Vitamine D en preventie

Mieke Bruynooghe, KULeuven

Promotor: Paul Van Royen, Universiteit Antwerpen

Praktijkopleider: Egbert van Wijk

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde

Woord vooraf

Graag wil ik een aantal mensen bedanken voor hun hulp bij het tot stand komen van deze Masterthesis, ter afsluiting van mijn opleiding tot huisarts.

Een oprecht woord van dank voor mijn promotor, Prof. Van Royen, voor zijn hulp bij het aanbrengen van de juiste structuur en voor de deskundige begeleiding en adviezen.

Ook een woord van dank aan mijn praktijkopleider Dr. Egbert van Wijk voor het mee mogelijk maken van dit project.

Graag wil ik ook mijn ouders, Maurice en Lieve, bedanken voor de kansen die ze me geboden hebben de voorbije jaren en voor hun ondersteuning, de extra opvang van onze kinderen en alle andere hulp.

Dankjewel aan mijn man Frank en mijn zus Rietje voor de extra inzet thuis en voor onze kindjes, voor de ondersteuning en gewoon om er te zijn.

Tot slot nog bedankt aan onze kinderen, om mij te laten werken, om hun jonge woordenschat uit te breiden met het woord ‘thesis’ en voor alle tekeningen die ik cadeau krijg.

1. Samenvatting

Context:
Vitamine D is een actueel onderwerp: er wordt veel over geschreven in de medische pers, er is discussie over een beschermende werking o.a. wat betreft kankers, cardiovasculaire aandoeningen, auto-immuunziekten en depressie. In de huisartspraktijk worden meer bepalingen van vitamine D gedaan en wordt ook regelmatig een tekort van vitamine D bij patiënten vastgesteld, zonder dat het duidelijk is wat hierbij het beleid moet zijn. Zo ook in onze praktijk, waardoor het verder uitdiepen van dit onderwerp een relevante keuze was.

Onderzoeksvraag:
1/ Wat zijn de richtlijnen betreffende vitamine D? 2/ Hoe gebeurt in de huidige praktijkvoering in onze praktijk het beleid rond vitamine D en meer specifiek wat betreft de bloedonderzoeken, risicofactoren, referentiewaarden en substitutie. 3/ Kan op basis van deze informatie een praktijkrichtlijn gemaakt worden?

Methode:
1/ Er werd met de trefwoorden 'Vitamin D Deficiency' gezocht in EBM PracticeNet, Trip Database, Prodigy, Guideline finder UK, National Guideline Clearinghouse, New Zealand Guidelines Group, Guidelines International Network, de WHO, de aanbevelingen van Domus Medica, de NHG standaarden, NICE guidance, de Hoge Gezondheidsraad in België en de Gezondheidsraad in Nederland. De bekomen richtlijnen werden geëvalueerd en met elkaar vergeleken. 2/ Bij 50 patiënten die ooit een bloedonderzoeken met bepaling van 25-OH vitamine D ondergingen en die om willekeurige redenen consulteerden in onze praktijk werden retrospectief gegevens nagegaan. Zo werden de risicofactoren, de referentiewaarden en de substitutie in kaart gebracht. 3/ De argumenten voor het huidig handelen werden naast de gegevens uit het literatuuronderzoek gelegd, om zo tot een praktijkconsensus te komen. Deze werd geconcretiseerd onder de vorm van een praktijkrichtlijn en een patiëntenfolder.

Resultaten:
1/ Uit het literatuuronderzoek blijken gebrek aan zonlicht, donkere huidskleur, dieet, bepaalde ziekten en medicatie, verminderde mobiliteit en onverklaard gestegen alkalische fosfatasen risicofactoren te zijn voor vitamine D deficiëntie. Ook dient enkel bij deze risicogroepen een bepaling van 25-OH vitamine D te gebeuren. De referentiewaarde waaronder over vitamine D deficiëntie gesproken wordt is 50 nmol/l. Substitutie gebeurt met 400 tot 600 IU per dag bij 18- tot 70-jarigen. 2/ Bij de 50 onderzochte patiënten werden 162 bloedonderzoeken gedaan tussen maart 2006 en februari 2013. In de huidige praktijk wordt ook bij patiënten zonder risicofactoren een bepaling van 25-OH vitamine D gedaan. 24 % van de 25-OH vitamine D waarden blijken onder de 50 nmol/l te zijn en nog eens 38% onder de 75 nmol/l. Er wordt gesubstitueerd tot referentiewaarden van 75 à 100 nmol/l. Hiervoor worden onderhoudsdosissen vitamine D3 van gemiddeld 58.061 IU per maand toegediend.

Conclusies:
In de nieuwe praktijkrichtlijn wordt enkel bij risicogroepen een bepaling van vitamine D3 gedaan. De risicogroepen zijn gebrek aan zonlicht, donkere huidskleur, dieet, bepaalde ziekten en medicatie, verminderde mobiliteit en onverklaard gestegen alkalische fosfatasen te zijn. De lijst met ziekten wordt uitgebreid met kanker, cardiovasculaire aandoeningen, auto-immuunziekten en depressie, gezien er aanwijzingen zijn dat er in link is tussen deze ziekten en een laag 25-OH vitamine D gehalte. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of substitutie met vitamine D het voorkomen van kanker, cardiovasculaire aandoeningen, auto-immuunziekten en depressie doet dalen. Ook dient dan gericht onderzoek te gebeuren naar de aan te raden substitutiedosis per leeftijdscategorie en naar de correcte referentiewaarden. In de praktijkrichtlijn wordt standaard substitutie aangeraden voor alle patiënten.

Inhoud

Inhoudsopgave

Woord vooraf 2
1. Samenvatting 3
Inhoud 4
Inhoudsopgave 4
2. Inleiding 5
3. Aflijning onderwerp 6
4. Literatuuronderzoek betreffende richtlijnen 7
4.1. Onderzoeksmethode 7
4.2. Resultaten: Bespreking richtlijnen 7
4.3. Vergelijken van de richtlijnen 15
4.3.1. Risicofactoren en bloedonderzoek 19
4.3.2. Referentiewaarden 20
4.3.3. Substitutie 21
5. Huidig handelen in deze praktijk 24
5.1. Onderzoek 24
5.1.1. Algemeen 24
5.1.2. Bespreking onderzoek risicofactoren 24
5.1.3. Bloedonderzoek 27
5.1.4. Substitutie 27
5.1.5. Besluit 30
6. Vergelijken van het huidig handelen met de literatuur 32
6.1. Argumenten voor de referentiewaarde 32
6.1.1. Kanker 32
6.1.2. Hart- en vaatziekten 32
6.1.3. Auto-immuunziekten en metabool syndroom 33
6.1.4. Depressie 33
6.2. Kostprijs 33
6.3. Besluit 34
7. Consensus praktijkrichtlijn 35
7.1. Referentiewaarden 35
7.2. Bloedonderzoek en risicofactoren 35
7.3. Substitutie 35
7.4. Toepassing 37
7.4.1. Infrastructuur en reminders 37
7.4.2. Patiëntenfolder 39
8. Discussie 40
Bijlagen 41
Lijst met afkortingen 41
AGREE beoordeling 41
Tabel ‘Risicofactoren’ 45
Tabel ‘Therapie vitamine D’ 49
Patiëntenfolder 52
Referenties 54

2. Inleiding

Vitamine D is een actueel onderwerp: er wordt veel over geschreven in de medische pers – men spreekt van een wereldwijde pandemie van vitamine D deficiëntie - en huisartsen doen ook meer bepalingen van vitamine D. In de huisartspraktijk wordt ook regelmatig een tekort van vitamine D bij patiënten vastgesteld zonder dat het duidelijk is welk beleid hierbij gevoerd moet worden.

Vitamine D is een verzamelnaam voor een groep steroïden en is dus eigenlijk een hormoon, of beter een prohormoon. Het wordt opgenomen via de voeding, maar vooral aangemaakt in de huid onder invloed van de ultraviolette straling van het zonlicht. In planten wordt vitamine D2 ofwel ergocalciferol aangemaakt, dieren en mensen maken vitamine D3 ofwel cholecalciferol aan. Vitamine D kan in het vetweefsel opgeslagen worden. Vitamine D is belangrijk voor de opname van calcium uit de voeding en speelt ook een rol in de groei en ontwikkeling van cellen en in het functioneren van spieren en het immuunsysteem, dit laatste door een rol in de productie van de interleukines en cytokines. Ook zou er een link zijn tussen vitamine D en het ontstaan van sommige kankers en bepaalde chronische ziekten - zoals cardiovasculaire ziekten of diabetes- en zijn er aanwijzingen van een verband tussen vitamine D serumspiegels tijdens de zwangerschap en latere cariës bij de nieuwgeborenen.

Vitamine D deficiëntie kan bij kinderen tot rachitis leiden en bij volwassenen tot osteomalacie. Deze patiënten hebben zwakke en pijnlijke beenderen. Ook kan de botmassa dalen en osteoporose ontstaan. Tot slot kunnen spierzwakte en spierkrampen ontstaan.

Een overdosis aan vitamine D - wat enkel mogelijk is door suppletie en niet door zonlicht - kan lijden tot nierstenen, hypercalciëmie, anorexie, zwakheid, vermoeidheid, neurologische stoornissen, desoriëntatie, overgeven en constipatie. Ook kan overmatige calciumafzetting in zachte weefsels optreden.[1-2]
Over de epidemiologie zijn in België geen recente gegevens bekend. Noch het Federale kenniscentrum, noch Intego, noch de Hoge Gezondheidsraad hebben correcte en recente gegevens ter zake. Wel zijn er in de laatste jaren enkele Masterthesissen geschreven over dit onderwerp, maar deze geven slechts informatie over een beperkte populatie. In Nederland zijn er wel cijfers beschikbaar, daar gaat het om 6% van de volwassen bevolking met tekorten, doch bij personen van niet-Nederlandse afkomst kan dit oplopen tot 41% van de populatie met een vitamine D tekort. Bij vrouwen ouder dan 50 jaar is er een tekort bij 41% van de vrouwen met een Nederlandse achtergrond en tot 85% van diegenen met een niet-Nederlandse achtergrond.[3]

Het doel van deze Masterthesis is een praktijkconsensus over vitamine D te schrijven. In onze praktijk gebeurde het beleid rond vitamine D namelijk niet volgens de huidige richtlijnen, maar was er ook geen echte praktijkconsensus aanwezig, vandaar de keuze voor dit onderwerp.

Met deze masterproef wordt getracht volgende onderzoeksvragen te beantwoorden:

1. Wat zijn de richtlijnen betreffende vitamine D?
2. Hoe gebeurt in de huidige praktijkvoering het beleid rond vitamine D en meer specifiek wat betreft de bloedonderzoeken, risicofactoren, referentiewaarden en substitutie.
3. Kan op basis van deze informatie een praktijkrichtlijn gemaakt worden?

3. Aflijning onderwerp

Bij de keuze van het onderwerp was het onmiddellijk duidelijk dat deze masterthesis over preventie zou gaan. Een lijst met allerhande preventieonderwerpen werd opgesteld. Gezien de uitgebreidheid hiervan, was het noodzakelijk om toe te spitsen op één onderwerp, wat vitamine D en preventie werd. Zoals eerder vermeld is vitamine D een actueel onderwerp en stellen wij ons in onze praktijk veel vragen hierover, gezien er veel discussie is over vitamine D deficiëntie. Uiteraard was het ook nodig om hierover onderzoeksvragen te formuleren, gezien ook dit meer beperkte onderwerp nog breed gezien kan worden.
Om dit onderzoek uit te voeren werd begonnen met het literatuuronderzoek. Hierin werd gekeken naar de risicofactoren, de referentiewaarden en het beleid rond bloedonderzoeken en substitutie, aangezien dit uiteraard de onderwerpen zijn die in de praktijkvoering het meest van belang zijn.
In het praktijkonderzoek werd enkel gekeken naar de mensen die een bloedonderzoek kregen, aangezien hierbij afgeweken werd van de richtlijnen, maar er hierover geen formele praktijkrichtlijn bestond.

