, 3 en 4 studies die aantonen dat ondanks een supplement met vitamine D (bv 1040 IE), er toch nog vitamine D-deficiëntie en verlies van botdensiteit optreedt. Dit verlies aan botdensiteit trad op bij normale vitamine D-spiegels. Er is echter niet aangetoond dat een hogere dosis met vitamine D dit botverlies kan tegengaan.	Nee De auteurs vermelden dat "More research is needed to establish efficacious doses of each of the forms of vitamin D.", en bevelen aan dat de dosis van vitamine D moet gebaseerd worden op een serumbepaling bij gebrek aan consensus over de optimale vitamine D-dosis. Intussen wordt een dosis van 3000 IE aanbevolen. Hiervan is het niet duidelijk waar dit vandaan komt.		Over vitamine D werden er 56 artikels geïncludeerd. Er is enkel een niveau 1 studie geïncludeerd over de vorm van vitamine D die wordt aanbevolen (D2 vs D3). Verder zijn er enkel niveau 2-4 studies.
	Vitamins A, E, and K - Post-WLS patients should take vitamins A, E, and K, with dosage based on type of procedure: LAGB: Vitamin A 5000 IU/d and vitamin K 90–120 ug/d (Grade C, BEL 3) RYGB and SG: Vitamin A 5000–10,000 IU/d and vitamin K 90–120 ug/d (Grade D, BEL 4) LAGB, SG, RYGB, BPD/DS: Vitamin E 15 mg/d (Grade D, BEL 4) DS: Vitamin A (10,000 IU/d) and vitamin K (300 µg/d) (Grade B, BEL 2) - Higher maintenance doses of fat-soluble vitamins may be required for post-WLS patients with a previous history of deficiency in vitamin A, E, or K. (Grade D, BEL 4) - Water-miscible forms of fat soluble vitamins are also available to improve absorption (Grade D, BEL 4) - Special attention should be paid to post-WLS supplementation of vitamin A and K in pregnant women. (Grade D, BEL 3)	C D D B D D D D	3 4 4 2 4 4 4 3		Ja Voornamelijk vitamine A-deficiëntie is frequent na LAGB, RYGB en voornamelijk na BPD + DS. Vitamine E- en K-deficiënties zijn niet zo frequent na bariatrische heelkunde. Voornamelijk bij de zwangerschap zijn negatieve effecten voor de foetus beschreven.	Ja, maar oude evidence van lage kwaliteit Recent literature does not suggest that any changes to the Aills guidelines are needed. Aills et al baseert zich op oude (vb. 2004) prospectieve cohortestudies en case series om te verklaren dat de prevalentie van vitamine A- en K-deficiëntie hoog is na bariatrische heelkunde. Aills et al. baseert zich echter op case reports om negatieve gevolgen van vitamine A- en K-deficiëntie te beschrijven. Er wordt geen verband tussen een		Over vitamine A, E en K werden er 36 artikels geïncludeerd. 1 RCT van niveau 1, verder niveau 2-4 studies.

Appendix B. Grading Scheme for Sources Reviewed, per the 2010 AACE Protocol for Production of Clinical Practice Guidelines–Step I: Evidence Rating*

The evidence level and strength of evidence scheme follows that of Mechanick et al.[10] A brief summary of the evidence level and strength of evidence scheme is below.

2022: Kwon Y. et al. Comparative risk of anemia and related micronutrient deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in patients with obesity: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. Obesity Reviews. 23(4):e13419, 2022 04. -> Our findings imply that patients undergoing RYGB require more stringent vitamin B12 supplementation and surveillance than those undergoing SG. -> mee in adaptatie 2018: Mahawar KK et al. Oral Vitamin B12 Supplementation After Roux-en-Y Gastric Bypass: a Systematic Review. Obesity Surgery. 28(7):1916-1923, 2018 07. -> The review finds that oral supplementation doses of ≤ 15 µg vitamin B12 daily are inadequate for prophylaxis of vitamin B12 deficiency in adult RYGB patients but doses of 1000 µg vitamin B12 daily might be adequate. Future studies need to examine this and even higher oral doses for vitamin B12 supplementation for patients undergoing RYGB. -> moet niet mee in adaptatie 2017: Smelt HJ et al. Different Supplementation Regimes to Treat Perioperative Vitamin B12 Deficiencies in Bariatric Surgery: a Systematic Review. Obesity Surgery. 27(1):254-262, 2017 01.-> The methodological quality of ten included studies was rated using the Newcastle Ottawa scale and ranged from moderate to good. The agreement between the reviewers was assessed with a Cohen's kappa (0.69). The current literature suggests that 350 µg oral vitamin B12 is the appropriate dose to correct low vitamin B12 levels in many patients. Further research must focus on a better diagnosis of a vitamin B12 deficiency, the optimal dose vitamin B12 supplementation, and clinical relevance next to biochemical data. -> moet niet mee in adaptatie 2018: Schijns W. et al. Efficacy of oral compared with intramuscular vitamin B-12 supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized controlled trial. American Journal of Clinical Nutrition. 108(1):6-12, 2018 07 01.-> The efficacy of oral vitamin B-12 supplementation was similar to that of hydroxocobalamin injections in the present study. Oral supplementation can be used as an alternative to hydroxocobalamin injections to treat RYGB patients with low values of serum vitamin B-12 -> IM o PO				
2022: Mokhtari Z et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Serum 25-Hydroxy Vitamin D in the Patients Undergoing Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Obesity Surgery. 32(9):3088-3103, 2022 09. -> Vitamin D supplementation was associated with prevention of raising of the PTH serum concentration and without impact on serum calcium levels. -> mee in adapatie 2018: Li Z et al. Vitamin D supplementation for the prevention of vitamin D deficiency after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Clinical Nutrition. 72(8):1061-1070, 2018 08. -> Vitamin D supplementation with a daily dosage of more than 800 IU is effective in preventing postoperative vitamin D deficiency and improving the 25-OHD level. However, the results should be interpreted cautiously since there was significant heterogeneity among the studies. -> bevestigt wat we al wisten met zelfde bewijskracht 2016: Chakhtoura MT et al., Hypovitaminosis D in bariatric surgery: A systematic review of observational studies. Metabolism: Clinical & Experimental. 65(4):574-85, 2016 Apr. -> Hypovitaminosisis D persists in obese patients undergoing bariatric surgery, despite various vitamin D supplementation regimens. The increase in post-operative 25(OH)D levels tended to parallel increments in vitamin D supplementation dose but varied widely across studies. An increase in 25(OH)D level by 9-13ng/ml was achieved when vitamin D deficiency was corrected using vitamin D replacement doses of 1100-7100IU/day, in addition to the usual maintenance equivalent daily dose of 400-2000IU (total equivalent daily dose 1500-9100IU). There was no difference in mean 25(OH)D level following supplementation between malabsorptive/combination procedures and restrictive procedures. Further research is needed to determine the optimal vitamin D dose to reach desirable 25(OH)D levels in this population, and to demonstrate whether this dose varies according to the surgical procedure. -> bevestigt wat we al wisten met zelfde bewijskracht 2022: Galyean S et al. Improving vitamin D status in bariatric surgery subjects with monthly high-dose ergocalciferol. International Journal for Vitamin & Nutrition Research.				
2021: Ha et al: Micronutrient status in bariatric surgery patients receiving postoperative supplementation per guidelines: Insights from a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Obesity Reviews. 22(7):e13249, 2021 07. -> The guideline adherence rates for micronutrient supplementation after bariatric surgery did not exceed 20%. In patients supplemented per guidelines, vitamin A significantly decreased after RYGB by -7.54 (95% confidence interval [CI], -10.16 to -4.92) µg/dl at 12-23 months, vitamin E decreased after RYGB by -2.35 (95% CI, -3.65 to -1.05) µg/dl at ≥24 months, compared with baseline, with moderate level of evidence. -> mee in adaptatie				

Numerical descriptor (evidence level)	Semantic descriptor (reference methodology)
Strong	
1	Meta-analysis of randomized controlled trials (MRCT)
1	Randomized controlled trial (RCT)
Intermediate	
2	Meta-analysis of nonrandomized prospective or case-controlled trials (MNRCT)
2	Nonrandomized controlled trial (NRCT)
2	Prospective cohort study (PCS)
2	Retrospective case-control study (RCCS)
Weak	
3	Nonrandomized noncontrolled trial (NRNCT)
3	Retrospective Observational (RO)
3	Cross-sectional study (CSS)
3	Surveillance study (registries, surveys, epidemiologic study) (SS)
3	Consecutive case series (CCS)
3	Single case reports (SCR)
No Evidence	
4	No evidence (theory, opinion, consensus, or review) (NE)

[a] 1 = strong evidence; 2 = intermediate evidence; 3 = weak evidence; 4 = no evidence.

Appendix D. Grading Scheme for Recommendations, per the AACE Protocol for Production of Clinical Practice Guidelines–Step III: Grading of Recommendations; How Different Evidence Levels can be Mapped to the Same Recommendation Grade[19]

Best Evidence Level	Subjective Factor Impact	Consensus	Mapping	Recommendation Grade
Strong				
1	None	Yes	Direct	A
2	Positive	Yes	Adjust up	A
Intermediate				
2	None	Yes	Direct	B
1	Negative	Yes	Adjust down	B
3	Positive	Yes	Adjust up	B
Weak				
3	None	Yes	Direct	C
2	Negative	Yes	Adjust down	C
4	Positive	Yes	Adjust up	C
No Evidence				
4	None	Yes	Direct	D
3	Negative	Yes	Adjust down	D
1,2,3,4	N/A	No	Adjust down	D

<u>Opgelet</u> : het invullen van dit tabblad is facultatief. Doch kan het nuttig zijn om de randinformatie of de verwijzing

	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling	
	Randinformatie bij de aanbevelingen van de RL Duodecim	Is deze randinformatie van toepassing in de Belgische zorgcontext?
Klinische vraag 4: Van welke vitamines wordt supplementatie aanbevolen bij patiënten na bariatrische heelkunde?	Screening is important because it is common for patients who present for WLS (weight loss surgery) to have at least 1 vitamin or mineral deficiency preoperatively.	Ja
	Routine preoperative and postoperative screening" refers to acquiring a baseline before WLS and a nutrient assessment after WLS every 3-6 months in the first year and annually thereafter.	Ja
	Ook aanbeveling van andere micronutriënten zoals ijzer, calcium, koper, zink en selenium	Ja

STAP 4.2 tot 4.5

	Titel van de geselecteerde guideline: Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: Preventive Medication				
	Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn: huisartsen, geriaters				
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling			**Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op samer**	
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline	Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?
Klinische vraag 5: Hebben (multi)vitamines een plaats binnen primaire preventie?	The USPSTF concludes that the current **evidence is insufficient** to assess the balance of benefits and harms of the use of multivitamin supplements for the prevention of cardiovascular disease or cancer.	I	Evidence is insufficient	Ja, a systematic review of the evidence on the efficacy of supplementation with single nutrients, functionally related nutrient pairs, or multivitamins for reducing the risk of cardiovascular disease, cancer, and mortality in the general adult population, as well as the harms of supplementation. 4 key questions: 1. What is the efficacy of multivitamin supplementation for reducing cardiovascular disease, cancer, and mortality in the general adult population? 2. What are the harms of multivitamin supplementation in the general adult population?	Ja, (Evidence report, tabel 1) 1. Evidence suggested a small possible benefit for cancer but small to no benefit for all cause mortality or CVD. However, the evidence for multivitamins had important limitations, including only 3 adequately powered trials, 1 with a median of only 3.6 years of multivitamin use and another that was limited to antioxidants. 2. No evidence of increased risk of serious adverse events, but few events. Small increases in cataracts reported by cohort studies were not statistically significant and were not examined in any of the trials. A large trial found small increased risk of rash and epistaxis https://cdn.jamanetwork.com/ama/content_public/journal/jama/938937/jus210023t1_1655315979.52398.png?Expires=1679986075&Signature=HqubFlyXVDXfluVDniTTt2cCG~LpbURUt1yzuAL7fJti7IXeeFX9hpV137Rz-AMwzTWk8Oc~zZe0zP5DDD-Xp3tq55IdZLZAiTlm5maRNcf8Pha6Ptb1VE5bY8aRG-bUQ1DLXSy1OYysdB6FfhrE6gpDTsP13u8X8X3orfnxxChUayQ3Rqc1PkKLYowqPbqLbDxFc9uK4vrH1Qg8Sddru~KBfWPOimJuS3NF3FG~YskF2clzT6clVClKtYZZhGYJyiqn1S13eJKzYxLb7SSPt76nD5Qc2swygxif0c9D3FH0rcQJ9P~An-~NNl8eQ04RLWN6n2rDeje7q7dc3JOIlg__&Key-Pair-Id=APKAIE5G5CRDK6RD3PGA
	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the use of single or paired nutrient supplements (other than beta carotene and vitamin E) for the prevention of cardiovascular disease or cancer.	I	Evidence is insufficient	3. What is the efficacy of supplementation with single nutrients or functionally related nutrient pairs for reducing cardiovascular disease, cancer, and mortality in the general adult population? 4. What are the harms of supplementation with single nutrients in the general adult population?	Ja, (Evidence report, tabel 1 + supporting evidence) 3. **Vitamine D (+ calcium):** verwijzing voetnoot 31,32, 39,40, no benefit for mortality, CVD or cancer **Calcium:** no benefit for mortality, CVD or cancer. 1 smaller study sugested a possible reduction in prostate cancer among persons with a recent ademoma. **Foliumzuur (+ vit B12):** verwijzing voetnoot 41 - 43 waarbij geen evidence kan worden aangetoond voor preventie osteoporotische fracturen en colorectaal adenoma **Vitamine C:** verwijzing naar voetnoot 44 - 46 waarbij geen voordeel kon aangetoond worden op cardiovasculaire mortaliteit en prostaatkanker **Vitamine B3 en B6**: insufficient evidence to assess the effects of these vitamins on all-cause mortality, cardiovascular disease outcomes, or cancer outcomes 4. **Vitamine D (+calcium):** trial and cohort evidence suggested an increased risk of kidney stones with 1000 IU/d over > 7y. Most evidence supported no increased risk of GI-related symptoms. Other nonserious symptoms: generally no group differences and other serious harms had too few events to draw conclusions. **Calcium:** increased risk of constipation and GI symptoms. Possibly kidney stones.