4. Literatuuronderzoek betreffende richtlijnen

4.1. Onderzoeksmethode

Er werd gezocht naar richtlijnen met de trefwoorden 'Vitamin D deficiency'. Waar relevant werd een selectie gemaakt met enkel de ‘guidelines’ en dit sinds het jaar 2010. Uit deze resultaten werden enkel diegene waar vitamine D of vitamines/voeding(nutrition) in de titel stond weerhouden en diegenen die volgens de titel osteoporose of kinderen of parenterale voeding betroffen werden niet weerhouden. Deze opzoekingen gebeurde via EBM PracticeNet (21 resultaten, waarvan 3 weerhouden), Trip Database (1534 resultaten, waarvan 8 weerhouden), Prodigy (322 resultaten, waarvan geen weerhouden), Guideline finder UK (190 resultaten waarvan 3 weerhouden), National Guideline Clearinghouse (39 resultaten waarvan 4 weerhouden), New Zealand Guidelines Group (28 resultaten, waarvan 1 weerhouden), Guidelines International Network (3 resultaten, alle 3 weerhouden), de WHO (1290 resultaten waarvan 2 weerhouden, doch deze zijn niet beschikbaar/in aanmaak), de aanbevelingen van Domus Medica (4 resultaten, waarvan geen weerhouden), de NHG standaarden (13 resultaten waarvan geen weerhouden) en NICE guidance (10 resultaten, waarvan 1 weerhouden). Tot slot werd ook bij de Hoge Gezondheidsraad in België (1 resultaat, weerhouden) en de Gezondheidsraad in Nederland gezocht naar richtlijnen omtrent vitamine D (2 resultaten waarvan 1 weerhouden). Gezien er ook enkele overlappingen waren in de gevonden richtlijnen, werden er in totaal 16 richtlijnen weerhouden, waarvan er maar 14 beschikbaar waren, de andere 2 waren niet beschikbaar of nog in aanmaak.

De richtlijnen worden allen gescreend met het AGREE-instrument, een internationaal gebruikt instrument om de ontwikkelingsmethode van richtlijnen te evalueren, om zo een beoordeling te kunnen geven over de kwaliteit van de richtlijnen.

4.2. Resultaten: Bespreking richtlijnen

In totaal werden 16 richtlijnen weerhouden:

- Voedingsaanbevelingen voor België, Hoge Gezondheidsraad (Herziening 2009)[1]
- Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D, Gezondheidsraad (Nederland, sept. 2012)[3]
- Clinical use of vitamins (Finland, 2011)[4]
- Hypocalciëmie, hypoparathyroïdie en vitamine D-tekort (2011)[5]
- Nutritional disorders in the elderly (2010)[6]
- Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement (2012)[7]
- Guideline for Vitamin D Testing and Supplementation in Adults (TOP: Toward Optimized Practice) (Canada, 2010)[8]
- Vitamin D testing protocol (Clinical Practice Guidelines and Protocols in British Columbia, 2010)[9]
- Recommendations for the diagnosis and management of vitamin D deficiency in adults (University of Texas at Austin School of Nursing, Family Nurse Practitioner Program 2009)[10]
- Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline (Endocrine Society AHRQ (US), 2011)[2]
- Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants

(Canadian Paediatric Society 2012)[11]
- Consensus Statement on Vitamin D and Sun Exposure in New Zealand (2012)[12]
- Nutrition in Pregnancy (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2010)[13]
- Improving the nutrition of pregnant and breastfeeding mothers and children in low-income households (NICE, March 2008, update July 2011)[14]

Twee richtlijnen waren niet beschikbaar:

- Vitamin D supplementation in infants, WHO: Richtlijn niet beschikbaar.
- Vitamin D supplementation during pregnancy for the prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia, WHO: Richtlijn in ontwikkeling.

Van de beschikbare richtlijnen werden telkens de risicofactoren, bloedonderzoeken, referentiewaarden en substitutie besproken. Ook werden de richtlijnen beoordeeld met het AGREE-instrument (Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation). Hiervan vindt u enkel de eindbeoordeling terug in onderstaande tabel, voor de volledige beoordeling, zie bijlage.

Het eindoordeel, 'algemeen oordeel' genoemd, werd voor de leesbaarheid van de tabellen als volgt aangeduid:

++ : Sterk aan te bevelen

+ : Aanbevolen (onder voorwaarden of met veranderingen)

- : Niet aan te bevelen

+- : Onzeker

Tabel 1 Geselecteerde richtlijnen.

Titel	Risicofactoren	Bloed-onderzoek	Referentie-waarden	Substitutie	AGREE
Voedings-aanbevelingen voor België, Hoge Gezondheids-raad (Herziening 2009)	• 65+ jr • Zwangeren • Weinig zonlicht (rusthuis, bedekkende kledij) • Folia Pharmacothe-rapeutica: Extra aandacht voor donkere huidskleur/ weinig zonlicht (gesluierd - instelling)	Geen vermelding.	Optimaal: > 50 nmol/l Deficiëntie: < 30 nmol/l	Onder de vorm van cholecalciferol, bij ouderen eventueel in combinatie met calcium. *****Voedingssupplement: • Kinderen: 400 IU/dag • Tieners tot 18 jr: 400 à 600 IU/dag • Volwassenen: 400 IU/dag • Personen met osteoporose risico: 600 IU/dag • Zwanger of borstvoeding: 800 IU/dag *Geneesmiddelensuppletie Vooral bij zuigelingen en oudere personen; hiervoor wordt verwezen naar de Folia Pharmacotheurapeutica; Febr. 2007) Aanbevolen dosis: • Bejaarden in een instelling/ hoogbejaarden: 800 IU/dag (+ 0, 5 of 1 g calcium) • Kinderen die borstvoeding krijgen: 400 IU/dag • Zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven: 400 IU/dag • Alle kinderen tot 4 jaar in de wintermaanden en oudere kinderen en adolescenten: geen evidentie volgens folia, wel aangeraden volgens de HGR. Maximale dosis: • 0 tot 10 jaar: 1000 IU/dag • 11+ jr: 2000 IU/dag	++
Evaluatie van de voedings-normen voor vitamine D, Gezondheids-raad (Nederland, sept. 2012)	• Leeftijd minder dan 4 jr of 70+ • Onvoldoende zonblootstelling (niet buitenshuis komen, lichaamsbe-dekkende kledij, zon mijden) • Donkere huidskleur	Geen vermelding.	Kinderen 0 tot 4 jr: > 30 nmol/l Volwassenen 70 + jr: > 50 nmol/l Vrouwen 4 tot 50 jr: 30 nmol/l Vrouwen 50 tot 70 jr: 50 nmol/l	Bij voorkeur met cholecalciferol. • Kinderen jonger dan 1 jr: 400 IU/dag • Kinderen 1 tot 4 jr: 400 IU/dag voor de zekerheid, • Kinderen 1 tot 4 jr: 400 IU/dag bij donkere huid of onvoldoende zonlicht blootstelling • Vrouwen 4 tot 50 jr en mannen 4 tot 70 jr: 0 IU/dag • Vrouwen 4 tot 50 jr en mannen 4 tot 70 jr: 400 IU/dag bij donkere huid of onvoldoende zonlicht blootstelling • Zwangeren: 400 IU/dag voor de zekerheid • Zwangeren: 400 IU/dag bij donkere huid of onvoldoende zonlicht blootstelling • Vrouwen 50 tot 70 jr: 400 IU/dag voor de zekerheid • Vrouwen 50 tot 70 jr: 400 IU/dag bij donkere huid of onvoldoende zonlicht blootstelling • Volwassenen 70 + jr : 800 IU/dag Maximale dosis: • 0 tot 1jr: 1000 IU/dag • 1 tot 10 jr: 2000 IU/dag • 10+ jr: 4000 IU/dag Zonblootstelling (Nederland): Enkel voor mensen die anders niet buiten komen: 15 minuten per dag tussen 11u en 15u, met hoofd en handen ontbloot.	++

Titel	Risicofactoren	Bloed-onderzoek	Referentie-waarden	Substitutie	AGREE
Clinical use of vitamins (Finland, 2011)	• Jonge kinderen • Immigranten • Veganisme • Ouderen inadequate voeding • Alcoholiekers • Patiënten met ernstige systemische ziekten	Eventueel bij personen uit de risciogroepen met vage of niet-specifieke symptomen zoals pijn, krachtverlies en rash.	Geen vermelding.	In Finland is er vrij veel vitamine D verrijkte voeding: melk en broodbeleg, respectievelijk 20 IU/100ml en 400 IU/100g.) Substitutie gebeurd door cholecalciferol. • 2 weken tot 2 jaar onafhankelijk van de voeding: 400 IU/dag • 2 jr tot 18 jr indien geen overvloedige inname van verrijkte voedingsmiddelen: 300 IU/dag • 18 tot 60 jr: Van okt. tot maart enkel indien geen regelmatige inname van verrijkte voedingsmiddelen of vis: 300 IU/dag. • 60+ jr: 800 IU/dag, eventueel een lagere dosis bij overvloedige inname via de voeding. • Zwangerschap of borstvoeding: 400 IU/dag Maximale dosis: • 0 tot 10 jr: 1000 IU/dag • volwassenen : 2000 IU/dag	-
Hypocalciëmie, hypoparathyroï-die en vitamine D-tekort (2011)	• Tekort aan zonlicht en dieet (geïnstitutionaliseerde ouderen) • Coeliakie, ondervoeding • Medicatie: fenytoine en carbamazepine • Leveraandoeningen en nierinsufficientie	Geen vermelding.	Deficiëntie: < 20 nmol/l. Milde deficiëntie: < 37 nmol/l. Minimum 40 of 80 nmol/l, naargelang de bron.	• 60+ jr: 800 IU/dag • Waarschijnlijk bij iedereen gedurende de donkere maanden.	-
Nutritional disorders in the elderly (2010)	Geïnstitutionaliseerde ouderen	Geen vermelding.	Geen vermelding.	60+ jr: 800 IU/dag in landen met beperkte hoeveelheid zonlicht jaarlijks.	-
Vitamin D and health in adults in Australia and New- Zealand: a position statement (2012)	• Geïnstitutionaliseerde ouderen • Donkere huidskleur, specifiek bij immigranten en bij bedekkende kledij • Personen met een handicap of een chronische ziekte (vb.: MS) • Vermijden van zonlicht (lichte huidskleur of kankerrisico) • Obesitas • Personen die binnen werken (kantoorbedienden, taxi-chauffeurs, nachtwerk, fabrieksarbeiders.)	Bij hoog risicogroepen (ev. niet bij donkere huidskleur en bij geïnstitutionaliseerde ouderen, maar hier wel onmiddellijke start supplementen) Bij start substitutie nieuwe bloedname ten vroegste na 3 maanden.	Minimum 50 nmol/l op het einde van de winter (misschien is 10 à 20 nmol/l meer nodig op het einde van de zomer). Milde deficiëntie: 30 tot 49 nmol/l . Matige deficiëntie: 12, 5 tot 29 nmol/l . Ernstige deficiëntie: < 12, 5 nmol/l.	D.m.v. cholecalciferol. • Supplementen: -70 jr: 600 IU/dag 70+ jr: 800 IU/dag • Bij hoge risicogroepen of bij vermijden zonlicht is eventueel hogere dosis nodig. • Voor fractuurpreventie bij ouderen is 1000 IU/dag + calcium nodig • Geneesmiddelensuppletie bij matig tot ernstige deficiëntie: 3000 tot 5000 IU/dag gedurende minstens 6 tot 12 weken, daarna 1000 tot 2000 IU/dag • Eventueel als alternatief 50.000 IU maandelijks. Opmerking: maandelijkse dosis is even efficiënt als dagelijkse dosis, maar vergt 3 tot 5 maanden om een plateau te bereiken i.p.v. 6 tot 12 weken. De meeste patiënten zullen daarna continu een lagere dosis nodig hebben, vb. 1000 IU/dag. Zonblootstelling (Nieuw-Zeeland): In de zomer 6 à 7 min midden in de ochtend of de namiddag; in de winter 7 tot 40 minuten 's middags, afhankelijk van de breedtegraad.	+