hang		Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op courantheid				Stap 4.5. waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid	
Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?	Opmerkingen?	Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT,…) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht?	Bijkomende opmerkingen?	Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext ?	Zo niet, waarom?
Ja, As described above, multivitamin supplementation was not associated with an effect for most outcomes, and the effects on cancer incidence and mortality were not concordant. Of the 3 largest trials of vitamin supplementation (and the only trials to specifically focus on cardiovascular disease and cancer prevention), 2 focused on broad-spectrum multivitamins and 1 focused on antioxidants. Additionally, 1 of these trials was limited to male physicians. Also, the largest of these trials (COSMOS) had a median follow-up of only 3.6 years, which may be too short for assessing cardiovascular disease and cancer outcomes. All of these factors limit the ability to determine whether supplementation may or may not have a benefit. --> onvoldoende bewijskracht om aanbeveling te maken	De resultaten hebben onvoldoende bewijskracht. Hierdoor kan er geen aanbeveling gegeven worden.	Ja, the USPSTF found 9 RCTs that reported on health outcomes associated with multivitamin supplementation. 3 good quality trials with CVD and cancer aims provided most of the evidence. Er wordt verwezen naar voetnoten 30-32; 36-38 (zie randinformatie). Een samenvatting van deze resultaten is te vinden onder suporting evidence < benefits of supplementation < multivitamins. Laatste update in juni 2022.	**Cochrane:** geen relevante recente artikels **Medline:** geen relevante recente artikels	**Cochrane:** Multivitamins AND ('cardiovascular disease' OR 'cancer') **Medline:** "multivitamin supplement" AND ("cancer" OR "cardiovascular")	**Cochrane:** zoektocht beperkt tot artikels gepubliceerd in de laatste twee jaar. 1 zoekresultaat welke niet relevant **Medline:** 32 zoekresultaten waarvan 0 relevant op basis van datum/titel/abstract	Ja 1) gezonde Amerikaanse volwassenen zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis of kanker. Doch 1 studie werd uitgevoerd op een uitsluitend mannelijke populatie. 2) de voorkeuren van de populatie werden niet nagegaan 3) multivitamines zijn beschikbaar in België. Geen specifieke expertise vereist.	/
Ja, zie supporting evidence Vitamine D: geen aangetoonde voordelen op CV mortaliteit of kanker --> onvoldoende bewijskracht om aanbeveling te maken Calcium: geen aangetoonde voordelen op CV mortaliteit of kanker --> onvoldoende bewijskracht om aanbeveling te maken Foliumzuur (+vit B12): geen aangetoonde voordelen op CV mortaliteit of kanker --> onvoldoende bewijskracht om aanbeveling te maken Vitamine C: geen aangetoonde voordelen op CV mortaliteit of kanker --> onvoldoende bewijskracht om aanbeveling te maken Vitamine B3 en B6: geen aangetoonde voordelen op CV mortaliteit of kanker --> onvoldoende bewijskracht om aanbeveling te maken	Bij geen van deze vitamines is er evidentie voor een verlaagd cardiovasculair risico, kanker of algemeen verlaagde mortaliteit.	Vitamine D (+ calcium): 32 RCTs Calcium: 7 RCTs Foliumzuur: 5 RCTs Vitamine C: 2 RCTs Laatste update: juni 2022	Cochrane: geen relevante recente artikels weerhouden	I: Vitamins AND O: ("Cardiovascular Mortality" OR "Cancer")	**Cochrane:** 4 zoekresultaten. Twee studies worden geëxcludeerd obv. publicatiedatum. De twee overige studies handelen over vitamine A en E.	Gedeeltelijk, 3) vitamine supplementen zijn beschikbaar in België. Geen specifieke expertise vereist.	1) De studies rond de afzonderlijke vitamine supplementen werden doorgaans niet uitgevoerd op algemene, gezonde populatie maar net op een zeer specifieke populatiegroep zoals oudere mannen of personen met een voorgeschiedenis van kanker. Bij outcome kanker werd meestal slechts één specifiek type kanker opgevolgd (prostaatkanker, adenocarcinoom…). De uitgevoerde studies zijn doorgaans dus niet extrapoleerbaar naar de algemene populatie. 2) Voorkeur van de populatie werd niet nagegaan.

	The USPSTF recommends against the use of beta carotene or vitamin E supplements for the prevention of cardiovascular disease or cancer.	D Bètacaroteen: The US Preventive Services Task Force (USPSTF) concludes with moderate certainty that **the harms** of beta carotene supplementation **outweigh the benefits** for the prevention of cardiovascular disease or cancer. Vitamine E: The USPSTF also concludes with moderate certainty that there is **no net benefit** of supplementation with vitamin E for the prevention of cardiovascular disease or cancer.	moderate certainty moderate certainty	3. What is the efficacy of supplementation with single nutrients or functionally related nutrient pairs for reducing cardiovascular disease, cancer, and mortality in the general adult population? 4. What are the harms of supplementation with single nutrients in the general adult population?	Ja, (Evidence report, tabel 1) 3. **Bètacarotene (+ vit A):** statistically significant paradoxical harm on CVD mortality, lung cancer. Not statistically significant for all-cause mortality. Two trials conducted in persons who smoke or were exposed to asbestos in the workplace found a significantly increased risk of lung cancer with beta carotene supplementation and beta carotene plus vitamin A supplementation **Vitamine A:** no significant association with all cause mortality **Vitamine E:** no benefit for mortality, CVD or cancer 4. **Bètacarotene:** paradoxical harm of increased all-cause mortality, CVD mortality and lung cancer **Vitamine A**: an elevated but not statistically significantly increased risk of hip fracture **Vitamine E:** no clear increased risk of serious harm, but effects were wide ranging and included findings in the direction of benefit and harm (...) including 2 trials with increased risk of hemorrhagic stroke; 1 cohort study (with ...) an increased risk of cataracts, but a higher quality cohort study with biennal reporting of vitamin E use showed no increased risk of cataracts

7.2 Recommendation Grades

The Task Force applies grades to all of its recommendations and may issue multiple grades on a topic to address specific subpopulations. The Task Force can issue a grade of A, B, C, or D, as described in **Table 4**. When evidence is insufficient to make a recommendation, the Task Force issues an "I statement."

Table 4. How to Interpret Task Force Recommendation Grades

Grade	Definition	Suggestions for Practice
A	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial.	Offer or provide this service.
B	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is moderate or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial.	Offer or provide this service.
C	The USPSTF recommends selectively offering or providing this service to individual patients based on professional judgment and patient preferences. There is at least moderate certainty that the net benefit is small.	Offer or provide this service for selected patients depending on individual circumstances.
D	The USPSTF recommends against the service. There is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh the benefits.	Discourage the use of this service.
I Statement	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the service. Evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined.	Read the Clinical Considerations section of the USPSTF Recommendation Statement. If the service is offered, patients should understand the uncertainty about the balance of benefits and harms.

Ja, bètacaroteen (+ vitamin A): * increased risk for all-cause mortality (not statistically significant) * increased risk for cardiovascular disease mortality (statistically significant) * increased risk of lung cancer (in persons who smoke or were exposed to asbestos in the workplace, statistically significant) --> suppletie wordt afgeraden Vitamine E: * no benefit associated with vitamin E use on incidence of or mortality from any cancer * two trials showed an increased risk of hemorrhagic stroke associated with vitamin E supplementation at doses of and 200 IU daily --> suppletie wordt afgeraden	Risico op longkanker enkel verhoogd in subgroep die rookt of sporadisch in aanmerking kwam met asbest (bv. op de werkplek). Gezien geen aangetoonde voordelen maar wel toegenomen risico's (negatieve balans) wordt suppletie begrijpelijk afgeraden.	Betacaroteen (+ vitamin A): 6 RCT's, laatste update in juni 2022 Vitamine E: 9 RCT's, laatste update in juni 2022	**Cochrane:** geen relevante recente artikels **Medline:** Lung Cancer Prevention (PDQ®) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66017/ Conclusie: Based on solid evidence, high-intensity smokers who take pharmacologic doses of beta-carotene have an increased lung cancer incidence and mortality that is associated with taking the supplement. * 2 RCTs met consistent resultaat * Magnitude of Effect: Increased risk, small magnitude. Side note: Based on solid evidence, nonsmokers who take pharmacological doses of beta-carotene do not experience significantly different lung cancer incidence or mortality compared with taking a placebo.	**Cochrane:** "betacarotenes" AND ("cardiovascular" OR "cancer") "vitamin E" AND ("cardiovascular" OR "cancer") **Medline:** ("vitamin E" OR "beta-carotene") AND ("cardiovascular" OR "cancer") AND "primary prevention"	**Cochrane:** zoektocht beperkt tot artikels gepubliceerd in de laatste twee jaar. Betacaroteen: 0 zoekresultaten Vitamine E: 3 zoekresultaten waarvan geen relevant obv. titel/abstract **Medline:** 36 zoekresultaten waarvan 1 relevant obv. tital/abstract.	Ja, 1) CAVE 2 van de 6 trials werden uitgevoerd op personen die roken of sporadisch blootgesteld werden aan asbest. Verhoogde incidentie enkel bij combinatie met betacaroteen suppletie. Dit wordt goed benoemd en kunnen we opnemen in de aanbeveling. De gepoolde resultaten van de overige vier studies tonen ook een significant gestegen risico op cardiovasculaire mortaliteit (follow-up 4 -12 jaar). 2) Voorkeur van de populatie werd niet nagegaan. 3) vitamine supplementen zijn beschikbaar in België. Geen specifieke expertise vereist	/

<u>Opgelet</u> : het invullen van dit tabblad is facultatief. Doch kan het nuttig zijn om de randinformatie of de verwijzing

	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling	
	Randinformatie bij de aanbevelingen van de RL Duodecim	Is deze randinformatie van toepassing in de Belgische zorgcontext?
Klinische vraag 5: Hebben (multi)vitamines een plaats binnen primaire preventie?	Geen randinformatie.	
	Rond welke vitamines werd informatie teruggevonden in de referenties? 31: vit E, vit B complex, bètacaroteen, vitamine A, vitamine D, selenium 32: Vitamin and mineral supplementation was associated with little or no benefit in preventing cancer, cardiovascular disease, and death, with the exception of a small benefit for cancer incidence with multivitamin use. Beta carotene was associated with an increased risk of lung cancer and other harmful outcomes in persons at high risk of lung cancer. 36: cocoa extract 37: anti-oxidantia: combination ascorbic acid, vitamin E, beta carotene, selenium and zinc 38: beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins	

STAP 4.2 tot 4.5

Titel richtlijn 6: ZWANGERSCHAPSBEGELEIDING

Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn: huisartsen

	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling			**Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op samenhang**			
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline	Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?	Opmerkingen?
Klinische vraag 6: Welk advies betreffende het gebruik van vitamines geven we aan zwangere vrouwen?	Beveel de inname van 400 µg foliumzuur per dag aan vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van de 12e week van de zwangerschap.	GRADE A	*1*	Ja, er wordt verwezen naar voetnoot 218 - 224. Voetnoot 218 - 223 verwijzen naar een Nice guideline, advies van HGR, een multicentriche RCT en een SR rond 4 RCTs en twee cochrane reviews waarbij de uitgangsvraag telkens de invloed van inname FZ preconceptioneel op maternale gezondheid en zwangerschapsuitkomst (waaronder telkens minstens preventie neuralbuisdefect) is. Voetnoot 224 verwijst naar RCTs waarbij het effect van multivitamines beoordeeld werd.	Ja, p50, substantiele reductie neurale buisdefecten na inname FZ vanaf 6-8 weken preconceptie. Enkel meest recente cochrane review kon geen evidentie aantonen.	Ja, reductie neurale buis defecten --> 0,4 mg 1dd aangeraden vanaf zs-wens (preconceptie) tem. week 12 vd zwangerschap	hogere dosis (4 mg) bij risicogroepen: - epilepsie onder behandeling - diabetes
	Overweeg vitamine D-toediening bij zwangere vrouwen uit de risicogroepen. Tot de risicogroep behoren: · vrouwen die zelf, of haar familie, afkomstig zijn uit Zuid-Azië, Afrika (Noord-Afrika), de Caraïben en het Midden-Oosten; · vrouwen die weinig buiten komen of zichzelf volledig bedekken als ze buiten komen; · vrouwen die in hun dieet nauwelijks vis, vlees of eieren eten (waaronder vrouwen met een klein inkomen), of dieet met margarines of ontbijtgranen zonder verrijking met vitamine D; · vrouwen met een start BMI >30; · vrouwen tussen 19 en 24 jaar.	GRADE B	2	Ja, er wordt verwezen naar voetnoot 228 - 231 welke verwijzen naar verschillende RCT's, SR's en systematic reviews rond systematische toediening van vitD tijdens de zwangerschap met outcome positieve en negatieve effecten, zowel foetaal als materneel.	Ja, hiervoor verwijs ik naar mijn samenvatting van de geselecteerde evidence in een apart document. Op p.51-52 wordt de evidence echter ook correct samengevat. Algemeen zien we in de studies een normaliseren van de vitamine D status bij alle groepen, echter met onduidelijke klinische betekenis. Enkel bij risicogroepen zoals Zuid-Aziatische vrouwen, ethnische minderheidsgroepen, vrouwen die hun huid volledig bedekken... zien we een vermindering van negatieve outcome. Evidentie blijft echter sterk wisselend.	**Consistent** Verschillende studies tonen nog te weinig conclusief bewijs op maternele of foetale verbeteringen na vitamine D-suppletie. Er zijn echter ook geen neveneffecten vastgesteld. Slechts één RCT (met kleine aantallen) kon een betere groei en gewichtscurve in het eerste levensjaar aantonen bij Zuid-Aziatische moeders. De auteurs vatten dit samen als 'overweeg toediening bij risicogroepen' en geven dit een GRADE 2B. Ze erkennen hierin de onzekerheid van de aanbeveling. **Niet consistent** Het is onduidelijk waarop de benoemde risicogroepen gebaseerd zijn. De studies waarop de aanbeveling zich baseert tonen enkel een significant verschil in outcome bij Zuid-Aziatische moeders waarop mogelijks de risicogroepen donkere huid en bedekte huid gebaseerd zijn. Suppletie bij veganistisch dieet, BMI > 30 en leeftijd 19 - 24 jaar kan niet verklaard worden vanuit de bronnen.	De evidentie rond toediening van vitamine D supplementen bij zwangeren is sterk wisselend. Enkele (eerder kleine) studies tonen een goede evidentie voor betere outcome bij zwangeren uit risicogroepen voor vitamine D deficiëntie. Anderzijds wordt ook bij vrouwen niet uit risicogroepen een verbeterde vitamine D status vastgesteld. Het is echter onduidelijk wat de klinische betekenis hiervan is.

Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op courantheid				Stap 4.5. waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid	
Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT,...) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht?	Bijkomende opmerkingen?	Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext ?	Zo niet, waarom?
Laatste update december 2014 Evidence: - NICE 1991-2003 - HGR 2011 - Cochrane 2010-2013	Cochrane: geen relevante recente artikels Medline: 1. Antenatal care for uncomplicated pregnancies (feb 2019). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552849/ 2. Diagnosis and management of epilepsy in adults: a national clinical guideline (2018). https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101671140-pdf 3. Steps to take before you get pregnant, MedlinePlus (update 4/2022) https://medlineplus.gov/ency/patientinstructions/000513.htm	P: antenatal I: folic acid Medline:	Cochrane: zoektocht artikels geplubliceerd tussen 01/01/2014 tem. 01/02/2023. PICO: 0 resultaten. Zoektermen: 4 zoekresultaten waarvan geen relevant gezien geen enkele review handelt over de invloed foliumzuursuppletie op positieve of negatieve outcome bij geboorte. Medline: 47 zoekresultaten waarvan 3 relevant. Exclusie obv. titel en abstract. 1. Coherent advies rond FZ suppletie 2. Folic acid dosing: 5 mg daily for women with epilepsy receiving antiepileptic drug treatment. 3. Coherent advies rond FZ suppletie + avoid high doses of any vitamin, especially vitamins A, D, E, and K. These vitamins can cause birth defects if you take more than the normal recommended daily amounts. Regular pregnancy prenatal vitamins do not have excessively high doses of any vitamin.	Ja, 1) de besproken studies zijn uitgevoerd op de Engelse en Belgische populatie. Bijna alle studies werden uitgevoerd op gezonde volwassenen met een gemiddelde socio-economische status. De studiepopulatie is dus toepasbaar in de Belgische zorgcontext. 2) de voorkeur van de populatie werd niet nagegaan. 3) supplementen zijn laagdrempelig beschikbaar in België. Een specifieke expertise is niet vereist.	/
Laatste update december 2014 Evidence: - NICE 1976-2008 - Cochrane 2012 *zie randinformatie*	COCHRANE: 1. Vitamin D supplementation for women during pregnancy (2019) https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008873.pub4/full?highlightAbstract=antenat%7Cantenatal%7Cd%7Cvitamin Conclusie: mogelijks enkele voordelen op foetale outcome, echter geen conclusie kunnen trekken gezien te weinig gegevens op maternele outcome (pos/neg) 2.Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews (2020) https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012394.pub3/full Conclusie: No interventions to prevent GDM in 11 systematic reviews were of clear benefit or harm. A combination of exercise and diet, supplementation with myo-inositol, supplementation with vitamin D and metformin were of possible benefit in reducing the risk of GDM, but further high-quality evidence is needed. 3. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews (2018) https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012505.pub2/full Conclusie: Four SRs found possible benefit in (...) and vitamin D supplements alone for women without pre-existing conditions such as diabetes.	P: antenatal I: vitamin D; vitamin D supplementation MeSH termen: 'antenatal' AND 'vitamin D'	Cochrane: zoektocht op artikels geplubliceerd tussen 01/01/2016 tem. 01/02/2023. Zoektocht met PICO: 0 zoekresultaten. Via MeSH-termen: 3 zoekresultaten, allen relevant.	Ja, 1) de besproken studies zijn uitgevoerd op Engelse, Belgische en Zuid-Aziatische populatie uit zowel risicogroepen als niet-risicogroepen. Gezien voor elke studie de groep goed beschreven is en we ook geïnteresseerd zijn in risicogroepen (zoals vrouwen uit Aziatische landen) zijn de resultaten extrapoleerbaar naar de Belgische zorgcontext en bijgevolg bruikbaar voor onze aanbeveling. 2) de voorkeur van de populatie werd niet nagegaan. 3) supplementen laagdrempelig beschikbaar in België. Een specifieke expertise is niet vereist.	/

	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling	
	Randinformatie bij de aanbevelingen van de RL Duodecim	Is deze randinformatie van toepassing in de Belgische zorgcontext?
Klinische vraag 6a: foliumzuur	Voor secundaire preventie, d.w.z. bij vrouwen die bij een vroegere zwangerschap reeds een kindje met een neuraalbuisdefect hadden en bij andere vrouwen met verhoogd risico van neuraalbuisdefecten (bv. vrouwen op anti-epileptica, vrouwen met diabetes, vrouwen met sikkelcelanemie, alsook bij vrouwen op sulfasalazine) wordt periconceptioneel veiligheidshalve een hogere dosis (4 mg daags) gegeven.	Ja
	Foliumzuursuppletie vermindert het risico op aandoeningen van de neuraalbuis (spina bifida, anencefalie) bij k	Ja
	Verdieping bronnen: 1. Hoge Gezondheidsraad: supplementen van foliumzuur van 400 µg/dag rond de conceptie hebben een bewezen gunstig effect.219 Deze moeten dus structureel aanbevolen worden aan alle potentieel zwangere vrouwen vanaf minimaal 4 weken voor de conceptie tot 8 weken na de conceptie 2. RCT: In een multicentrische RCT werd vastgesteld dat bij zwangeren die geen voorgeschiedenis hebben van neuraalbuisafwijkingen bij vorige baby's, 400 µg dagdosis volstaat. Uitzonderingen hierop zijn ook de patiënten met diabetes en epilepsiepatiënten onder medicatie, waar de aanbevolen dosis minstens 4000 µg is. 3. Systematische review van 4 RCT's (n = 6425): Er werd een substantiële reductie van het voorkomen van neuraalbuisafwijkingen vastgesteld (RR 0,28; 95%-BI 0,13-0,58). 4. Cochrane (2010): ook vastgesteld dat de preventieve inname van foliumzuur de prevalentie van neuraalbuisafwijkingen vermindert, maar geen andere significante effecten op geboortedefecten heeft 5. Cochrane (2013): vond geen conclusieve evidentie voor voordelen van foliumzuursupplementatie voor de zwangerschap zelf of de zwangerschapsuitkomst	/
Klinische vraag 6b: vitamine D suppletie	*Vitamine D is essentieel in het onderhoud van de groei en van gezonde beenderen. Vitamine D regelt de calcium- en fosfaatabsorptie en metabolisme. Inname van vitamine D is doorgaans beperkt. *Het is terug te vinden in vette vis, aangerijkte margarines en ontbijtgranen, en beperkt in rood vlees en eierdooiers. *90% van de vitamine D-aanvoer komt vanuit de synthese in de huid die blootgesteld is aan de zon. *Er is een seizoensvariatie in vitamine D-status (beste status is van juli tot september, laagste status van januari tot maart). Gedurende de winter is er geen UV-licht met de juiste golflengte (Verenigd Koninkrijk ligt op breedtegraad 50-58° noord, België op breedtegraad 49°30-51°30 noord) en daardoor is er op dat moment enkel de toevoer van vitamine D via het voedsel, wat voor het onderhoud van de reserves te weinig is. In de lente, de zomer en de herfst volstaat 5 à 15 minuten zonblootstelling tussen 10 uur in de voormiddag en 15 uur in de namiddag bij blanke personen in het Verenigd Koninkrijk alsook België.217 *Om voldoende reserves aan te leggen en te behouden kan de zwangere vrouw kiezen om per dag 400 IE cholcalciferol in te nemen: dit komt overeen met 10 µg per dag of 5 dr D-cure (30 dr=2400 IE) per dag. Vele studies van over de hele wereld tonen aan dat de toediening van vitamine D tijdens de zwangerschap, en daarna tijdens de borstvoeding, de vitamine D-spiegel bij de moeder verbeteren. *Er zijn ook geen nevenwerkingen, noch bij moeder, noch bij het kind vastgesteld. **Een specifieke groep vrouwen loopt groter risico op een vitamine D-tekort. Tot de risicogroep behoren:** **· vrouwen die zelf, of haar familie, afkomstig zijn uit Zuid-Azië, Afrika (Noord-Afrika), de Caraïben en het Midden-Oosten** **· vrouwen die weinig buiten komen of zichzelf volledig bedekken als ze buiten komen** **· vrouwen die in hun dieet nauwelijks vis, vlees of eieren eten (waaronder vrouwen met een klein inkomen), of dieet met margarines of ontbijtgranen zonder verrijking met vitamine D** **· vrouwen met een start BMI >30** **· vrouwen tussen 19 en 24 jaar**	Ja
	Verdieping bronnen NICE + Cochrane voetnoot 228: aanwijzingen dat vitamine D-supplementatie **mogelijk voordelen** met zich meebrengt, zowel materneel als foetaal, maar de **evidentie is sterk wisselend** . Er werden nog geen nadelen gevonden. + verschillende bronnen werden uitgewerkt in apart document voetnoot 229: 5 RCT's + 2 observationele studies: toediening van vitamine D tijdens de zwangerschap effectief de **vitamine D-status verbetert** van zowel vrouwen uit Zuid-Azië als van Kaukasische origine voetnoot : Studie uit Verenigde Arabische Emiraten: geen verschil in maadelijkse vs dagelijkse toedining op gebied van veiligheid en effectiviteit voetnoot : 1 RCT: **beter groei en gewichtscurve** in eerste levensjaar bij kinderen van Zuid-Aziatische moederns na vitamine D suppletie voetnoot 230: tot op heden **nog steeds discussie over de klinische betekenis van een verbeterde vitamine D-status** bij de zwangere na toediening van vitamine D tijdens de zwangerschap. Er is immers geen evidentie dat vitamine D-suppletie ook complicaties voor moeder (zwangerschapsdiabetes, hypertensie) en kind (vroeggeboorte) vermindert voetnoot 231: laatste evidence update met 1 SR en 2 RCT's: **nog te weinig conclusief bewijs** is op maternele of foetale verbeteringen na vitamine D-suppletie, maar dat er **geen neveneffecten** gevonden konden worden en er **mogelijk verbeteringen kunnen zijn in reductie naar** **bepaalde infecties, astma, zwangerschapsdiabetes, bacteriële vaginose en vroeggeboorte** **en pre-eclampsie, hoewel de evidentie niet sterk is**	/