Titel	Risicofactoren	Bloed-onderzoek	Referentie-waarden	Substitutie	AGREE
Guideline for Vitamin D Testing and Supplementation in Adults (TOP: Toward Optimized Practice) (Canada, 2010)	Deze richtlijn bespreekt enkele volwassenen die niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven. • Lever- of nieraandoeningen • Osteomalacie, osteopenie of osteoporose • Malabsorptie syndromen • Hypo- of hypercalciëmie/ hyperfosfatemie • Hypo- of hyperparathyroidie • Medicatie: carbamazepine, fenytoïne en valproaat; colestyramine, colestipol en orlistat • Onverklaarde stijging van alkalische fosfatasen • Hoge inname van vitamine D (meer dan 2000 U/dag) gedurende langere periodes (meer dan 6 mdn) met symptomen van vitamine D toxiciteit (anorexia, gewichtsdaling, polyurie, hartritmestoornissen, verhoogde calciëmie waardoor hart-, bloedvaten- en nierbeschadiging) • Abnormale 1-alfa hydroxylase activiteit (vb. sarcoidose, tubulaire nierziekten) • Obesitas of gastric bypass	Zeer beperkt, enkel bij risicopatiënten en 4 maanden na start substitutie ter controle, om de verdere substitutiedosis te bepalen.	Toxisch: > 500 nmol/l	D.m.v. cholecalciferol. Wekelijkse of maandelijkse doseringen zijn ook veilig en meer geschikt voor sommige patiënten. 800 tot 2000 IU/dag of 7000 IU/week of 50.000 IU/maand. Maximumdosis: 4000 IU/dag, waarschijnlijk is de toxische dosis nog veel hoger.	++

Titel	Risicofactoren	Bloed-onderzoek	Referentie-waarden	Substitutie	AGREE
Vitamin D testing protocol (Clinical Practice Guidelines and Protocols in British Columbia, 2010)	Geen vermelding.	Bij nierfalen, minerale- of botziekten. Bij vermoeden toxiciteit: calciëmie test, indien deze verhoogd is: 25-OH vitamine D	Deficiëntie: < 25 nmol/l	D.m.v. cholecalciferol Zonblootstelling (Canada) • Ontoereikend gedurende de winter • Gedurende de zomer: 10 tot 15 minuten met armen en benen bloot/dag. Opgelet voor huidkanker. • Gedurende herfst, winter en lente: 800 tot 1000 IU/dag + calcium of 7000 IU/week of 30.000 IU/maand • Jaarlijkse dosering wordt afgeraden	+
Recommendations for the diagnosis and management of vitamin D deficiency in adults (University of Texas at Austin School of Nursing, Family Nurse Practitioner Program 2009)	• Chronische musculoskeletale pijn (incl. fibromyalgie) • Osteoporose • Rheumathoide artritis • Malabsorptie • Obesitas, metabolisch syndroom en type II diabetes • Cardiovasculaire aandoeningen • Chronische nierziekten en hyperparathyroidie • Ouderen en mensen met donkere huid • Chronisch gebruik van corticosteroiden • Persoonlijke of maatschappijgebonden voorgeschiedenis van onvoldoende zonlicht (vb. binnenhuis werken, aan huis gebonden zijn, op grote hoogte wonen, veel kledij dragen, donkere huid en zonnecrème gebruiken) en onvoldoende inname van vitamine D via dieet • Een lichamelijk onderzoek van vitale tekens, lengte en grootte, huidskleur en pijn aan beenderen (door de duim op het sternum of de anterieure tibia te drukken).	8 tot 12 weken na start substitutie. Eventueel bij aanwezigheid van een risicofactor	Deficiëntie: < 50 nmol/l Insufficiëntie: < 75 nmol/l	Vitamine D2 of D3 Voldoende zonlicht (Texas, USA) is gedefinieerd als 5 tot 30 minuten met armen en benen, afhankelijk van het uur, seizoen, hoogte en huidskleur, tussen 10 en 15u, 2 maal per week is vaak voldoende. Onderhoudstherapie: • 18 tot 50 jr met voldoende zonlichtexpositie: 200 IU/dag • 51 tot 70jr: 400 IU/dag met voldoende zonlichtexpositie • Zonder voldoende zonlichtexpositie: 800 tot 1000 IU/dag • Bejaarden (65+) en donkere huidskleur: 800 tot 1000 IU/dag Tekorten: Deficiëntie: • 50.000 IU vitamine D2 of D3/week gedurende 6 tot 8 weken en dan 800 tot 1000 IU vitamine D3 dagelijks. • Intramusculaire vitamine D3 met een dosis van 300.000 1 of 2 maal per jaar is ook een mogelijkheid. Insufficiëntie: • 800 tot 1000 IU vitamine D3 per dag, gedurende 3 maanden, maar veel personen zullen hogere dosissen nodig hebben. Toxiciteit: > 374 nmol/l. Een dagelijkse dosis van > 50.000 IU maakt dit waarschijnlijker. Vitamine D2: Voorzichtigheid is geboden betreffende vitamine D2 bij patiënten met: • Malabsorptie syndroom • Hyperphosphatemie • Nierstenen • Slechte nierfunctie • Cardiovasculaire aandoeningen Contra-indicatie van vitamine D2 bij: • Overgevoeligheid aan dit medicijn/klasse/component • Hypercalciëmie • Hypervitaminose D • Renale osteodystrofie • Malabsorptie syndroom • Hyperfosfatemie • Nierstenen • Slechte nierfunctie • Cardiovasculaire aandoeningen.	+

Titel	Risicofactoren	Bloed-onderzoek	Referentie-waarden	Substitutie	AGREE
Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline (Endocrine Society AHRQ (US), 2011)	• Onvoldoende zonlichtexposi-tie. • Zonnecrème factor 30 of meer reduceert de synthese van vitamine D met 95%. • Donkere huidskleur heeft 3 tot 5 keer meer zonlicht nodig. • Obesitas (BMI > 30) • Vetmalabsorp-tie • Na bariatrische heelkunde • Nefrotisch syndroom • Medicatie (o.a. anti-convulsiva, AIDS-remmers) • Chronische granuloma-vormende ziekten Lymfomen (sommige) • Primaire hyperparathyroï-die • Boven en onder de 33e breedtegraad is de synthese van vitamine D in de huid zeer laag of onbestaande gedurende een groot deel van de winter.	Bij individuen met risicofactoren voor vitamine D deficiëntie, niet bij de gehele populatie.	Deficiëntie: < 50nmol/l Insufficiëntie: 52,5 tot 72,5 nmol/l	D.m.v. D2 of D3 Om effectief aan een serumspiegel van 75 nmol/l te komen is een waarschijnlijk een hogere substitutie nodig, daarom worden steeds 2 cijfers vermeld. • 0 tot 1jr: 400 IU/dag, waarschijnlijk 1000 IU/dag nodig. • 1 tot 18 jr: 600 IU/dag, waarschijnlijk 1000 IU/dag nodig. • 19 tot 50 jr: 600 IU/dag, waarschijnlijk 1500 à 2000 IU/dag nodig. • 50 tot 70 jr: 600 IU/dag, waarschijnlijk 1500 à 2000 IU/dag nodig. • 70+ jr: 800 IU/dag, waarschijnlijk 1500 à 2000 IU/dag nodig. • 65+ jr voor fractuurpreventie: 800 IU/dag, waarschijnlijk 1500 à 2000 IU/dag nodig. Obese kinderen en volwassenen, volwassenen die anticonvulsiva, gucocorticoiden, antischimmel-, AIDS-medicatie nemen moeten minstens 2 of 3 * de dosis voor hun leeftijdscategorie nemen. Maximumdosis zonder medische opvolging: • 0 tot 6 maanden: 1000 IU/dag • 6 tot 12 maanden: 1500 IU/dag • 1 tot 3 jr: 2500 IU/dag • 4 tot 8 jr: 3000 IU/dag • 8+ jr: 4000 IU/dag Doch mogelijk zijn hogere doseringen nodig om aan een voldoende serumspiegel te komen, namelijk: • 2000 IU/dag voor kinderen van 0 tot 1 jaar. • 4000 IU/dag voor kinderen van 1 tot 18 jaar. • 10.000 IU/dag voor 19+ jarigen. Behandeling bij deficiëntie: • 1 tot 18 jr: 2000 IU/dag ofwel 50.000 IU/week gedurende minimum 6 weken, daarna onderhoudstherapie van 600 à 1000 IU/dag. • Vanaf 19 jr: 6000 IU/dag ofwel 50.000 IU/week gedurende minimum 8 weken, daarna onderhoudstherapie van 1500 à 2000 IU/dag. Obese patiënten, patiënten met malabsorptie syndromen of die medicatie nemen die het vitamine D metabolisme beïnvloeden, wordt 6000 à 10.000/dag aangeraden, gevolgd door een onderhoudstherapie van 3000 à 6000 IU/dag.	++

Titel	Risicofactoren	Bloed-onderzoek	Referentie-waarden	Substitutie	AGREE
Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants (Canadian Paediatric Society 2012)	• Huidskleur, kledij en zonnecrème • Obesitas • Leeftijd minder dan 1 jr (wegens vermijden direct zonlicht en gebruik zonnecrème) • Maternele vitamine D deficiëntie	Bij zwangeren die 2000 IU/dag vitamine D3 innemen, regelmatig 25-OH vitamine D3 en calcium controleren.	Deficiëntie: < 25 nmol/l Insufficiëntie: 25 tot 75 nmol/l Optimaal: 75 tot 225 nmol/l Potentiëel neveneffecten: > 225 nmol/l Toxisch: > 500 nmol/l	Vitamine D3 is effectiever dan vitamine D2 • 0 tot 1 jr: 400 IU/dag bij borstvoeding ofwel 4000 IU/dag aan de borstvoedende moeders, suggesties dat 800 IU/dag nodig is; bij flesvoeding: 400 IU/liter • 1 tot 18 jr: suggesties dat 100 IU/kg/dag nodig is • 19 tot 50 jr: 200 IU/dag • 51 tot 70 jr 400 IU/dag • 71+ jr: 600 IU/dag • 19+ jr: 800 tot 1000 IU/dag zou nodig kunnen zijn, in speciale omstandigheden 2000 tot 4000 IU/dag • Zwangeren: 2000 IU/dag Maximum dosis: 10.000 IU/dag. Zonlicht (Canada): minder dan 15 minuten per dag voor jonge kinderen.	+
Consensus Statement on Vitamin D and Sun Exposure in New Zealand, 2012	Deze richtlijn betreft geen zwangeren of jonge kinderen. • Geïnstutionaliseerde ouderen (service-flat, rusthuis of ziekenhuis) • Heupfractuur • Donkere huidskleur en bedekkende kledij. • Vermijding zonlicht (huidkanker of premaligne letsel of fotosensitieve medicatie. • Malabsorptie syndromen • Bedlegerigen of gangmoeilijkheden • Volledig borstgevoede kinderen van moeders met risicofactoren voor vitamine D deficiëntie	Onverklaarde hoge alkalische fosfatase of lage calcium of fosfaat levels Atypische osteoporose Onverklaarde botpijnen, ongewone breuken of andere letsels die metabole botziekten suggereren. Verwijzing bij metabole botziekten (andere dan vitamine D-deficiëntie)	Deficiëntie: < 25 nmol/l Insufficiëntie: 25 tot 50 nmol/l Te veel: > 125 nmol/l	Enkel bij risicogroepen Standaard 50.000 IU/maand Bij ernstige deficiëntie eventueel een aangepaste dosis. Niet bij hypercalciëmie, hypervitaminose D of renale osteodystrofie met hyperfosfatemie. Opgelet bij atherosclerose of hartfalen, hypersensiviteit aan vitamine D, nierfunctie beperkingen of sarcoidose.	+

Titel	Risicofactoren	Bloed-onderzoek	Referentie-waarden	Substitutie	AGREE
Nutrition in Pregnancy (Royal College of Obstetricians and Gynaecolo-gists, 2010)	• Zuid-Aziatische, Afrikaanse, Carraïbische of Midden Oostelijke familie achtergrond • Bedekkende kledij en/of binnen blijven • Dieet zonder vette vis, eieren, vlees of gesupplemen-teerde voedingsmidde-len • Zwanger • BMI > 30	Geen vermelding.	Geen vermelding.	Zwangeren: 400 IU/dag. Nog belangrijker bij risicofactoren.	-
Improving the nutrition of pregnant and breastfeeding mothers and children in low-income households (NICE, March 2008, update July 2011)	• Zuid-Aziatische, Afrikaanse, Carraïbische of Midden Oostelijke familie achtergrond • Obesitas • Beperkte huidoppervlakte ontvangt zonlicht.	Geen vermelding.	Geen vermelding.	Zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven: 400 IU/dag.	++

4.3. Vergelijken van de richtlijnen

Op basis van het AGREE-instrument[15] werd de ontwikkelingsmethode van de richtlijnen beoordeeld, om zo tot een kwaliteitsbeoordeling van de richtlijnen te komen. Op deze manier werd een selectie van vijf richtlijnen gemaakt, die sterk aanbevolen worden. Hiervan is er één, namelijk de NICE-richtlijn, die slechts zeer beperkte informatie over vitamine D geeft – ze is immers toegespitst op voeding bij specifieke doelgroepen en vitamine D komt maar zijdelings aan bod - en daarom buiten beschouwing gelaten wordt.

In onderstaande tabel worden de vier overblijvende richtlijnen onder elkaar gezet om ze zodoende goed te kunnen vergelijken.

Bij de ‘Guideline for Vitamin D Testing and Supplementation in Adults (TOP)’ werden de referentiewaarden en de Recommended Daily Allowance van de ‘Dietary Reference Intake’, verder naar gerefereerd als ‘DRI’[16] toegevoegd, aangezien de ‘Guideline for Vitamin D Testing and Supplementation in Adults’ hierop gebaseerd werd, maar zelf onvoldoende informatie geeft betreffende de referentiewaarden en de substitutie.

Tabel 2 Vergelijkende tabel aanbevolen richtlijnen.

Titel	Risicofactoren	Bloed-onderzoek	Referentie-waarden	Substitutie
Voedings-aanbevelingen voor België, Hoge Gezondheids-raad (Herziening 2009)	• 65+ jr • Zwangeren • Weinig zonlicht (rusthuis, bedekkende kledij) • Folia Pharmacotherapeuti-ca: Extra aandacht voor donkere huidskleur/weinig zonlicht (gesluierd-instelling)	Geen vermelding.	Optimaal: > 50 nmol/l Deficiëntie: < 30 nmol/l	Onder de vorm van cholecalciferol, bij ouderen eventueel in combinatie met calcium. *****Voedingssupplement: • Kinderen: 400 IU/dag • Tieners tot 18 jr: 400 à 600 IU/dag • Volwassenen: 400 IU/dag • Personen met osteoporose risico: 600 IU/dag • Zwanger of borstvoeding: 800 IU/dag *Geneesmiddelensuppletie Vooral bij zuigelingen en oudere personen; hiervoor wordt verwezen naar de Folia Pharmacotheurapeutica; Febr. 2007) Aanbevolen dosis: • Bejaarden in een instelling/ hoogbejaarden: 800 IU/dag (+ 0, 5 of 1 g calcium) • Kinderen die borstvoeding krijgen: 400 IU/dag • Zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven: 400 IU/dag • Alle kinderen tot 4 jr in de wintermaanden en oudere kinderen en adolescenten: geen evidentie volgens Folia, wel aangeraden volgens HGR. Maximale dosis: • 0 tot 10 jaar: 1000 IU/dag • 11+ jr: 2000 IU/dag
Evaluatie van de voedings-normen voor vitamine D, Gezondheids-raad (Nederland, sept. 2012)	• Leeftijd minder dan 4 jr of 70+ jr • Onvoldoende zonblootstelling (niet buitenshuis komen, lichaamsbeddeken-de kledij, zon mijden) • Donkere huidskleur	Geen vermelding.	Kinderen 0 tot 4 jr: minstens 30 nmol/l Volwassenen 70 + jr: minstens 50 nmol/l Vrouwen 4 tot 50 jr: 30 nmol/l Vrouwen 50 tot 70 jr: 50 nmol/l	Bij voorkeur met cholecalciferol. • Kinderen jonger dan 1jr: 400 IU/dag • Kinderen 1 tot 4 jr: 400 IU/dag voor de zekerheid, • Kinderen 1 tot 4 jr: 400 IU/dag bij donkere huid of onvoldoende zonlicht blootstelling • Vrouwen 4 tot 50 jr en mannen 4 tot 70 jr: 0 IU/dag • Vrouwen 4 tot 50 jr en mannen 4 tot 70 jr: 400 IU/dag bij donkere huid of onvoldoende zonlicht blootstelling • Zwangeren: 400 IU/dag voor de zekerheid • Zwangeren: 400 IU/dag bij donkere huid of onvoldoende zonlicht blootstelling • Vrouwen 50 tot 70 jr: 400 IU/dag voor de zekerheid • Vrouwen 50 tot 70 jr: 400 IU/dag bij donkere huid of onvoldoende zonlicht blootstelling • Volwassenen 70 + jr: 800 IU/dag Maximale dosis: • 0 tot 1 jr: 1000 IU/dag • 1 tot 10 jr: 2000 IU/dag • 10+ jr: 4000 IU/dag Zonblootstelling (Nederland): Enkel voor mensen die anders niet buiten komen: 15 minuten per dag tussen 11u en 15u, met hoofd en handen ontbloot.

Titel	Risicofactoren	Bloed-onderzoek	Referentie-waarden	Substitutie
Guideline for Vitamin D Testing and Supplementation in Adults (TOP: Toward Optimized Practice) (Canada, 2010)	Deze richtlijn bespreekt enkel volwassenen die niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven. • Lever- of nieraandoeningen • Osteomalacie, osteopenie of osteoporose • Malabsorptie syndromen • Hypo- of hypercalciëmie • Hyperfosfatemie • Hypo- of hyperparathyroïdie • Medicatie: carbamazepine, fenytoïne en valproaat; colestyramine, colestipol en orlistat • Onverklaarde stijging van alkalische fosfatasen • Hoge inname van vitamine D (meer dan 2000 IU/dag) gedurende langere periodes (> 6 maanden) met symptomen van vitamine D toxiciteit (anorexia,gewichtsdaling, polyurie, hartritmestoornissen, verhoogde calciëmie waardoor hart-, bloedvaten- en nierbeschadiging) • Abnormale 1-alfa hydroxylase activiteit (vb. sarcoidose, tubulaire nierziekten) • Obesitas of gastric bypass	Zeer beperkt, enkel bij risicopatiënten en 4 maanden na start substitutie ter controle, om de verdere substitutiedosis te bepalen.	Toxisch: > 500 nmol/l Gebaseerd op de DRI, met als referentiewaarden: Zuigelingen: 40 à 50 nmol/l Volwassenen: 50 nmol/l	D.m.v. cholecalciferol Wekelijkse of maandelijkse doseringen zijn ook veilig en meer geschikt voor sommige patiënten. 800 tot 2000 IU/dag of 7000 IU/week of 50.000 IU/maand Maximumdosis: 4000 IU/dag. Waarschijnlijk is de toxische dosis nog veel hoger. Recommended Daily Allowance volgens de DRI (enkel bij de zuigelingen betreft dit een Adequate Intake i.p.v. een Recommended Daily Allowance) • 0 tot 1 jr: 400 IU/dag • 1 tot 8 jr: 600 IU/dag • 9 tot 70 jr: 600 IU/dag • Zwangerschap en borstvoeding: 600 IU/dag • 70+ jr: 800 IU/dag Maximale dosis: • 0 tot 1 jr: 1000 IU/dag • 1 tot 3 jr: 2500 IU/dag • 3 tot 8 jr: 3000 IU/dag • 9+ jr: 4000 IU/dag

Titel	Risicofactoren	Bloed-onderzoek	Referentie-waarden	Substitutie
Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline (Endocrine Society AHRQ (US), 2011)	• Onvoldoende zonlichtexpositie. Zonnecrème factor 30 of meer reduceert de synthese van vitamine D met 95%. • Donkere huidskleur heeft 3 tot 5 keer meer zonlicht nodig. • Obesitas (BMI > 30) • Vetmalabsorptie • Na bariatrische heelkunde • Nefrotisch syndroom • Medicatie (o.a. anti-convulsiva, AIDS-remmers) • Chronische granuloma-vormende ziekten • Lymfomen (sommige) • Primaire hyperparathyroïdie • Boven en onder de 33e breedtegraad is de synthese van vitamine D in de huid zeer laag of onbestaande gedurende een groot deel van de winter.	Bij individuen met risicofacto-ren voor vitamine D deficiëntie, niet bij de gehele populatie.	Deficiëntie: minder dan 50nmol/l Insufficiëntie: 52,5 tot 72,5nmoll	D.m.v. D2 of D3 Om effectief aan een serumspiegel van 75 nmol/l te komen is een waarschijnlijk een hogere substitutie nodig, daarom worden steeds 2 cijfers vermeld. • 0 tot 1 jr: 400 IU/dag, waarschijnlijk 1000 IU/dag nodig. • 1 tot 18 jr: 600 IU/dag, waarschijnlijk 1000 IU/dag nodig. • 19 tot 50 jr:600 IU/dag, waarschijnlijk 1500 à 2000 IU/dag nodig. • 50 tot 70 jr:600 IU/dag, waarschijnlijk 1500 à 2000 IU/dag nodig. • 70+ jr: 800 IU/dag, waarschijnlijk 1500 à 2000 IU/dag nodig. • 65+ jr voor fractuurpreventie: 800 IU/dag, waarschijnlijk 1500 à 2000 IU/dag nodig. Obese kinderen en volwassenen, volwassenen die anticonvulsiva, gucocorticoiden, antischimmel, AIDS-medicatie nemen moeten minstens 2 of 3 * de dosis voor hun leeftijdscategorie nemen. Maximumdosis zonder medische opvolging: • 0 tot 6 maanden: 1000 IU/dag • 6 tot 12 maanden: 1500 IU/dag • 1 tot 3 jr: 2500 IU/dag • 4 tot 8 jr:3000 IU/dag • 8+ jr: 4000 IU/dag Doch mogelijk zijn hogere doseringen nodig om aan een voldoende serumspiegel te komen, namelijk: • 2000 IU/dag voor kinderen van 0 tot 1 jaar. • 4000 IU/dag voor kinderen van 1 tot 18 jaar. • 10.000 IU/dag voor 19+ jarigen. Behandeling bij deficiëntie: • 1 tot 18 jr: 2000 IU/dag ofwel 50.000 IU/week gedurende minimum 6 weken, daarna onderhoudstherapie van 600 à 1000 IU/dag. • Vanaf 19 jr: 6000 IU/dag ofwel 50.000 IU/week gedurende minimum 8 weken, daarna onderhoudstherapie van 1500 à 2000 IU/dag. Obese patiënten, patiënten met malabsorptie syndromen of die medicatie nemen die het vitamine D metabolisme beïnvloeden, wordt 6000 à 10.000/dag aangeraden, gevolgd door een onderhoudstherapie van 3000 à 6000 IU/dag.