		Stap 4.6 inhoud EBM-informatie	
	Welke Belgische bron?	Aanbevelingen/praktijkadviezen uit de Belgische bron	Welke adviezen dienen zeker meegenomen te worden bij adaptatie van de aanbeveling van Duodecim?
Klinische vraag 1: Bij wie is vitamine D-suppletie zinvol onafhankelijk van de vitamine D-status?	BCFI	* indicaties: 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. Alfacalcidol en calcitriol: preventie en behandeling van renale osteodystrofie bij terminale nierinsufficiëntie (de mogelijkheid van renale metabolisatie tot calcitriol valt weg) en bij hypoparathyreoïdie. Vitamine D-supplementen worden ook aangeraden na bariatrische chirurgie, bij patiënten met cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie zoals mucoviscidose. * Vitamine D-deficiëntie bij zwangere vrouwen is mogelijk, vooral bij vrouwen met een donkere huidskleur. * Preventie van vitamine D-deficiëntie bij kinderen Bij zuigelingen tot de leeftijd van 1 jaar moet colecalciferol gegeven worden. Bij kleuters met donkere huid, zeker wanneer er weinig blootstelling aan zonlicht is, en bij kinderen die behandeld worden met anti-epileptica met enzyminducerend effect (bv. carbamazepine) wordt profylactisch colecalciferol gebruikt. Sommige richtlijnen raden extra vitamine D (400 IE) aan bij alle kinderen tot de leeftijd van 6 jaar en, in de wintermaanden, ook bij oudere kinderen en adolescenten. Deze adviezen zijn niet gebaseerd op studies met klinische eindpunten, maar op het nastreven van bepaalde serumspiegels. Er is onduidelijkheid over de optimale serumspiegel.	Hoge Gezondheidsraad (2021) - ouderen in rusthuizen - mensen met een donkere huid - sommige vegetariërs Rizivconsensus (2015) mogelijke evidentie voor suppletie bij: - reeds doorgemaakte osteoporotische fractuur of inname osteoporose medicatie - personen ouder dan 70 jaar die geïnstitutionaliseerd zijn en/of die een verhoogd valrisisco hebben - tekort aan zonlicht (niet verder gedefinieerd) - gastric bypass N.B: Gezien screening aanbevolen wordt bij chronische NI en chronisch inflammatoir darmlijden worden deze risicogroepen niet verder meegenomen. K&G consensusrapport: - alle kinderen tot en met 6 jaar EBPracticenet: osteoporose vitamine D suppletie in basisbehandeling osteoporose
	Formulairum Ouderenzorg	Er kan geen bewijs gevonden worden waaruit blijkt dat systematisch toedienen van vitamine D3- en calciumsupplementen aan niet-geïnstitutionaliseerde personen (zonder bewezen osteoporose) nuttig zou zijn. Het toedienen van vitamine D3 (cholecalciferol) aan oudere personen met een verhoogd valrisico vermindert de valfrequentie.	
	Advies Hoge Gezondheidsraad Voedingsaanbevelingen 2016	Moedermelk bevat te weinig vitamine D3 om de vitamine D status van de pasgeborene te verzekeren ; een supplement is dus nodig tot 10 µg per dag vanaf de geboorte en gedurende de hele kindertijd. In bevolkingsgroepen waar de prevalentie van een vitamine D-tekort zeer hoog is zoals ouderen in rusthuizen, zwangere vrouwen, mensen met een donkere huid, sommige vegetariërs, enz. zal vitamine D routinematig wordentoegediend.	
	HGR Vitamine D, zink en Covid-19 (januari 2021)	De aanbevelingen in verband met vitamine D geven vaak aanleiding tot brede discussies. In 2016, adviseerde de HGR om naast de inname van vitamine D in de voeding, vanaf de geboorte een extra hoeveelheid toe te dienen van 10 µg/dag (400 IE) bij kinderen en van 10 tot 15 µg (600 IE) bij tieners tot de leeftijd van 18 jaar - afhankelijk van hun blootstelling aan zonlicht. Bij een volwassene bedraagt de aanbevolen extra inname 10 µg/dag, maar die hoeveelheid mag worden opgetrokken tot 15 µg/dag bij personen met een risico op osteoporose en tot 20 µg/dag (800 IE) tijdens de zwangerschap en de borstvoedingsperiode (HGR, 2016). Om die aanbevolen waarden te bereiken, is het in bepaalde gevallen nodig om het aandeel van bepaalde voedingsmiddelen te verhogen en voedingssupplementen in te nemen. Dit geldt zeker voor **zuigelingen en ouderen**. In sommige omstandigheden (**rachitisme**, **osteoporose**) worden - op advies van de behandelende arts - ook medicamenteuze vormen van een hogere dosering gebruikt (cf. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie). Een hoge inname van vitamine D geeft aanleiding tot hypercalciurie, met een risico op nefrolithiasis. Hypercalciurie kan op termijn neurologische en hartstoornissen veroorzaken.Een dergelijke intoxicatie komt echter zeer zelden voor en is meestal het gevolg van een posologiefout (bv. wanneer de patiënt niet goed heeft begrepen hoe vaak hij de voedingssupplementen moet nemen). De maximale toelaatbare innamen die in 2009 door de HGR werden bepaald, bedragen 50 µg/dag (2 000 IE) bij alle mensen vanaf 11 jaar.	
	RIZIV consensusvergadering (2015)	- Er is geen enkele evidentie om een systematische primaire preventie met supplementatie van vitamine D door te voeren. (GRADE C, sterke aanbeveling) - Er is evidentie om vitamine D-supplementen te adviseren bij mensen met verhoogd risico zoals een reeds doorgemaakte osteoporotische fractuur, voor mensen met een tekort aan vitamine D (zonlicht, gastric bypass, chronische nierinsufficiëntie, chronische inflammatoire darmziekten) en voor ouderen die in een instelling verblijven. (Sterke aanbeveling) - Inname van een calcium (zie punt 1) en een dagelijks supplement van 600 tot 800 IE vitamine D3 is wenselijk bij alle patiënten die specifieke osteoporose-medicatie innemen (type bisfosfonaten, RANKL monoclonale antistoffen…) - Bijna alle klinische studies met bisfosfonaten, oestrogeenreceptor-modulatoren (SERM's), denosumab en teriparatide werden uitgevoerd met gelijktijdige toediening van calcium en vitamine D. Om deze reden is de combinatie met calcium en vitamine D aanbevolen. Bovendien is er een sterk vermoeden dat de osteoporosemedicatie minder efficiënt zou zijn zonder combinatie hoewel hier geen harde evidentie voor bestaat. De jury verwijst ook naar het antwoord op vraag 9 (zie punt 2.2.) in geval van een meer dan voldoende inname van calcium via de voeding. (GRADE C, sterke aanbeveling) - Personen met osteopenie of osteoporose die geen specifieke osteoporose-medicatie innemen, zouden best een goede calciuminname (zie punt 1) verzekeren alsook een serum 25(OH)D van meer dan 20 ng/mL (of tussen 20-40 ng/mL) hebben. Zo nodig is een vitamine D-supplement vereist. Voor deze strategie is geen EBM-bewijs op basis van RCT's maar er is hiervoor wel een sterk "rationale" aangezien zowel een lage calciuminname als een lage vitamine D-status de botturnover verhogen en dus op termijn het osteoporose proces kunnen versnellen. - Wanneer men beslist om een behandeling op te starten met vitamine D, in de aanbevolen dosering, is een voorafgaande bepaling van het 25(OH)D-gehalte niet zinvol. (Sterke aanbeveling) - In het kader van osteoporosepreventie en de broosheidsfracturen die ermee gepaard gaan, is de aanbevolen dosis vitamine D 800 IE/dag, d.m.v. een dagelijkse of wekelijkse inname. (Sterke aanbeveling) - De jury beveelt bij personen ouder dan 70 jaar die geïnstitutionaliseerd zijn en/of die een verhoogd valrisisco hebben, een combinatie van calcium en vitamine D aan (zie antwoord 4 (punt 1.1.2.1.)) voor zowel preventie van fracturen als preventie van vallen. (GRADE C, sterke aanbeveling) Personen met een lage blootstelling aan de zon of personen met een donkere huidskleur lopen een duidelijk verhoogd risico op mild tot ernstig tekort aan vitamine D. Indien om welke reden dan ook de endogene synthese van vitamine D niet kan verzekerd worden, is een supplement wenselijk. Screening: Volgende ziekten of risicofactoren verhogen het risico op vitamine D-deficiëntie, zodat een bepaling van het 25(OH)D gerechtvaardigd kan zijn: a) Langdurige behandeling met geneesmiddelen zoals sommige anti-epileptica. b) Malabsorptiesyndromen zoals na bariatrische chirurgie	
	Domus medica: Richtlijn Chronische Nierinsufficientie	Bepaal de serumconcentraties van calcium, fosfaat, bicarbonaat, parathormoon en 25-OH-vitamine D bij patienten met CNI- stadium 4 of 5 (GFR < 30 ml/min/1,73 m2). (Grade 1C)	
	K&G consensusrapport: Vitamine D suppletie bij de zuigeling en het jonge kind (2013)	Er wordt aanbevolen bij alle kinderen dagelijks 400 IU vitamine D toe te dienen, vanaf de geboorte tot en met de leeftijd van 6 jaar, gans het jaar door, onafhankelijk van het soort melkvoeding en de vitamine D suppletie van de lacterende moeder. Bij kinderen met een donker (negroïde) huidtype wordt 600 IU aanbevolen.	
	EBPracticenet: osteoporose	Osteoporose, basisbehandeling: lichaamsbeweging, voldoende inname van calcium (1000 - 1500 mg/dag) en vitamine D, rookstop en valpreventie	
	Domus Medica: Aanvraag laboratoriumtests door huisartsen (Huisarts Nu juli-augustus 2012) (gevalideerd door Cebam)	* Bepaal PTH, calcium, fosfaat en vitamine D vanaf CKD stadium 4 chronische nierinsufficiëntie (Grade 1C).	In het kader van primaire preventie zijn er geen bewezen voordelen voor routinematige screening. Deze screening wordt dus niet aanbevolen. (Sterke aanbeveling)
	Hoge Gezondheidsraad: Voedingsaanbevelingen (2016)	* De serumconcentratie van 25-hydroxy-vitamine D zou minimaal 20 ng/ml (50 nmol/l) moeten bedragen; dit gehalte wordt in de meeste landen slechts gehaald door een derde van de ouderen boven de 65 jaar (Norman et al., 2007). Een gehalte van 12 ng/ml (< 30 nmol/l) wijst op een tekort. * Het gehalte aan 25-hydroxyvitamine D in het plasma wordt aanzien als de beste merker van de vitamine D-status in het lichaam.	
	Farmaka (Formularium Ouderenzorg)	* Er is geen algemeen aanvaarde drempelconcentratie van vitamine D ter preventie van fracturen. * Het nut van systematische vitamine D-bepaling bij onder meer ouderen staat niet vast. * Indien men 25-OH-D 20 ng/ml (< 50 nmol/l) als ondergrens zou nemen, zou 40 tot 100% van de niet-geïnstitutionaliseerde ouderen in Europa en de Verenigde Staten een vitamine D-gebrek vertonen. In Nederland zou dit om 50% gaan. Een Nederlandse werkgroep van klinische gerontofarmacologen hanteert een streefwaarde van calcidiol van 24-30 ng/ml (60-75 nmol/l) als fractuurpreventie, maar zonder zekerheid.	

Klinische vraag 2: Is screening naar vitamine D-deficiëntie nuttig bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren?	RIZIV consensusvergadering (2015)	* In het kader van primaire preventie zijn er geen bewezen voordelen voor routinematige screening. Deze screening wordt dus niet aanbevolen. (Sterke aanbeveling) * Volgende ziekten of risicofactoren verhogen het risico op vitamine D-deficiëntie, zodat een bepaling van het 25(OH)D gerechtvaardigd kan zijn: a) Langdurige behandeling met geneesmiddelen zoals sommige anti-epileptica. b) Malabsorptiesyndromen zoals na bariatrische chirurgie. c) Chronische nierinsufficiëntie (CNI); er is echter geen eensgezindheid vanaf welk CNI-stadium een bepaling van het vitamine D-gehalte zinvol of aanbevolen is. d) Hyperparathyreoïdie. * Bij osteoporose moet screening naar vitamine D-deficiëntie overwogen worden (Strong Recommendation, Low Quality Evidence). * In het kader van primaire preventie bij geïnstitutionaliseerde bejaarden is een voorafgaande bepaling niet zinvol, omdat een combinatie van orale supplementen van calcium en vitamine D hoe dan ook wenselijk is (zie verder overige aanbevelingen). * Hoewel er geen eensgezindheid is over deze streefwaarden, noch over de bloedspiegel beneden welke er van "deficiëntie" moet worden gesproken, meent de jury dat volgende aanbevelingen gelden: Bij volwassenen moet een serumspiegel voor 25(OH)D van ten minste 20 ng/mL (50 nmol/l) worden nagestreefd. (Sterke aanbeveling) Deze spiegel is vermoedelijk voldoende voor alle bekende fysiologische functies van vitamine D, hoewel in sommige studies een spiegel van 30 ng/mL (75 nmol/l) wordt beoogd. Er zijn geen voordelen verbonden aan hogere serumspiegels. * De bepaling van het gehalte 25(OH)D in serum is de beste parameter voor de evaluatie van de vitamine D-status (som van eigen synthese en inname). * De bepaling moet gebeuren door een laboratorium dat deelneemt aan internationale kwaliteitscontrole. Men streeft naar een afwijking van de standaard van minder dan 5% en een variatiecoëfficiënt van minder dan 10%.	
Klinische vraag 3: Bij welke personen is vitamine B12-bepaling in het bloed nuttig?	Domus Medica: Aanvraag laboratoriumtests door huisartsen (Huisarts Nu juli-augustus 2012) (gevalideerd door Cebam)	Bepaal vitamine B12 en foliumzuur om een anemie ten gevolge van vitamine B12- of foliumzuurdeficiëntie uit te sluiten (GRADE 2C)	* Bepaal vitamine B12 en foliumzuur om een anemie ten gevolge van vitamine B12- of foliumzuurdeficiëntie uit te sluiten (GRADE 2C) * Vitamine B12-deficiëntie moet worden opgespoord in geval van macrocytaire anemie en in het kader van een differentiaaldiagnose voor sommige neurologische stoornissen (paresthesieën, ataxie). Sommige auteurs leggen ook een verband met neuropsychiatrische stoornissen zoals dementie (zeer zeldzame oorzaak), delier en depressie. Bij deze patiënten is de noodzaak van vitamine B12-bepaling en suppletie niet duidelijk. * Bij een sleeve gastrectomie, gastric bypass, biliopancreatische derivatie/duodenal switch dient minstens 1 keer per jaar vitamine B12 in het bloed bepaald te worden.
	Hoge Gezondheidsraad: Voedingsaanbevelingen (2016)	De normale concentratie van vitamine B12 varieert tussen 134 en 179 pmol/l (itt NHG 148 pmol/l) De vitamine B12-status van het lichaam laat zich kennen via de serumconcentratie van het vitamine B12 en ook via het serumgehalte van het holotranscobalamine (holoTC) dat de serumconcentratie weerspiegelt van het cobalamine dat door de weefsels kan worden opgenomen en verbruikt. De vitamine B12-status van het lichaam kan ook beoordeeld worden via twee andere biomerkers die de biologische activiteit van het vitamine B12 als co-enzym weergeven: de serumconcentraties van het methylmaloniekzuur (MMA) en van het totale homocysteïne (tHcy) die toenemen bij een tekort aan vitamine B12. Inderdaad, bij een tekort aan vitamine B12 overschrijdt de concentratie aan MMA 450 nmol/l en die aan tHcy 15 µmol/l. Het gebruik van die vier merkers samen laat toe met meer precisie de vitamine B12-status van het organisme te beoordelen. Indien men niet beschikt over een bepaling van de vier merkers samen dan wordt de concentratie aan het holoTC aanzien als de beste reflectie van de vitamine B12 status van het organisme.	
	Farmaka	* Bij een sleeve gastrectomie, gastric bypass, biliopancreatische derivatie/duodenal switch dient minstens 1 keer per jaar vitamine B12 in het bloed bepaald te worden. Niet bij een maagrind/band.	
	Farmaka Formularium Ouderenzorg	* Vitamine B12-deficiëntie moet worden opgespoord in geval van macrocytaire anemie en in het kader van een differentiaaldiagnose voor sommige neurologische stoornissen (paresthesieën, ataxie). * Sommige auteurs leggen ook een verband met neuropsychiatrische stoornissen zoals dementie (zeer zeldzame oorzaak), delier en depressie. Bij deze patiënten is de noodzaak van vitamine B12-bepaling en suppletie niet duidelijk. * De correctie van vitamine B12-deficiëntie gebeurt per os, behalve bij pernicieuze anemie.	
	BCFI Repertorium	* Een tekort aan vitamine B12 wordt frequent gezien bij ouderen, vooral wanneer ze geïnstitutionaliseerd zijn. * Tekort aan vitamine B12 kan optreden door stoomissen in de resorptie, vooral bij ouderen, na bepaalde bariatrische chirurgische ingrepen, na totale gastrectomie en bij short bowel syndroom na resectie van het ileum. * Langdurige behandeling met metformine of protonpompinhibitoren kan aanleiding geven tot vitamine B12-deficiëntie. * 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-supplement. Ook kinderen van veganistische moeders lopen een risico van vitamine B12-tekort als ze uitsluitend borstvoeding krijgen. * Vitamine B12-deficiëntie kan leiden tot macrocytaire anemie en neurologische verschijnselen (pernicieuze anemie). Dit ziektebeeld kan miskend worden wanneer de patiënt werd behandeld met een associatiepreparaat dat foliumzuur bevat. * Behandeling Het klassieke behandelingsschema langs intramusculaire weg bij pernicieuze anemie is initieel 1 mg hydroxocobalamine of cyanocobalamine i.m. om de 2 à 3 dagen tot een totaal van 6 mg, en nadien, als onderhoudsdosis, 1 mg i.m. om de 2 maanden (cyanocobalamine) of om de 3 maanden (hydroxocobalamine). Orale toediening van hoge doses cyanocobalamine (1 à 2 mg p.d., in België enkel beschikbaar als voedingssupplement) blijkt even doeltreffend te zijn als intramusculaire toediening * ADH Vitamine B12 (cyanocobalamine): 4 µg	
Klinische vraag 4: Van welke vitamines wordt supplementatie aanbevolen bij patiënten na bariatrische heelkunde?	Farmaka	1) Maagring: multivitamines, overweeg Ca, vitamine D en vitamine B12 2) Sleeve: multivitamines, overweeg Ca, vitamine D, vitamine B12 en ijzer 3) Gastric bypass: multivitamines, Ca, vitamin D, vitamine B12 en ijzer 4) Biliopancreatische derivatie +- duodenale switch: multivitamines, Ca, vitamin D, vitamine B12, overweeg vitamine AEK, Zn, Cu, Se Multivitamines = B1, 400µg B9 (FZ), 2 mg Cu (US), Fe, Se, 2 mg Cu, 8-15 mg Zn/mg Cu, B9 (FZ), B1, Vit AEK (UK) Vit D = 800 IU/dag Vit B12 1 mg/dag po of 1 mg/3 maanden IM	Farmaka 1. Vitamine B1 in multivitamine 2. Foliumzuur in multivitamine 3. Vitamine B12 (overweeg bij maagring en sleeve gastrectomie, altijd bij gastric bypass en BPD/DS) 4. Vitamine D (overweeg bij maagring en sleeve gastrectomie, altijd bij gastric bypass en BPD/DS) 3. Vitamine AEK in multivitamine, overweeg extra vitamine A, E, K bij BPD/DS Ook aanbeveling van andere micronutriënten zoals ijzer, calcium, koper, zink en selenium
	BCFI	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 vitamines A, D, E en K optreden. Na de operatie zal het niet mogelijk zijn om voldoende vitaminen en beschermende voedingsstoffen uit de voeding te halen. Bovendien zal een gastric bypass een effect hebben op de absorptie van bijvoorbeeld calcium, ijzer en vitamine D en B12.	
	EBPracticenet: obesitaschirurgie (Duodecim)	Na de operatie moet de patiënt multivitaminen nemen en preparaten die calcium en vitamine D bevatten. De behoefte aan deze preparaten is levenslang. Wanneer tijdens de follow-up een vitamine B12-tekort wordt opgemerkt, moet het worden vervangen hetzij door tabletten (1 mg 2-3 keer per week of zelfs dagelijks) hetzij door intramusculaire injecties (1 mg elke 3-4 maanden).	
Klinische vraag 5: Hebben (multi)vitamines een plaats binnen primaire preventie?	BCFI	Het gebruik van de orale multivitaminepreparaten is in onze streken niet zinvol, behalve bij patiënten met malabsorptie. Multivitaminen worden veel gebruikt (o.a. als 'anti-oxidantia') maar het is bewezen dat ze geen beschermend effect hebben.	Het nut van multivitaminesupplementen binnen primaire preventie bij personen zonder risicofactoren kon niet aangetoond worden.
	Farmaka (Formularium Ouderenzorg)	Algemeen nut van de toediening van multivitaminesupplementen (al dan niet gecombineerd met mineralen) niet aangetoond. Vitamine A, D, E en K worden aangeraden in geval van vetmalabsorptie Bij ouderen met langdurige alcoholafhankelijkheid wordt bij vaststelling van een tekort aan foliumzuur de toediening van een combinatiereparaat met de verschillende vitamine B's aangeraden. Na bariatrische heelkunde is een levenslange evaluatie van supplementatie nodig, multivitamines worden systematisch aanbevolen, op basis van kliniek en labo worden Ca/vit D, Vit B12,	
	KCE	Geen relevante informatie	
Klinische vraag 6: Welk advies betreffende het gebruik van vitamines geven we aan zwangere vrouwen?	BCFI	FOLIUMZUUR Voor primaire preventie moeten alle vrouwen hun foliumzuurinname met 0,4-0,5 mg per dag verhogen vanaf zwangerschapswens tot op het einde van het eerste trimester; een evenwichtige voeding volstaat niet om deze hoeveelheid foliumzuur te bereiken. Voor secundaire preventie, d.w.z. bij vrouwen die bij een vroegere zwangerschap reeds een kindje met een neuraalbuisdefect hadden, wordt periconceptioneel veiligheidshalve een hogere dosis (4 mg daags) gegeven. Ook bij andere vrouwen met verhoogd risico van neuraalbuisdefecten (bv. vrouwen op anti-epileptica, vrouwen met diabetes [zie Folia januari 2009], vrouwen met sikkelcelanemie), alsook bij vrouwen op sulfasalazine (zie 3.7.2. Sulfasalazine), kan periconceptioneel de hoge dosis (4 mg), gebruikt worden. VITAMINE D Vitamine D-deficiëntie bij zwangere vrouwen is mogelijk, vooral bij vrouwen met een donkere huidskleur. Profylaxe bij zwangere vrouwen (zo nodig): calcifediol of colecalciferol 800 IE per dag. 4) MULTIVITAMINES	1) foliumzuur: Voor secundaire preventie, d.w.z. bij vrouwen die bij een vroegere zwangerschap reeds een kindje met een neuraalbuisdefect hadden, wordt periconceptioneel veiligheidshalve een hogere dosis (4 mg daags) gegeven. Ook bij andere vrouwen met verhoogd risico van neuraalbuisdefecten (bv. vrouwen op anti-epileptica, vrouwen met diabetes [zie Folia januari 2009], vrouwen met sikkelcelanemie), alsook bij vrouwen op sulfasalazine (zie 3.7.2. Sulfasalazine), kan periconceptioneel de hoge dosis (4 mg), gebruikt worden. 2) vitamine D Vitamine D suppletie bij zwangere vrouwen is mogelijk. Indien nodig: 800 IE per dag.
	KCE (2015)	Geëxcludeerd ow. publicatiejaar	
	HGR voedingsaanbevelingen (2016) + HGR Vitamine D, zink en Covid-19 (januari 2021)	FOLIUMZUUR Omdat de verhoogde behoefte bijzwangerschap moeilijk door voeding alleen kan gedekt worden wordt aangeraden dat vrouwen met zwangerschapswens een supplement foliumzuur nemen van 400 µg/dag minimaal 1 maand voor de conceptie en minstens tot 12 weken (3 maand) na de conceptie VTAMINE D Bij een volwassene bedraagt de aanbevolen extra inname (...) tot 20 µg/dag (800 IE) tijdens de zwangerschap en de borstvoedingsperiode (HGR, 2016). Om die aanbevolen waarden te bereiken, is het in bepaalde gevallen nodig om het aandeel van bepaalde voedingsmiddelen te verhogen en voedingssupplementen in te nemen.	