4.3.1. Risicofactoren en bloedonderzoek

Er bestaat consensus tussen de verschillende geselecteerde richtlijnen dat enkel bij risico-patiënten een bloedonderzoek dient te gebeuren. Wanneer deficiëntie wordt vastgesteld en substitutie opgestart, wordt na 3 of 4 maanden opnieuw de 25-OH vitamine D waarde gecontroleerd.

De risicogroepen die uit de geselecteerde richtlijnen naar voor komen zijn:

- Leeftijd en geslacht: vrouwen > 50 jr en mannen >65 jr; kinderen <4 jr.
- Obesitas (BMI>30), of gastric bypass.
- Zwangerschap.
- Gebrek aan zonlicht (zonlicht vermijden, zonnecrème factor 30, huidkanker, bedekkende kledij, onder (Zuidelijk halfrond) of boven (Noordelijk halfrond) de 33^{e} breedtegraad).
- Donkere huidskleur.
- Dieet (met bijzondere aandacht voor veganisme).
- Ziekten (systeemziekten zoals rheuma, sarcoidose en malabsorptie; leveraandoeningen; nieraandoeningen; osteomalacie, osteopenie of osteoporose; hypo- of hypercalciëmie; hyperfosfatemie; hypo- of hyperparathyroïdie).
- Mobiliteit (met name bedlegerigheid, opname in rust- of ziekenhuis).
- Medicatie (met bijzondere aandacht voor anti-epileptica zoals carbamazepine, fenytoïne en valproaat; cholesterolremmers voornamelijk colestyramine en colestipol; AIDS-remmers; orlistat en hoge dosissen vitamine D met klachten van vitamine D toxiciteit (anorexia, gewichtsdaling, polyurie, hartritmestoornissen en verhoogde calciëmie waardoor hart-, bloedvaten- en nierbeschadiging).
- Onverklaard gestegen alkalische fosfatasen.

Echter, jonge en hoge leeftijd worden enkel in de Belgische en Nederlandse richtlijnen vermeld als risicofactor. Gezien in deze twee documenten niets over bloedonderzoeken gezegd wordt, is het ook overbodig om in deze gevallen een bloedonderzoek te doen.

Ook zwangeren worden enkel in de Belgische en in de richtlijn van de 'Endocrine Society' vermeld. Ook hier lijkt een bloedonderzoek dus niet aan te raden.

Uiteraard is het in deze leeftijdsgroepen en bij zwangeren wel van belang om bijzondere aandacht voor het correct gebruik van de substitutie te hebben.

Tot slot valt bij de categorie 'Zonlicht' op dat slechts één enkele van de geselecteerde richtlijnen onder (Noordelijk halfrond) of boven (Zuidelijk halfrond) de 33^{e} breedtegraad wonen tot de risicofactoren rekent. Aangezien België boven de 33^{e} breedtegraad ligt (circa rond de 50^{e}) zou het betekenen dat alle Belgen bloedonderzoeken nodig hebben. Het is weerom de 'Endocrine Society' die deze risicofactor vermeldt. Ook hier lijkt het dus niet aangewezen deze risicofactor te weerhouden.

Zo kan tot onderstaande tabel van risicofactoren gekomen worden:

Tabel 3 Risicofactoren volgens de aanbevolen richtlijnen.

Obesitas	• BMI > 30 • Gastric bypass
Gebrek aan zonlicht	• Zonlicht vermijden • Zonnecrème factor 30 • Huidkanker • Bedekkende kledij
Huidskleur	Donker
Dieet	Veganisme
Ziekten	• Systeemziekten zoals rheuma, sarcoidose en malabsorptie • Lever-aandoeningen • Nier-aandoeningen • Osteomalacie, osteopenie of osteoporose • Hypo- of hypercalciëmie • Hyperfos-fatemie • Hypo- of hyperpara-
Mobiliteit	• Bedlegerigheid • Opname in rust- of ziekenhuis
Medicatie	• Anti-epileptica zoals carbamazepine, fenytoïne en valproaat • Cholesterolremmers voornamelijk Colestyramine en colestipol • AIDS-remmers • Orlistat • Hoge dosissen vitamine D met klachten van vitamine D toxiciteit
Alkalische fosfatasen	Onverklaard gestegen

4.3.2. Referentiewaarden

Wat meteen opvalt betreffende de referentiewaarden in ‘Tabel richtlijnen’ is dat de verschillende referentiewaarden ver uiteen liggen, namelijk van 30 tot 75 nmol/l. Bij verder onderzoek naar de bron van deze referentiewaarden zijn enkele interessante vaststellingen te doen.

De Evaluatie van de Voedingsnormen voor Vitamine D werd (in 2012) gemaakt door de Gezondheidsraad in Nederland. Dit is een evidence based onderzoek, specifiek op vitamine D toegespitst.

De TOP-richtlijnen zijn gebaseerd op een (1115 pagina’s tellend) evidence based onderzoek, de ‘Dietary Reference Intake for Calcium and Vitamin D’, gemaakt door de Institute of Medicine of the National Academies in 2011. Dit instituut is gelijkaardig aan de

Hoge Gezondheidsraad in België – of de Gezondheidsraad in Nederland - en dient als wetenschappelijk advies orgaan voor de overheid van de VS. Dit document werd gemaakt in het kader van een samenwerkingverband tussen de VS en Canada. Vitamine D wordt hierin uitgebreid besproken volgens de criteria van EBM, deels samen met calcium, maar wordt ook uitvoerig besproken onafhankelijk van calcium.

Beide documenten zijn wat de referentiewaarden betreft grotendeels gelijklopend en grondig onderbouwd.

In het document, 'Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline' worden de referentiewaarden vastgesteld op basis van de 'DRI' en op basis van Holick *et al.*[17]. De 'DRI' werden hoger reeds besproken en hanteert een referentiewaarde van 50 nmol/l. Dus de hogere referentiewaarde van 75 nmol/l komt van het andere document. Holick *et al*. blijkt voor deze referentiewaarde te opteren op basis van hun eigen onderzoek en op basis van Chapuy *et al.*[18]). Chapuy *et al.* is gebaseerd op een plateau in PTH waarden, doch dit is iets wat door de 'DRI' veel grondiger onderzocht werd. Daar werden namelijk in het onderzoek 13 verschillende studies weerhouden m.b.t. de PTH waarde. Deze bleken verschillende plateauwaarden op te leveren, gaande van 30 over 50, 75 en 88 tot 100-125 en zelfs 1 studie die geen plateau waarde opleverde. Daarenboven wordt ook aangehaald dat de PTH waarden een grote inter-persoonlijke variatie kennen op 1 welbepaalde 25-OHvitamine D waarde. Als besluit kan dus gesteld worden dat de basis waarop in de 'Endocrine Society clinical practice guideline de referentiewaarde van 75 nmol/l gekozen wordt, minder evidence based is dan de andere richtlijnen.

Tot slot valt nog te vermelden de 'DRI' ook in detail, met referenties en grondige evidence based afweging, aangeeft hoe de onderwerpen die mee genomen worden in de bepaling van de referentiewaarden geselecteerd werden, terwijl in de 'Endocrine Society clinical practice guideline' wel een opsomming van onderwerpen die de referentiewaarden mee bepalen gegeven wordt, maar hier geen onderbouwing voor gegeven wordt.

Om deze redenen wordt hier geopteerd voor een referentiewaarde van 50 nmol/l (ofwel 20 ng/ml), gezien de evidentie hiervoor ruimschoots groter is dan voor andere waarden. Dit is ook de waarde die in de 'Voedingsaanbevelingen voor België' wordt aangeraden, wat in onze Belgische context uiteraard een pluspunt is.

4.3.3. Substitutie

Bijna alle geselecteerde richtlijnen raden vitamine D3 aan boven vitamine D2, verder wordt dus van substitutie met vitamine D3 uitgegaan.

De adviezen van de 'Endocrine Society clinical practice guideline' wordt hier niet weerhouden, gezien zij naar een 25-OHvitamine D waarde van 72,5 nmol/l gestreefd i.p.v. slechts 50 nmol/l, wat uiteraard andere adviezen oplevert.

0-1 jaar:

Over deze leeftijdscategorie bestaat er consensus tussen de verschillende richtlijnen, namelijk 400 IU/dag.

Bij de Nederlandse richtlijnen staat expliciet vermeld dat dit onafhankelijk van de hoeveelheid kunstmelk is, in België wordt echter de kunstmelk voldoende gesupplementeerd zodat hierbij geen supplement vitamine D meer nodig is, maar enkel bij de borstgevoede zuigelingen.

1-4 jaar:
Hier zijn de richtlijnen meer verdeeld, namelijk 400 IU/dag in België en Nederland, in de 'DRI' 600 IU/dag. Gezien de 'DRI' veel meer onderbouwd is, kan daarvoor geopteerd worden. Doch, gezien onze Belgische context is de 400 IU/dag zeker ook een optie.

4-10jr:
Idem 1-4jr wat betreft België en de DRI, volgens de Nederlandse richtlijnen geen substitutie. Hier wordt dus voor 400 à 600 IU/dag geopteerd.

10-18jr:
België: 400 à 600 IU/dag voedingssupplement, geen geneesmiddelensuppletie.

Nederland: geen, tenzij donkere huid of onvoldoende zonlichtblootstelling

DRI: 600 IU/dag.

Gezien de Belgische context en de grondige wetenschappelijke onderbouwing van de DRI lijkt 600 IU/dag de correcte dosis.

18-50jr:
België: 400 IU/dag voedingssupplement, geen geneesmiddelensuppletie.

Nederland: geen

DRI: 600 IU/dag

Zeer uiteenlopende resultaten. De 'DRI' zijn het best onderbouwd, dus iets meer argumenten voor 600 IU/dag.

Doch, gezien onze Belgische context is de 400 IU/dag zeker ook een optie.

Zwangerschap en borstvoeding:
België: 800 IU/dag voedingssupplement, geneesmiddelensuppletie slechts 400 IU/dag.

Nederland: 400 IU/dag

DRI: 600 IU/dag

Uiteenlopende resultaten. De Nederlandse richtlijnen en de 'DRI' zijn het best onderbouwd, dus iets meer argumenten voor 600 IU/dag.

Doch, gezien onze Belgische context is de 400 IU/dag zeker ook een optie.

50-70 jr:
België: 400 IU/dag voedingssupplement, geen geneesmiddelensuppletie, wel 600 IU/dag bij osteoporose risico.

Nederland: 400 IU/dag

DRI: 600 IU/dag

Uiteenlopende resultaten. De Nederlandse richtlijnen en de 'DRI'zijn het best onderbouwd, dus iets meer argumenten voor 600 IU/dag.