STAP 5 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Titel Duodecim richtlijn:	Vitamines
Internationale richtlijnen en Belgische informatie waarmee werd vergeleken:	1. NICE-guideline: Vitamin D: supplement use in specific population groups 2. USPSTF Screening for Vitamin D Deficiency in Adults 3. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients 4. Espen Micronutrient Guideline 5. USPSTF Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: Preventive Medication 6. Consensusvergadering Riziv 2015 7. Voedingsaanbevelingen Hoge Gezondheidsraad 8. Aanvraag laboratoriumtests door huisartsen 9. Formularium Ouderenzorg 10. Farmaka Bariatrische Heelkunde - Opvolging 11. K&G consensurapport 12. EBPractinet: osteoporose
Algemene opmerkingen Duodecim-richtlijn die van belang zijn bij eventuele adaptatie:	

		BESLUIT		
	Aanbeveling uit de Duodecim guideline	Aanbeveling adapteren? ja / neen	Richtlijn/EBM-informatie geselecteerd voor adaptatieproces [Vermeld hier de bronnen/referenties waarmee je rekening hebt gehouden bij je besluit om al dan niet te adapteren.]	Commentaar - toelichting bij gemaakte keuzes
Klinische vraag 1: Bij wie is vitamine D-suppletie zinvol onafhankelijk van de vitamine D-status?	* pasgeborenenen & kleine kinderen * ouderen * geinstutionaliseerde personen * veganisten * personen met donkere huid * osteoporose	Ja	**NICE-guideline: Vitamin D: supplement use in specific population groups** - pasgeborenen & kinderen onder 4 jaar - ouderen > 65 jaar - geinstutionaliseerde personen - personen die om culturele redenen hun huid bedekken - personen met donkere huid - veganisten **Rizivconsensus 2015** - reeds doorgemaakte osteoporotische fractuur of inname osteoporose medicatie - personen ouder dan 70 jaar die geïnstitutionaliseerd zijn en/of die een verhoogd valrisisco hebben - tekort aan zonlicht (niet verder gedefinieerd) - gastric bypass **Hoge Gezondheidsraad** - ouderen in rusthuizen - mensen met een donkere huid - sommige vegetariërs **K&G consensurapport:** - alle kinderen tot en met 6 jaar **EBPracticenet: osteoporose** vitamine D suppletie in basisbehandeling osteoporose	We vertrekken vanuit de aanbevelingen in de NICE guideline, welke onze bronrichtlijn is. Er is een consensus voor vitamine D-suppletie bij de volgende risicogroepen: pasgeborenenen & kinderen onder 4 jaar, ouderen > 65 jaar, geinstutionaliseerde personen, personen die om culturele redenen hun huid bedekken, personen met donkere huid, veganisten. We excluderen zwangerschap meteen gezien we deze vraag apart beantwoorden. In de RIZIV-concensus rond rationeel gebruik van vitamine D en calcium wordt een sterke aanbeveling gemaakt voor suppletie bij de volgende risicogroepen: een reeds doorgemaakte osteoporotische fractuur, voor mensen met een tekort aan zonlicht, gastric bypass, chronische nierinsufficiëntie, chronische inflammatoire darmziekten en voor ouderen die in een instelling verblijven. Echter worden in dezelfde aanbeveling een voorafgaande screening aanbevolen voor personenen met chronische nierinsufficientie en chronische inflammatoire darmaandoeningen. Suppletie wordt bijgevolg gestart en aangepast op geleide van een serumspiegel. We nemen deze groepen niet verder mee in onze aanbeveling. Dezelfde RIZIV-consensus maakt een aanbeveling voor suppletie van vitamine D én calcium bij ouderen (> 70 jaar) die geinstitutionaliseerd zijn en/of een verhoogd valrisico hebben. Gezien er bij ouderen voordien geen leeftijdscategorie werd afgebakend, heldere en solide methodologie in deze richtlijn en de lage evidence voor vitamine D suppletie bij alle ouderen wordt de risicogroep 'geinstitutionaliseerde ouderen' gespecifieerd met deze bijkomende risicofactoren. Nadien wordt vitamine D suppletie bij osteoporose bekeken. Bijna alle klinische studies rond medicamenteuze behandeling van osteoporose werden uitgevoerd met vitamine D- en calciumsuppletie, met of zonder specifieke osteoporosemedicatie (bisfosfonaten, oestrogeenreceptor-modulatoren (SERM's), denosumab en teriparatide). Er is een sterk vermoeden (zwakke evidence) dat osteoporosemedicatie minder efficient zou werken zonder gelijktijdige vitamine D suppletie. Op basis hiervan wordt vanuit het RIZIV een sterke aanbeveling gemaakt voor vitamine D suppletie bij osteoporose. Voor het routinematig toedienen van vitamine D bij osteoporose is geen EBM-bewijs op basis van RCT's maar er is hiervoor wel een sterk "rationale" aangezien zowel een lage calciuminname als een lage vitamine D-status de botturnover verhogen en dus op termijn het osteoporose proces kunnen versnellen. De risicogroepen 'donkere huid' en 'bedekte huid' worden benoemd in zo wat elke aanbeveling rond vitamine D suppletie. Studies zijn hier echter niet over terug te vinden en de aanbeveling lijkt dus volledig gebaseerd op een consensus. In geen van de geraadpleegde aanbevelingen wordt gespecifieerd vanaf wanneer we precies spreken over een donkere of bedekte huid.
Klinische vraag 2: Is screening naar vitamine D-deficiëntie nuttig bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren?	De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn maakt geen aanbeveling over deze klinische vraag.	Ja	**USPSTF screening for vitamin D deficiency in adults** The current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of screening for vitamin D deficiency in asymptomatic, community-dwelling non-pregnant adults. **Consensusvergadering Riziv 2015** In het kader van primaire preventie zijn er geen bewezen voordelen voor routinematige screening. Deze screening wordt dus niet aanbevolen. (Sterke aanbeveling)	De consensusvergadering van het Riziv in 2015 baseerde zich op USPSTF uit 2014. De revisie van deze richtlijn in 2021 kwam tot dezelfde conclusie als in 2014. Daarom blijft de consensus van het Riziv geldig.

Geadapteerde aanbeveling	GRADE
Vitamine D suppletie wordt aanbevolen bij 1) kinderen tot en met 6 jaar 2) personen ouder dan 70 jaar die geïnstitutionaliseerd zijn en/of die een verhoogd valrisisco hebben 3) personen die hun huid bedekken 4) personen met donkere huid 5) osteoporose 6) na bariatrische heelkunde	1) consensus 2) 1C 3) consensus 4) consensus 5) 1C 6) 4D
Routinematig screenen naar vitamine D-deficiëntie in primaire wordt niet aanbevolen.	"GPP"

Klinische vraag 3: Bij welke personen is vitamine B12-bepaling in het bloed nuttig?	De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn maakt geen aanbeveling over deze klinische vraag.	Ja	**ESPEN nutrition guideline** - anemie - geïsoleerde macrocytose - bewezen polyneuropathie, neurodegeneratieve ziekten, psychose - In all patients at risk, or on treatment with cobalamin, replenishment adequacy should be assessed at least annually by resolution of clinical symptoms and available laboratory markers. **Aanvraag laboratoriumtests door huisartsen** - anemie (GRADE 2C) **Formularium Ouderenzorg** - macrocytaire anemie - in het kader van een differentiaaldiagnose voor sommige neurologische stoornissen (paresthesieën, ataxie) - sommige auteurs leggen ook een verband met neuropsychiatrische stoornissen zoals dementie (zeer zeldzame oorzaak), delier en depressie. Bij deze patiënten is de noodzaak van vitamine B12-bepaling en suppletie niet duidelijk. **American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients** - Routine post-WLSs creening of vitamin B12 status is recommended for patients who have undergone RYGB, SG, or BPD/DS. (Grade B, BEL 2) - More frequent screening (e.g.,every 3 mo) is recommended in the first post-WLS year, and then at least annually or as clinically indicated for patients who chronically use medications that exacerbate risk of B12 deficiency: nitrous oxide,neomycin, metformin, colchicine, protonpump inhibitors, and seizure medications.(Grade B, BEL 2) **Farmaka Bariatrische Heelkunde - Opvolging** Bij een sleeve gastrectomie, gastric bypass, biliopancreatische derivatie/duodenal switch dient minstens 1 keer per jaar vitamine	Meestal is anemie de belangrijkste uiting van een vitamine B12-deficiëntie. In een vroeg stadium kan er enkel macrocytose zonder anemie zijn. Vitamine B12-deficiëntie zonder anemie is meestal geen uiting van een ernstige aandoening, dus behoeft geen behandeling (en moet ook niet ontdekt worden). In zeldzame gevallen kan vitamine B12-deficiëntie leiden tot neurologische aandoeningen. Dit is vaak zonder anemie en blijkt gelinkt aan vitamine B12-deficiëntie zelf en niet aan onderliggende ziekte. Omwille van de mogelijke irreversibiliteit is het belangrijk er snel bij te zijn. Bewezen polyneuropathie is niet praktisch als indicatie in de huisartspraktijk en is bovendien slechts een van de mogelijke uitingen, daarom hebben we nog mogelijke symptomen toegevoegd op basis van Formularium Ouderenzorg. Er is onvoldoende bewijs voor vitamine B12-bepaling bij neurodegeneratieve ziekte en psychose. Daarom hebben we deze aanbevelingen weggelaten. Voor het systematisch screenen bij bepaalde medicatie is onvoldoende bewijs. Mensen met bariatrische heelkunde in de voorgeschiedenis moeten standaard gesupplementeerd worden, maar omwille van de onduidelijke dosis hiervan is een opvolging van de serumspiegel aangeraden. Het is niet duidelijk of bij mensen die een vitamine B12-supplement nemen de vitamine B12-status moet opgevolgd worden.
Klinische vraag 4: Van welke vitamines wordt supplementatie aanbevolen bij patiënten na bariatrische heelkunde?	De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn maakt geen aanbeveling over deze klinische vraag.	Ja	**American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients** Vitamin B1 (Thiamin) - Thiamin supplementation above the RDA is suggested to prevent thiamin deficiency. - All post-WLS patients should take at least 12 mg thiamin daily (Grade C, BEL 3) and preferably a 50 mg dose of thiamin from a B-complex supplement or multivitamin once or twice daily (Grade D, BEL 4) to maintain blood levels of thiamin and prevent TD. Vitamin B12 (Cobalamin) - All post-WLS patients should take vitamin B12 supplementation. (Grade B, BEL 2) - Supplement dose for vitamin B12 in post-WLS patients varies based on route of administration (Grade B, BEL 2): Orally by disintegrating tablet, sublingual, or liquid: 350–500 µg daily Nasal spray as directed by manufacturer Parenteral (IM or SQ): 1000 µg monthly Folate (Folic Acid) - Post-WLS patients should take 400–800 µg oral folate daily from their multivitamin. (Grade B, BEL 2) - Women of childbearing age should take 800–1000 µg oral folate daily. (Grade B, BEL 2) Vitamin D - The recommended preventative dose of vitamin D in post-WLS patients should be based on serum vitamin D levels: Recommended vitamin D3 dose is 3000 IU daily, until blood levels of 25(OH)D are greater than sufficient (30 ng/mL) (Grade D, BEL 4) - A 70–90% lower vitamin D3 bolus dose is needed (compared to vitamin D2) to achieve the same effects as those produced in healthy non-bariatric surgical patients. (Grade A, BEL 1) Vitamins A, E, and K - Post-WLS patients should take vitamins A, E, and K, with dosage based on type of procedure: LAGB: Vitamin A 5000 IU/d and vitamin K 90–120 ug/d (Grade C, BEL 3) RYGB and SG: Vitamin A 5000–10,000 IU/d and vitamin K 90–120 ug/d (Grade D, BEL 4) LAGB, SG, RYGB, BPD/DS: Vitamin E 15 mg/d (Grade D, BEL 4) DS: Vitamin A (10,000 IU/d) and vitamin K (300 µg/d) (Grade B, BEL 2) - Higher maintenance doses of fat-soluble vitamins may be required for post-WLS patients with a previous history of deficiency in vitamin A, E, or K. (Grade D, BEL 4) - Water-miscible forms of fat soluble vitamins are also available to improve absorption (Grade D, BEL 4) - Special attention should be paid to post-WLS supplementation of vitamin A and K in pregnant women. (Grade D, BEL 3)" **Farmaka Bariatrische Heelkunde - Opvolging** 1. Vitamine B1 in multivitamine	Er was nog geen aanbeveling in Duodecim. Omdat de betrokken populatie toch een aanzienlijk aandeel vormt in de dagelijkse praktijk van de eerste lijn, hebben we beslist om de aanbeveling van onze bronrichtlijn gedeeltelijk over te nemen. Er is wetenschappelijk bewijs dat bariatrische heelkunde een tekort aan deze vitamines kan veroorzaken. Over vitamine B1 zijn er onvoldoende dosis-respons studies. Er is ook een gebrek aan consensus over de dosis. Daarom kunnen we geen aanbeveling doen over de aanbevolen dosering. Voor vitamine B12 baseert onze bronrichtlijn zich op de guidelines van AACE/TOS/ASMBS uit 2013. Deze richtlijn is echter niet specifiek over welke dosis er nodig is van vitamine B12 bij LAGB, RYGB, SG, en BPD/DS. De richtlijn vermeldt enkel dat suppletie moet voorzien worden zodat de serumconcentraties binnen de normale grenzen blijven. Gebaseerd op oudere studies beval ASMBS Nutrition CPG in 2008 aan om 350-500 µg vitamine B12 per os te geven. Omdat recent onderzoek over vitamine B12-suppletie na bariatrische heelkunde beperkt is, zijn de aanbevelingen van ASMBS uit 2008 en de recentere AACE/TOS/ASMBS uit 2013 voorlopig niet herzien. Wij oordelen dat we op basis van het onderliggende bewijs geen aanbevelingen over de dosis kunnen maken. Ook voor foliumzuur kunnen we de herkomst van de aanbevolen dosis onvoldoende traceren. Alsook voor vitamine D is meer onderzoek nodig over de aanbevolen dosis en is er voorlopig ook geen consensus. De aanbevelingen van vitamine A, E en K worden ook gebaseerd op de richtlijn van ASMBS uit 2008, waar onvoldoende sterk bewijs aan de basis ligt. We kiezen ervoor de vitamines die aanbevolen worden in onze bronrichtlijn over te nemen, zonder de aanbevolen dosissen, wegens gebrek aan onderliggend bewijsmateriaal.
Klinische vraag 5: Hebben (multi)vitamines een plaats binnen primaire preventie?	De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn maakt geen aanbeveling over deze klinische vraag.	Ja	**USPSTF Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: Preventive Medication** *The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the use of multivitamin supplements for the prevention of cardiovascular disease or cancer. *The USPSTF recommends against the use of beta carotene or vitamin E supplements for the prevention of cardiovascular disease or cancer.	Multivitamine preparaten welke vitamine E of bètacaroteen bevatten, worden afgeraden in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker. * geen beschermend effect * bètacaroteen: een mogelijk verhoogd risico op longkanker, vooral bij mensen met een hoog risico op longkanker (roken, blootstelling aan asbest) + significant verhoogde cardiovasculaire mortaliteit *vitamine E: mogelijks geringe toename van hemorragisch CVA Het huidige bewijs is onvoldoende om de balans tussen voor- en nadelen van het gebruik van multivitaminesupplementen (andere dan bètacaroteen en vitamine E) voor de preventie van hart- en vaatziekten of kanker te beoordelen. N.B: Onderzochte vitamines: vitamine D, calcium, foliumzuur,vitamine B12, vitamine C, vitamine B3, vitamine B6
Klinische vraag 6: Welk advies betreffende het gebruik van vitamines geven we aan zwangere vrouwen?	Een dagelijkse dosis foliumzuur van 0,4 mg wordt aanbevolen aan alle vrouwen die zwanger willen worden en aan alle zwangere vrouwen (tot het einde van week 12 van de zwangerschap) om neuralebuisdefecten te voorkomen. Risicogroepen hebben een hogere dosis nodig.	Ja	**Domus Medica (foliumzuur)** Beveel de inname van 400 µg foliumzuur per dag aan vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van de 12e week van de zwangerschap. (GRADE 1A). Een hogere dosis van 4 mg wordt aanbevolen bij vrouwen die bij een vroegere zwangerschap reeds een kindje met een neuraalbuisdefect hadden, vrouwen met diabetes en epilepsiepatiënten onder medicatie. **Domus Medica (vitamine D)** Overweeg vitamine D-toediening bij zwangere vrouwen uit de risicogroepen. (GRADE 2B)	We behouden het advies rond suppletie van foliumzuur gezien de aanbevling vanuit de duodecim richtlijn niet verschilt van onze nieuwe aanbeveling. We adopteren het advies rond vitamine D suppletie gezien dit niet vermeld wordt in de oorspronkelijke duodecim richtlijn en het advies het klinisch handelen beïnvloedt. De studies die voordelen aantonen zijn bijna allemaal uitgevoerd op vrouwen met een donkere huidskleur of die hun huid bedekken. Echter voor vrouwen met een veganistisch dieet, een hoog BMI en alle vrouwen tussen 19 en 24 jaar wordt onvoldoende evidence teruggevonden.

Vitamine B12 kan bepaald worden bij: - anemie - neurologische symptomen (paresthesieën, ataxie) - minstens jaarlijks na bariatrische heelkunde (behalve bij maagring)	- 2C - "GPP" - 2B
Alle bariatrische patiënten 1. vitamine B1 2. vitamine B12 3. foliumzuur 4. vitamine D 5. Vitamine A 6. Vitamine E 7. Vitamine K	1. 3C-4B (afhankelijk van dosis) 2. 2B 3. 2B 4. 4D 5. Tussen 2B-3C-4D (afhankelijk van dosis) 6. 4D 7. Tussen 2B-3C-4D afhankelijk van dosis
1) Het gebruik van bètacaroteen wordt afgeraden in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker. 2) Het gebruik van vitamine E wordt afgeraden in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker. 3) Het huidige bewijs is onvoldoende om de balans tussen voor- en nadelen van het gebruik van (multi)vitaminesupplementen (andere dan bètacaroteen en vitamine E) voor de preventie van hart- en vaatziekten of kanker te beoordelen.	1) D 2) D 3) nvt, geen aanbeveling
1) Beveel een dagelijkse suppletie met 0,4 mg foliumzuur aan vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van de 12e week van de zwangerschap. Bij vrouwen uit risicogroepen wordt een hogere dosis aanbevolen ter preventie van neurale buis defecten. 2) Overweeg vitamine D-toediening bij zwangere vrouwen uit de risicogroepen.	1) 1A2) 2B

STAP 7 Adaptatiefase (fase 2)

	Oorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim guideline	Nieuwe (al dan niet) geadapteerde aanbeveling	Vermelden de weerhouden richtlijnen het niveau van bewijskracht (level of evidence) van de aanbeveling? Ja/Nee? Zo ja, welk (hoog, laag, matig)? *Indien niveau beschikbaar, ga rechtstreeks naar kolom H*	Zo niet, welke studies onderbouwen de aanbeveling?	Zeg iets over de kwaliteit van het bewijs van deze studies, meer bepaald: - zijn er beperkingen in studiedesign (risico op bias)? - zijn de resultaten inconsistent? - betreft het een indirect bewijs? - zijn de resultaten onnauwkeurig? (o.a. brede BI) - is er vermoeden van publicatiebias? - is het gemeten effect groot of klein? - is er een rechtstreeks verband tussen interventie en respons?	Rekening houdend met de antwoorden op voorgaande vragen, wat is je algemeen oordeel over de kwaliteit van bewijs? (hoog=A, matig=B, laag=C)
Klinische vraag 1: Bij wie is vitamine D-suppletie zinvol onafhankelijk van de vitamine D-status?	Vitamine D suppletie wordt aanbevolen bij * pasgeborenenen & kleine kinderen * ouderen * geinstutionaliseerde personen * veganisten * personen met donkere huid * osteoporose	Vitamine D suppletie wordt aanbevolen bij Vitamine D suppletie wordt aanbevolen bij 1) kinderen tot en met 6 jaar 2) personen ouder dan 70 jaar die geïnstitutionaliseerd zijn en/of die een verhoogd valrisico hebben 3) personen die hun huid bedekken 4) personen met donkere huid 5) osteoporose 6) na bariatrische heelkunde	1) consensus 2) 1C 3) consensus 4) consensus 5) 1C 6) 2B	1) er zijn enkele RCT's waarbij vitamine D suppletie bij heterogenen groepen kindern vergeleken wordt met placebo. * *Effect of weekly vitamin D supplements on mortality, morbidity, and growth of low birthweight term infants in India up to age 6 months: randomised controlled trial.* https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21628364/ * Interventions for the prevention of nutritional rickets in term born children. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943890/ * Presentation of vitamin D deficiency https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15269083/ 2) / 3) geen studies terug te vinden 4) geen studies terug te vinden 5) / 6) /	1) - heterogene populatie - positieve effect vnl bij risicogroepen (ethnische minderheden) - indirect bewijs: verbeterde klinische vitamine D spiegels in sommige studies: extrapolatie naar preventie van rachitis 2) / 3) / 4) / 5) / 6) zie vraag 4	1) C 2) / 3) C 4) C 5) / 6) /
Klinische vraag 2: Is screening naar vitamine D-deficiëntie nuttig bij asymptomatische volwassenen zonder risicofactoren?	De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn maakt geen aanbeveling over deze klinische vraag.	Routinematig screenen naar vitamine D-deficiëntie in primaire preventie wordt niet aanbevolen.	Geen onderliggend wetenschappelijk bewijs (I statement.) Consensus van Riziv.			
Klinische vraag 3: Bij welke personen is vitamine B12-bepaling in het bloed nuttig?	De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn maakt geen aanbeveling over deze klinische vraag.	Vitamine B12-bepaling in bloed wordt aanbevolen bij - anemie - geïsoleerde macrocytose - bewezen polyneuropathie, neurodegeneratieve ziekte, psychose	Er is geen onderliggend wetenschappelijk bewijs (op basis van clinical trials). Consensus.			

Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling: - is onzeker? - is in evenwicht? - de voordelen overtreffen de nadelen? *(hoe meer de voordelen de nadelen overtreffen, hoe sterker de aanbeveling)*	Waarden en voorkeuren van de doelgroep (patiëntenpopulatie) zijn onzeker of verschillend? *(hoe kleiner de verschillen, hoe sterker de aanbeveling)*	De aanbevolen interventie is kosteneffectief? *(hoe lager de kosten, hoe sterker de aanbeveling)*	Is de aanbevolen interventie toepasbaar in de Belgische (huisarts)praktijk? (is ze beschikbaar, is de nodige expertise aanwezig, zijn er organisatorische of financiële barrières)? *(hoe beter toepasbaar, hoe sterker de aanbeveling)*	**Doe op basis van de antwoorden op voorgaande vragen een voorstel tot "Grade of recommendation" (gebruik hiervoor de overzichtstabel op blz 11 van je handboek)**
De leden van de 'Public Health Advisory Committee and the NICE project team' vergelijkten de prijs van het aanbieden van gratis supplementen aan risicogroepen tov. het wijdverspreid testen van vitamine D deficientie. Ze maakten een aanbeveling voor het systematisch toedienen van vitamine D bij risicogroepen. Kinderen: Het systematisch nakijken van de vitamine D status door bepaling van het 25(OH)D is relatief invasief en duur om de suppletie op te starten en/of bij te sturen. In de meeste landen wordt daarom een systematische vitamine D suppletie bij iedere zuigeling en jong kind aanbevolen. Mogelijke bijwerkingen - > 1000 IE/d (cohort studies) - nefrolithiasis Toxiciteit - zeldzaam - > 10.000 IE/d - hypercalciemie, hypercalciurie, duizeligheid en nierfalen	**VITAMINE D** Sterk indivicueel verschillend. Er zijn enerzijds patienten - met en zonder risicofactoren - met een vraag naar aanbevolen suppletie. Anderzijds zijn er patienten die vallen binnen risicogroepen maar algemeen weigerachtig staan tegenover de inname van supplementen.	**VITAMINE D** Verschillende supplementen beschikbaar bij drogist en apotheek. **Optie 1:** Kruidvat: 2,79 euro voor 300 kauwtabletten 10 mcg = 400 IE **Optie 2A:** Vista D3 600IE smelttabletten: 10,30 euro voor 120 tabletten **Optie 2B** Vista D3 800 IE smeltltabletten: 10,70 euro voor 120 tabletten **Optie 3**: D-cure 25.000 IE 12x: 15,80 euro **Optie 4:** magistrale bereiding 7,38 euro per 60 tabletten **Optie 1:** 0,50 euro per maand **optie 2A en 2B:** 600 IE: 2,60 euro per maand 800 IE: 2,70 euro per maand **Optie 3:** 1,30 euro per maand (aan 1 dosis per maand) **Optie 4:** magistrale bereiding: 3,69 euro per maand --> kosteneffectief	Ja, toepasbaar in België. Supplementen zijn beschikbaar. Specifieke expertise niet vereist	1) 1C 2) 1C 3) 2C 4) 2C 5) 1C 6) 2B
Er zijn geen bewezen voordelen in primaire preventie.	Sterk individueel verschillend. Er zijn enerzijds patiënten met een sterke vraag naar een bloedafname voor vitaminestatus, anderzijds zijn er patiënten met angst voor een bloedafname, en tussenin patiënten zonder voorkeur die de raad van hun arts volgen.	Labogids CMA 25(OH)D: B-waarde (400) x B-coefficient (0,034636 op 01/01/2023) = 13,85 euro Bij CMA alle B-waarden < 700 20,26 euro voor maatschappij en 0 euro voor patiënt Indien extra analysen aangevraagd, afhankelijk van hoeveel en afhankelijk van al dan niet voorkeursregeling aandeel patiënt tussen 3,72 en 15,65 euro van totale bedrag tussen 24,10 en 35,60 euro Afzien van een bloedname is dus kosteneffectief.	Ja, toepasbaar in België, omdat er niets nodig is om géén bloedafname te doen.	1C
Balans tussen voor- en nadelen is in onzeker. Te laat vitamine B12 testen kan een emstige pernicieuze anemie missen, te laagdrempelig testen kan leiden tot een overbehandeling van subklinische vitamine B12-deficiëntie met supplementen, die duur zijn en waarvan de risico's onvoldoende onderzocht zijn bij een subklinische deficiëntie.	Er zijn enerzijds patiënten met een sterke vraag naar een bloedafname voor vitaminestatus, anderzijds patiënten met angst voor een bloedafname, en tussenin patiënten zonder voorkeur die de raad van hun arts volgen.	Labogids CMA Vitamine B12: B-waarde (250) x B-coefficient (0,034636 op 01/01/2023) = 9,12 euro Bij CMA alle B-waarden < 700 20,26 euro voor maatschappij en 0 euro voor patiënt Indien extra analysen aangevraagd, afhankelijk van hoeveel en afhankelijk van al dan niet voorkeursregeling aandeel patiënt tussen 3,72 en 15,65 euro van totale bedrag tussen 24,10 en 35,60 euro. De bepaling van methylmalonzuur en homocysteïne zijn niet terugbetaald en kosten respectievelijk 30 en 19 euro voor de patiënt. De aanbeveling is redelijk restrictief, en zal in vergelijking met de huidige gang van zaken kosteneffectief zijn.	Ja, toepasbaar in België. Huisartsen en verpleegkundigen hebben materiaal en vaardigheden om venapunctie te doen. Labo's zijn beschikbaar voor aanleveren materiaal, ophalen stalen en analyseren van stalen.	2C

Klinische vraag 4: Van welke vitamines wordt supplementatie aanbevolen bij patiënten na bariatrische heelkunde?	De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn maakt geen aanbeveling over deze klinische vraag.	Na bariatrisch heelkunde wordt suppletie aanbevolen van - vitamine B1 - vitamine B12 - foliumzuur - vitamine D - vitamine A - vitamine E - vitamine K	Ja, maar enkel voor de dosissen en niet voor het al dan niet toedienen van vitaminesupplementen.	Er zijn nog nieuwere studies gepubliceerd met een sterkere bewijskracht, die we mee in rekening willen brengen voor de GRADE. A) B1 Vitamin Deficiency After Bariatric Surgery, Prevalence, and Symptoms: a Systematic Review and Meta-analysis. B) Comparative risk of anemia and related micronutrient deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in patients with obesity: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. Obesity Reviews. 23(4):e13419, 2022 04. C) The Effect of Vitamin D Supplementation on Serum 25-Hydroxy Vitamin D in the Patients Undergoing Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. D) Changes in Bone Mineral Density Following Weight Loss Induced by One-Anastomosis Gastric Bypass in Patients with Vitamin D Supplementation. E) Vitamin D3 Loading Is Superior to Conventional Supplementation After Weight Loss Surgery in Vitamin D-Deficient Morbidly Obese Patients: a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. F) The Impact of Vitamin D, Calcium, Protein Supplementation, and Physical Exercise on Bone Metabolism After Bariatric Surgery: The BABS Study. G) Micronutrient status in bariatric surgery patients	A) significante publicatiebias + variation in the effect sizes of the studies + indirect bewijs (deficiëntie komt voor, niet effect van supplement onderzocht; voorkomen van symptomen door vitamine B1-deficiëntie alleen in case reports) + funnel plot showed asymmetry for the study effects. This may be due to their different baseline characteristics and lower sample sizes. + geen consider confounding factors such as chronic alcoholism and preoperative serum level of thiamine. B) sommige variabelen zijn niet goed beschreven, dus kunnen leiden tot heterogeniteit C) gebruikte studies van slechte methodologische kwaliteit, slechts 1 studies geen risico op bias + veel heterogeniteit door verschillende dosissen van vitamine D en verschillende chirurgische procedures te gebruiken + inconsistente controlegroepen + beperkt aantal geïncludeerde studies D) small sample size + mogelijke confounder fysieke activiteit niet mee in rekening gebracht E) kleine sample size + mogelijke confounder dieet F) geen gestructureerde randomisatie + mogelijke confounder dieet en fysieke activiteit G) indirect bewijs: deficiëntie komt voor, niet effect van supplement onderzocht + heterogeniteit + confounders (voeding etc) + voornamelijk observationele studies	1) vitamine B1 : C 2) vitamine B12 : B 3) foliumzuur: B 4) vitamine D: B 5) vitamine A: C 6) vitamine E: C 7) vitamine K: C
Klinische vraag 5: Hebben (multi)vitamines een plaats binnen primaire preventie?	De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn maakt geen aanbeveling over deze klinische vraag.	1) Het gebruik van bètacaroteen wordt afgeraden in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker. 2) Het gebruik van vitamine E wordt afgeraden in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker.	Ja, D --> Grade 1B			
Klinische vraag 6: Welk advies betreffende het gebruik van vitamines geven we aan zwangere vrouwen?	Een dagelijkse dosis foliumzuur van 0,4 mg wordt aanbevolen aan alle vrouwen die zwanger willen worden en aan alle zwangere vrouwen (tot het einde van week 12 van de zwangerschap) om neuralebuisdefecten te voorkomen. Risicogroepen hebben een hogere dosis nodig.	1) Beveel een dagelijkse suppletie met 0,4 mg foliumzuur aan vanaf de zwangerschapswens tot op het einde van de 12e week van de zwangerschap. Bij vrouwen uit risicogroepen wordt een hogere dosis aanbevolen ter preventie van neurale buis defecten. 2) Overweeg vitamine D-toediening bij zwangere vrouwen uit de risicogroepen.	1) GRADE 1A 2) GRADE 2B			

De balans tussen de voor- en nadelen is onzeker. Voordelen: voorkomen complicaties door vitaminedeficiënties Nadelen: kostprijs	De hoge kostprijs van supplementen vormt een barrière voor de haalbaarheid. De therapietrouw is laag.	De kostprijs van een dagelijks supplement is kosteneffectiever dan de kosten van de gevolgen van deficiënties (op overheidsniveau, niet per se op patiëntniveau).	Ja, toepasbaar in België. Gespecialiseerde supplementen zijn beschikbaar (BariNutrics Multi), tussen 0,5 en 1 euro per dag. Ook multivitamins van Kruidvat zijn een optie aan 0,01 euro per dag (voldoende intake aan 2 per dag, dan wel extra vitamine D nodig). Geen specifieke ervaring vereist.	1. 2C 2. 2B 3. 2B 4. 2B 5. 2C 6. 2C 7. 2C
Bètacaroteen: Voordeel: er kon geen voordeel aangetoond worden in primaire preventie Nadeel: paradoxaal verhoogd risico op CV mortaliteit en longkanker Onder 'assessment of magnitude of net benefit': moderate certainty + the harms (..) outweigh the benefits --> nadelen overtreffen de voordelen --> sterke aanbeveling --> 1B **Vitamine E:** Voordeel: er kon geen voordeel aangetoond worden in primaire preventie Nadeel: mogelijk paradoxaal Onder 'assessment of magnitude of net benefit': (...) moderate certainty (...) **no net benefit** of supplementation	Sterk individueel verschillend. Er zijn enerzijds patiënten met een vraag inname multivitamine supplementen, anderzijds zijn er patienten die dit spontaan afkeuren en tussenin patiënten zonder voorkeur die de raad van hun arts volgen.	Nee, multivitaminesupplementen zijn doorgaans erg duur. Gezien er geen significant voordeel kan aangetoond worden zijn ze niet kosteneffectief.	Ja, toepasbaar in België. Supplementen zijn beschikbaar, geen specifieke ervaring vereist.	1) 1B 2) 2B
FOLIUMZUUR Er wordt een substantiële reductie van het voorkomen van neuraalbuisafwijkingen vastgesteld **Mogelijke voordelen (voetnoot 219)** <u>Zeker</u> Anemie en deficiëntie NBD <u>Waarschijnlijk</u> Herseninfarct (stroke) <u>Mogelijks</u> Hart- en vaatziekten Minder voorkomen van bepaalde kankers Positief effect op cognitie Alzheimer Andere geboorteafwijkingen **Mogelijke risico's (voetnoot 219)** <u>Zeker:</u> Maskeren vitamine B12 deficiëntie <u>Waarschijnlijk</u> Kan de groei van diverse tumoren bevorderen <u>Mogelijks</u> Versnellen van verlies van cognitieve functies Verstoord immuunfunctiesysteem Interferentie met methotrexaat therapie Supplementen van 800 µg/dag kunnen leiden tot een overschrijding van de UL.(upper limit) **VITAMINE D** Er zijn aanwijzingen dat vitamine D-supplementatie mogelijk voordelen met zich meebrengt, zowel materneel als foetaal, maar de evidentie is sterk wisselend. Er werden nog geen	**FOLIUMZUUR** vrouwen in de preconceptie fase en tijdens zwangerschap hebben doorgaans een voorkeur voor het innemen van supplementen ter bescherming van het ongeboren kindje. Dit kan echter individueel variëren. **VITAMINE D** vrouwen in de preconceptie fase en tijdens zwangerschap hebben doorgaans een voorkeur voor het innemen van supplementen ter bescherming van het ongeboren kindje	**FOLIUMZUUR** magistrale bereiding: 7,38 euro per 60 tabletten 0,4 mg of 4 mg 3,80 euro per maand --> kosteneffectief **VITAMINE D** Verschillende supplementen beschikbaar bij drogist en apotheek. **Optie 1:** Kruidvat: 2,79 euro voor 300 kauwtabletten 10 mcg = 400 IE **Optie 2A**: Vista D3 600IE smelttabletten: 10,30 euro voor 120 tabletten **Optie 2B:** Vista D3 800 IE smeltabletten: 10,70 euro voor 120 tabletten **Optie 3:** D-cure 25.000 IE 12x: 15,80 euro **Optie 4:** magistrale bereiding 7,38 euro per 60 tabletten **Optie 1:** 0,50 euro per maand **optie 2A en 2B:** 600 IE: 2,60 euro per maand 800 IE: 2,70 euro per maand **Optie 3:** 1,30 euro per maand (aan 1 dosis per maand) **Optie 4:** magistrale bereiding: 3,69 euro per maand --> kosteneffectief	Ja, toepasbaar in België. Supplementen zijn beschikbaar en kosteneffectief. Specifieke expertise niet vereist	1)1A 2) 2B