Doch, gezien onze Belgische context is de 400 IU/dag zeker ook een optie.

70+ jaar:
België: 800 IU/dag geneesmiddelensuppletie.

Nederland: 800 IU/dag

DRI: 800 IU/dag

Hier is er eensgezindheid, namelijk 800 IU/dag.

Hieronder wordt dit alles samengevat in een tabel:

Tabel 4 Substitutie volgens aanbevolen richtlijnen.

0-1 jaar	400 IU/dag	Bij borstvoeding, niet bij flesvoeding.
1-4 jaar	400 tot 600 IU/dag	Zeker in de winter
4-10 jaar	400 tot 600 IU/dag	Ev. voedingssupplement i.p.v. medicatie
10-18 jaar	400 tot 600 IU/dag	Ev. voedingssupplement i.p.v. medicatie
18-50 jaar	400 tot 600 IU/dag	Ev. voedingssupplement i.p.v. medicatie
50-70 jaar	400 tot 600 IU/dag	
Zwangerschap en borstvoeding	400 tot 600 IU/dag	
70+ jaar	800 IU/dag	

5. Huidig handelen in deze praktijk

5.1. Onderzoek

5.1.1. Algemeen

In het praktijkonderzoek werd bij 50 patiënten bij wie in het verleden een bloedonderzoek met bepaling van vitamine D plaats vond, retrospectief nagegaan welke risicofactoren voor hypovitaminose D zij hadden. Bij het Comité voor Medische Ethiek van de Universiteit Antwerpen werd toestemming bekomen om dit onderzoek uit te voeren bij meerderjarige patiënten die om willekeurige redenen consulteerden.

Om tot een bepaling van deze risicofactoren te komen werden alle risicofactoren die vernoemd werden in de onderzochte richtlijnen weerhouden. Zo werd 'Tabel 3: Risicofactoren volgens aanbevolen richtlijnen' integraal overgenomen en nog uitgebreid met de volgende items:

- Leeftijd en geslacht: vrouwen > 50 jr en mannen > 65 jaar; kinderen < 4 jr.
- Zwangerschap en borstvoeding.
- Bij 'Gebrek aan zonlicht' werd 'beroep binnenskamers' toegevoegd. De vermelding betreffende 'Onder (Zuidelijk halfrond) of boven (Noordelijk halfrond) de 33^{e} breedtegraad' werd niet toegevoegd, aangezien dit alle Belgen betreft en ook 'Zonnecrème factor 30' werd niet weerhouden, aangezien hier geen registratie over is in de medische dossiers.
- Bij 'Huidskleur' werd 'afkomst (Zuid-Aziatische, Afrikaanse, Carraïbische of Midden Oostelijke)' toegevoegd. 'Immigranten' werd niet toegevoegd, gezien de overlap met de andere items.
- Bij 'Dieet' werd 'alcohol misbruik' toegevoegd. 'Onvoldoende inname van vitamine D via dieet' werd niet weerhouden, aangezien hierover geen registratie is in de medische dossiers.
- Bij 'Ziekten' werden 'multipele sclerose' 'carcinomata', 'diabetes mellitus type 2' 'ouderen met een voorgeschiedenis van vallen of van non-traumatische fracturen', 'fibromyalgie', 'cardiovasculaire aandoeningen', 'pijn aan de beenderen' en 'heupfractuur' toegevoegd.
- Bij 'Medicatie' werd 'chronisch gebruik van corticosteroïden' toegevoegd.
- 'Maternele vitamine D deficiëntie' werd niet weerhouden, gezien het onderzoek enkel volwassenen betrof.

5.1.2. Bespreking onderzoek risicofactoren

Het totaal aantal patiënten is 50 en dit betreft allemaal volwassenen, aangezien kinderen niet geïncludeerd werden in het onderzoek.
Hiervan zijn er 36 vrouwelijke en 14 mannelijke deelnemers.
Wat betreft de leeftijd zijn 29 patiënten tussen 18 en 50 jaar oud, 19 patiënten tussen 50 en 70 jaar oud en 2 patiënten ouder dan 70 jaar. De gemiddelde leeftijd is 46 jaar.

Er zijn 11 vrouwen van > 50 jaar en 2 mannen van > 65 jaar.

Van deze 11 vrouwen zijn er 7 die ook een andere risicofactoren (ziekte en/of donkere huidskleur en/of melanoom en/of obesitas) hebben.
Van deze 2 mannen is er 1 die ook een andere risicofactor heeft.

Wanneer enkel de risicofactoren uit ‘Tabel 3: Risicofactoren volgens de aanbevolen richtlijnen’ weerhouden worden, zijn er slechts 10 bloedonderzoeken bij welke sprake is van een risicofactor. De risicofactoren ‘ veganisme’ en ‘onverklaard gestegen alkalische fosfatasen’ komen bij dezelfde patiënte voor, dus blijven er slechts 9 van de 50 patiënten over waarbij een bloedonderzoek gerechtvaardigd is (zie figuur 1).

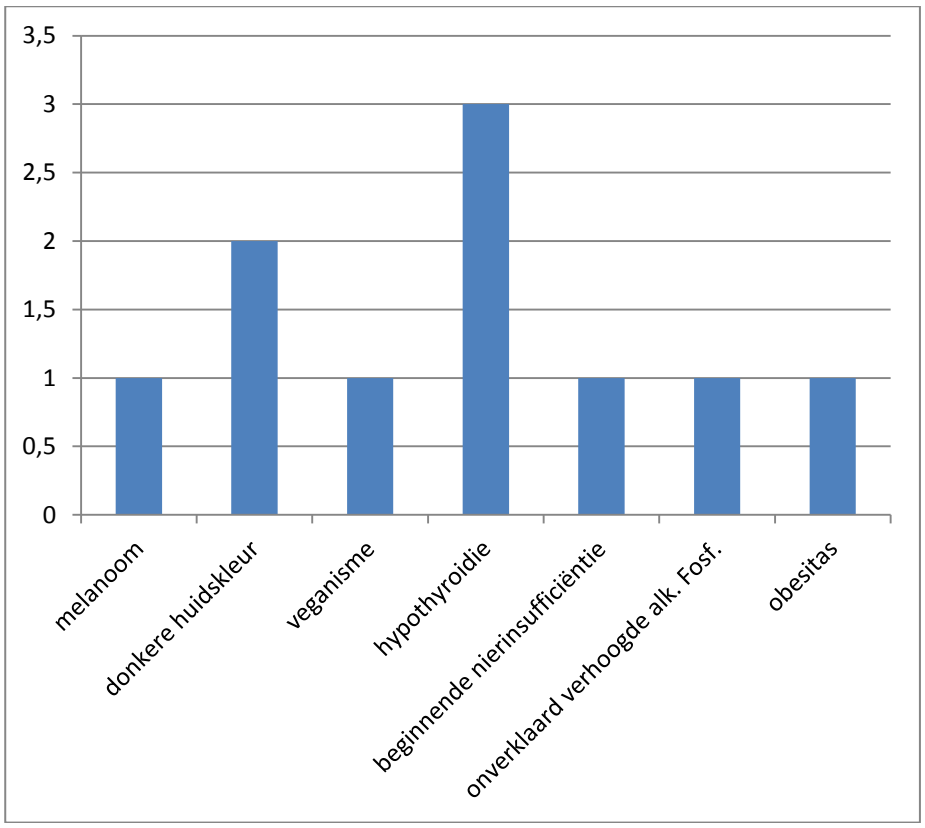
Voor het verdere overzicht van de risicofactoren, zie tabel hieronder.

Tabel 5 Bespreking risicofactoren in het huidig handelen

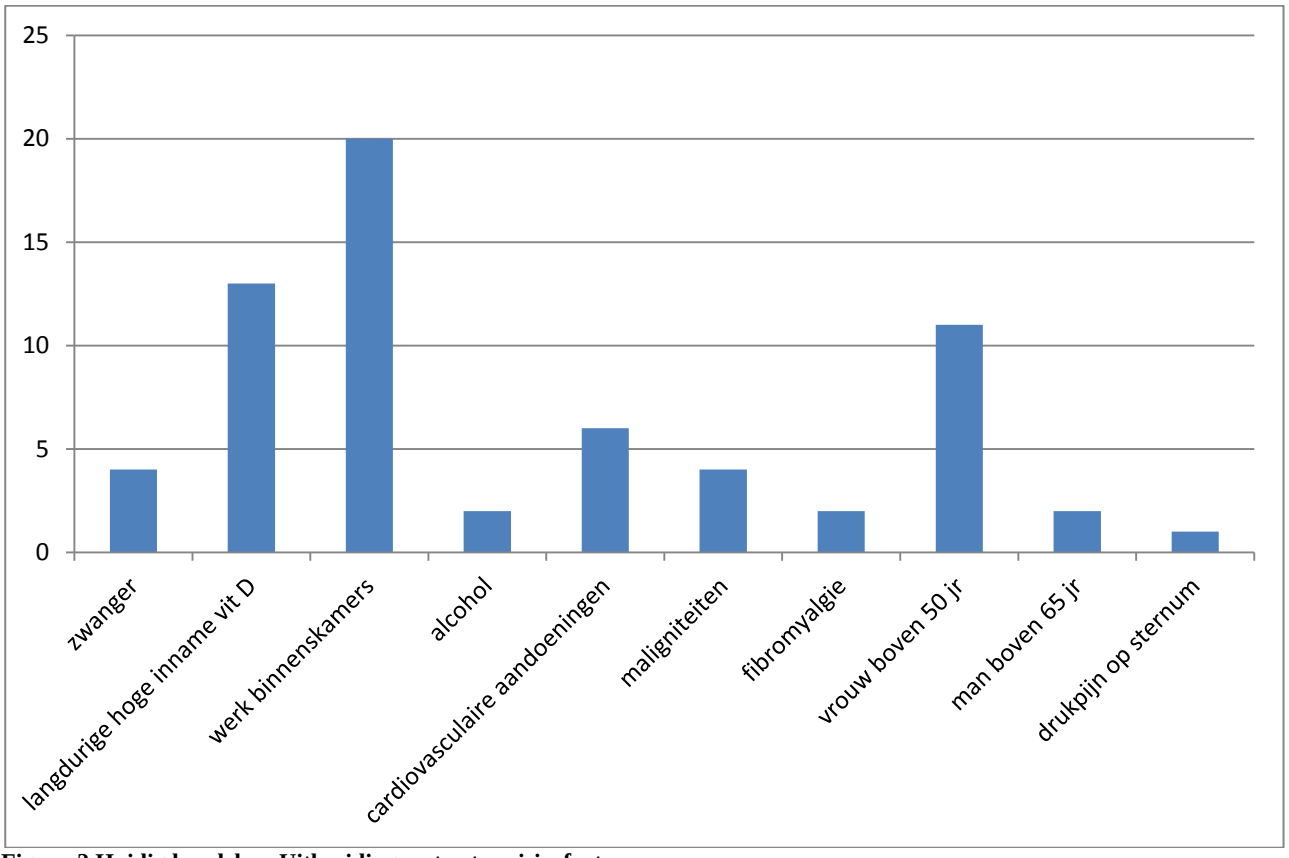
Leeftijd	**Geslacht**	**Obesitas**	**Zwanger**	**Zonlicht**	**Huidskleur**
• > 70 jr: 2 patiënten. • 51-70jr: 19 patiënten. • 18-50jr: 29 patiënten.	• V: 36 • M:14	• Overgewicht: 9 patiënten • Waarvan BMI >30: 1 • 7 patiënten zonder gewichts-registratie	4	• Melanoom: 1 • Werk binnenskamers: 20 De registratie van de binnenskamers werkenden is onvolledig in onze dossiers.	• Donkere huidskleur: 2 patiënten • Bedekkende kledij: geen

Dieet	**Ziekten**	**Medicatie**	**Alkalische fosfatase**
• Veganisme: 1 patiënte. • Alcohol overconsumptie: 2 patiënten.	• Cardiovasculaire aandoeningen: 6 • Hypothyroïdie: 3 • Beginnende nierinsufficiëntie:1 • Maligniteiten: 4 • Fibromyalgie: 2 • (Druk)pijn op het sternum, proximaal: 1 patiënt.	• Langdurige inname van >60,000 IU per maand: 13 • Andere relevante medicatie: geen	Onverklaard verhoogd alkalisch fosfatase: 1 Op dat moment had deze patiënt(e) een 25-OH vitamine D van 22 nmol/l, dat later weer genormali-seerd was (na substitutie met vitamine D)

Aangezien er geen enkele bedlegerige of opgenomen patiënt(e) mee deed aan het onderzoek, wordt deze kolom hier niet weergegeven.
Opmerking: Er zijn inderdaad 13 patiënten met een langdurige inname van 60.000 IU/maand per maand. Echter, deze patiënten hadden geen klachten van vitamine D toxiciteit. De klachten van vitamine D toxiciteit bij deze hoge dosissen waren een voorwaarde om een bloedonderzoek te verantwoorden bij deze categorie. Daarom wordt deze categorie hieronder dan ook niet vermeld bij ‘Figuur 1: Risicofactoren volgens de aanbevolen richtlijnen’, maar wel bij ‘Figuur 2: Uitbreiding met extra risicofactoren’.



Figuur 1 Huidig handelen: Risicofactoren volgens de aanbevolen richtlijnen



Figuur 2 Huidig handelen: Uitbreiding met extra risicofactoren

Voor het volledige overzicht van het onderzoek betreffende de risicofactoren, zie bijlage: tabel risicofactoren.

5.1.3. Bloedonderzoek

(In-)sufficiëntie:

Ernstige deficiëntie (25-OH vitamine D <30 nmol/l): 7 serumwaarden of 4%

Matige deficiëntie (25-OH vitamine D van 30 tot 50 nmol/l): 33 serumwaarden of 20%

Sufficiëntie (25-OH vitamine D >50 nmol/l): 122 serumwaarden of 75%; 51-74 nmol/l bij 60 serumwaarden of 37%.

25-OH vitamine D > 74 nmol/l: 62 serumwaarden of 38%

Hieruit blijkt dat 24% van de patiënten deficiënt is, en bij een referentiewaarde van 75 nmol/l zelfs 62% van de patiënten deficiënt is.

De gemiddelde 25-OH Vitamine D waarde is 70, doch hiervoor wordt wel bij veel patiënten gesubstitueerd.

Aantal per patiënt:

Gemiddeld gebeurden er 3.24 bloedonderzoeken per patiënt, over een periode van 7 jaar.

Het maximum aantal bloedonderzoeken per patiënt was 10, het minimum uiteraard 1 omdat enkel door patiënten bij wie een bloedonderzoek gebeurde, deelgenomen werd aan het onderzoek. De patiënte bij wie er 10 bepalingen gebeurde, was een patiënte met mammacarcinoom, beginnende nierinsufficiëntie en witte jashypertensie. Zij kreeg deze 10 bloedonderzoeken in de loop van 6 jaar tijd, dus dat is gemiddeld 1.66 bloedonderzoeken per jaar.

Verdeling over de jaren:

2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1	10	17	20	22	33	50	9

Er lijkt een stijging van het aantal bloedonderzoeken i.v.m. met vitamine D te zijn over de laatste jaren, vooral 2012. Wat de oorzaak van deze stijging is, valt moeilijk te zeggen. Dit kan deels te verklaren zijn doordat de deelnemende patiënten tussen 4/10/2012 en 13/02/2013 consulteerden en dus relatief recent in de praktijk waren. Een huisartsenpopulatie verandert over het algemeen niet veel, maar hier gaat het om een huisartsenpraktijk waar van 2007 tot en met 2010 een huisarts in opleiding werkzaam was en van 2010 tot en met 2013 een andere huisarts in opleiding. Daarenboven heeft de vorige huisarts in opleiding zich dicht bij deze praktijk gevestigd, wat wel een iets groter patiëntenverloop geeft, waardoor er natuurlijk minder oudere resultaten zijn, gezien de deelnemende patiënten uit de huidig consulterende patiënten werden gerekruteerd.

5.1.4. Substitutie

Het eerste dat hier opgemerkt dient te worden is dat de registratie hiervan bijzonder moeilijk is. Patiënten weten namelijk dat zij vitamine D zonder voorschrift kunnen verkrijgen, waardoor de registratie in de dossier niet volledig is. Hierdoor kunnen patiënten

ook zonder dat een arts op de hoogte is de dosis aanpassen.

Een tweede opmerking betreft de effectieve inname van supplementen. Veel patiënten geven in de praktijk te kennen dat ze enkele dosissen zijn vergeten innemen, of zelfs al verschillende maanden niets meer hebben ingenomen.

Bovengenoemde redenen bemoeilijken uiteraard zeer sterk het onderzoek. Toch zijn er enkele conclusies te trekken uit de resultaten, zie verder.

Ook dient nog vermeld te worden dat substitutie meestal gebeurt door middel van D-Cure ampulles, deze bevatten 25.000 IU vitamine D3 en dat de meting gebeurt in ng/ml. Voor de duidelijkheid werden in deze waarden ook omgerekend naar nmol/l. Echter, bij 'inname vitamine D' worden soms de cijfers vermeld op basis waarvan de substitutie gebeurt. Deze zijn uiteraard in ng/ml, hoewel dit daar niet vermeld wordt en zijn dan ook in de desbetreffende kolom terug te vinden.

Daarbij werd om het vergelijken van de verschillende substitutiedosissen mogelijk te maken, de substitutiedosis omgerekend in IU per maand. In de praktijk werd de maandelijkse dosis onder vorm van ampullen van 25.000 IU gelijkmatig verdeeld over 1 maand.

Ook wordt soms met D-Cure druppels gesubstitueerd, dit is een dosis van 400 IU voor 5 druppels. Ten slotte wordt bij 3 patiënten ook gesubstitueerd met Bonusan vitamine D druppels, dit is aan een dosis van 300 IU per druppel.

Tijdens het schrijven van deze thesis heb ik in de literatuur, namelijk een recente Masterthesis[19], ook terug gevonden dat vitamine D magistraal voorgeschreven kan worden, wat een lagere kostprijs geeft voor de patiënt.

Tot slot valt ook aan te stippen dat in de tabel een zogenaamde ‘oplaaddosis’ en een onderhoudsdosis vermeld wordt. Er werd gekozen voor het woord ‘oplaaddosis’ omdat er discussie is over de referentiewaarden voor deficiëntie en er dus moeilijk over ‘dosis bij deficiëntie’ gesproken kon worden.

De volledige tabel met de resultaten, is terug te vinden in de bijlagen: tabel ‘Therapie vitamine D’, met een aanvulling met detailinformatie.

Bespreking:

Bij 13 van de 50 patiënten gebeurt een langdurige substitutie van >60,000 IU per maand. Echter, dit is zonder dat deze patiënten klachten hebben van vitamine D toxiciteit.

De gemiddelde oplaaddosis waarmee gesubstitueerd wordt is 173.806 IU per maand en de gemiddelde onderhoudsdosis is 58.061 IU per maand.

Er zijn 62 resultaten van referentiewaarden > 74 nmol/l, hiervan zijn er substitutiegegevens terug te vinden bij 27. Bij 26 hiervan wordt een onderhoudsdosis gegeven, bij 1 een onderhouds- en een oplaaddosis en bij 1 enkel een oplaaddosis. Van de 35 resultaten waar geen substitutiegegeven terug te vinden zijn is het zeer waarschijnlijk dat zij dezelfde dosis die zij reeds innamen verder ingenomen hebben, echter, zoals hierboven reeds vermeld is, is hier geen duidelijke registratie van.

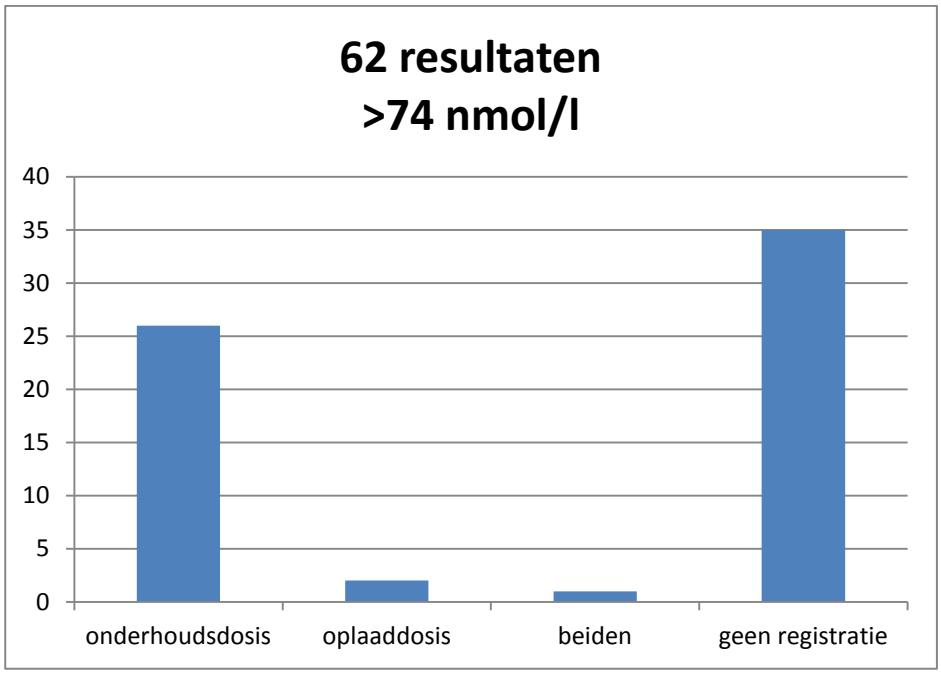
Bij de 60 resultaten met referentiewaarden van 51-74 nmol/ml, zijn substitutiegegevens terug te vinden bij 37 resultaten. Van deze 37 zijn er 13 die zowel een onderhoudsdosis als een oplaaddosis krijgen en 23 die enkel een onderhoudsdosis krijgen. Ook is er 1 resultaat waar enkel een oplaaddosis gegeven wordt, maar geen onderhoudsdosis. Dit laatste lijkt eigenaardig, waarschijnlijk is de registratie onvolledig. Van de 23 resultaten waar geen substitutiegegeven terug te vinden zijn is het zeer waarschijnlijk dat zij dezelfde

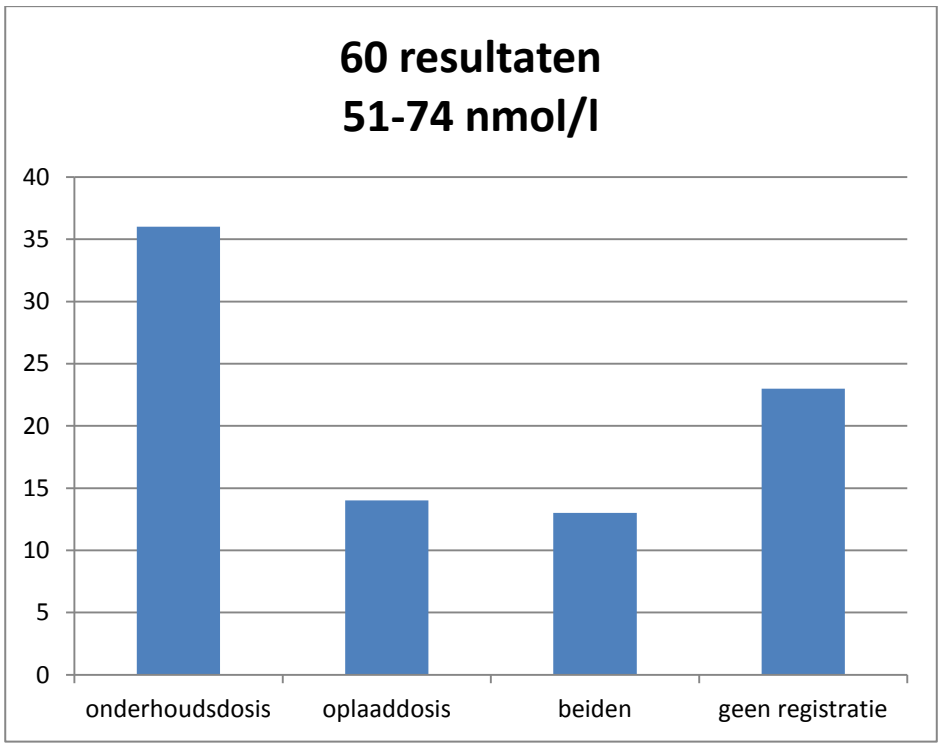
onderhoudsdosis die zij reeds innamen verder ingenomen hebben, echter, zoals hierboven reeds vermeld is hier geen duidelijke registratie van.

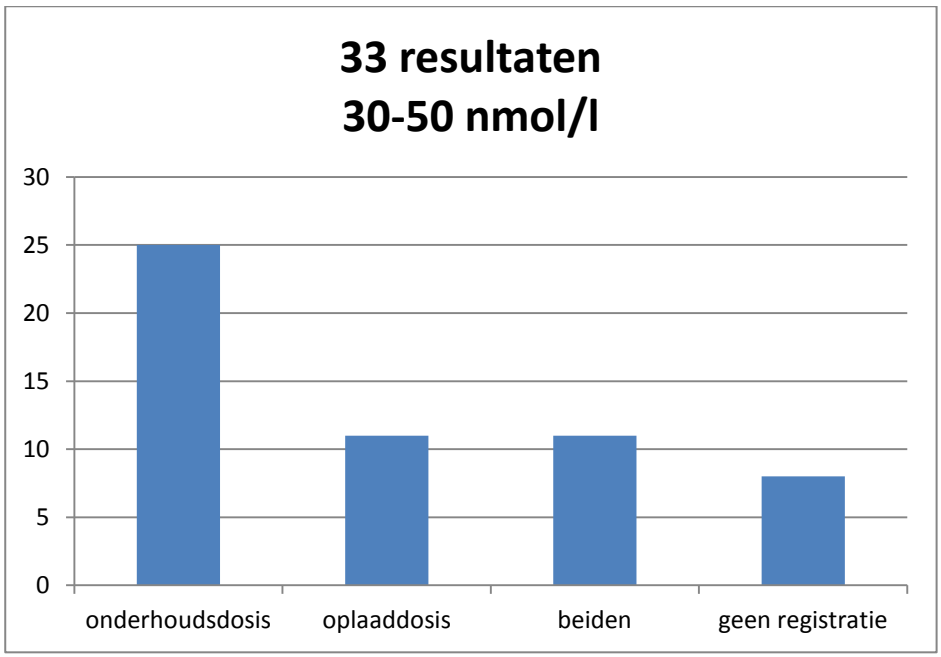
Bij de 33 resultaten tussen 30 en 50 nmol/l zijn er 25 waar substitutiegegevens bij bekend zijn. Hiervan krijgen er 14 enkel een onderhoudsdosis en 11 zowel een oplaad- als een onderhoudsdosis. Bij 8 zijn geen substitutiegegevens terug te vinden.

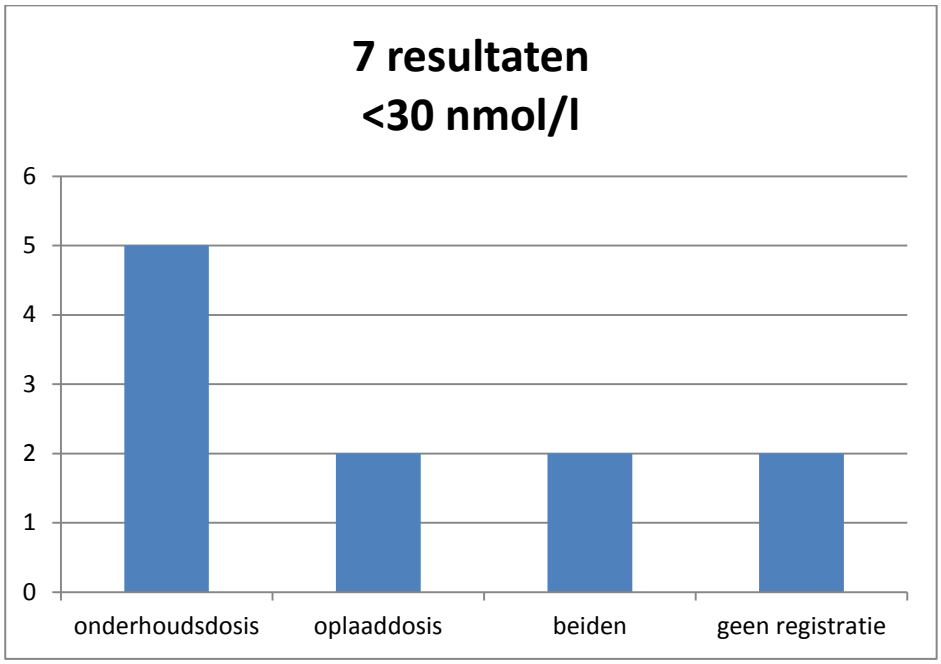
Tot slot bij de 7 resultaten onder de 30 nmol/l zijn er 5 die een onderhoudsdosis krijgen, 2 hiervan krijgen ook eerst een oplaaddosis. Bij de andere 2 zijn geen substitutiegegevens terug te vinden.

Figuur 3 Resultaten 25-OH vitamine D









5.1.5. Besluit

Uit deze kleine steekproef blijkt dat op een zeer individueel niveau gesubstitueerd wordt, op basis van de bepalingen van 25-OH vitamine D.

Bij 2 patiënten wordt substitutie opgestart zonder dat een 25-OH vitamine D waarde gekend is.

Enkele kankerpatiënten blijken substitutie te krijgen tot een hoog niveau, namelijk tot >100 nmol/l.

Ook bij patiënten zonder pathologie wordt er zeer individueel op basis van de vitamine D bepalingen gesubstitueerd, hier lijkt het wel tot een lager niveau te zijn, namelijk ongeveer tot boven 74 nmol/liter.

Ook valt op te merken dat eenmaal de substitutie opgestart is en een waarde boven de 74 nmol/l bereikt werd, vaak een onderhoudsdosis wordt verder gegeven. Dit betreft uiteraard een lagere dosis dan de oplaaddosis.

Bij navraag blijkt 1 van de artsen te substitueren tot een referentiewaarde van 100 nmol/l en de andere tot een referentiewaarde van 75 nmol/l, onafhankelijk van de risicofactoren.

De gemiddelde oplaaddosis is 173.806 IU per maand en de gemiddelde onderhoudsdosis is 58.061IU per maand. Omgerekend zijn dit dosissen van respectievelijk 5.793 IU en 1.935 IU/dag, wat in vergelijking met de onderzochte richtlijnen zeer hoge dosissen zijn. Uiteraard worden deze dosissen niet blind gegeven, maar op geleide van de 25-OH vitamine D waarden, wat bij de richtlijnen natuurlijk niet het geval is, aangezien daar een restrictief beleid wordt gevoerd wat betreft de bloedonderzoeken.

6. Vergelijken van het huidig handelen met de literatuur

Als vertrekpunt is de te bereiken referentiewaarde zeer relevant, gezien dit uiteraard implicaties heeft op de substitutie en eventueel ook op de bloedonderzoeken.

In het huidig handelen is de referentiewaarde minimum 75 tot 100 nmol/l, wat duidelijk hoger is dan de 50 nmol/l uit de literatuurstudie.

6.1. Argumenten voor de referentiewaarde

6.1.1. Kanker

Het eerste en belangrijkste argument hiervoor is de veronderstelling dat minder kankers (alle soorten, uitgezonderd huidkankers) voorkomen bij een hogere 25-OHvitamine D waarde, die door sommigen op minimum 75 nmol/l gelegd wordt en idealiter zelfs tussen 90 en 100 nmol/l. [20] [21] Beiden vermelden hier wel dat verder onderzoek noodzakelijk is. De reeds hoger vernoemde 'DRI' en Nederlandse 'Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D' doen echter een uitgebreid literatuuronderzoek over dit onderwerp en komen tot de volgende conclusies: De beschikbare RCT's met betrekking tot kanker en vitamine D zijn niet grootschalig genoeg of hebben een andere opzet en geven slechts zijdelings informatie over kanker en vitamine D.

De resultaten van de verschillende onderzoeken zijn inconsistent.

Borstkanker:

Inconsistente resultaten en onvoldoende sterke evidentie.

Colorectale kanker:

Het is op basis van observationeel onderzoek aangetoond dat er een verband bestaat tussen een hoog serum 25-OHvitamine D- gehalte en een lager risico op colorectale kanker.

Weinig beschikbare RCT's, de beschikbare hebben geen significante relatie kunnen aantonen tot nu toe.

Prostaatkanker:

Uiteenlopende resultaten uit onderzoek.

6.1.2. Hart- en vaatziekten

Observationeel onderzoek maakt een samenhangt tussen een hoog 25-OHvitamine D gehalte en een lager risico op hart- en vaatziekten aannemelijk, maar of suppletie dit risico verminderd is onvoldoende aangetoond. [22]

Volgens de 'DRI' toon observationeel onderzoek een relatie tussen 25-OH vitamine D en de aanwezigheid van cardiovasculaire ziekten, doch geen relatie met het risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten ziekten.

6.1.3. Auto-immuunziekten en metabool syndroom

Zoals ook vermeld in de 'DRI' en de Nederlandse Nederlandse 'Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D', blijkt uit observationeel onderzoek een relatie tussen een hoog 25-OH vitamine D en een laag risico op diabetes mellitus type 2. Echter, of suppletie het risico op DM2 vermindert is niet aangetoond.

De studies omtrent diabetes, metabool syndroom en vitamine D worden bemoeilijkt door het feit dat bij overgewicht er een grotere kans is om DM2 te ontwikkelen, maar dat bij overgewicht er ook altijd een lagere 25-OHvitamine D waarde is, o.a. gezien de sequestratie hiervan in vet. De huidige studies lijken de stelling van een hoger risico op DM2 bij een laag 25-OHvitamine D te ondersteunen, maar zijn niet conclusief.

6.1.4. Depressie

De 'DRI' vermeldt ook dat er aanwijzingen zijn dat er een associatie bestaat tussen vitamine D en stemmingswisselingen, maar hoewel er enkele observationele onderzoeken dit ondersteunen zijn de klinische studies van lage kwaliteit of inconclusief.

6.2. Kostprijs

Bloedonderzoek

Variabel per bloedonderzoek. Indien enkel vitamine D wordt geprikt (wat af en toe voorkomt) is het bloedonderzoek kosteloos voor de patiënt en kost het 25,23€ aan het RIZIV.

Wanneer een bloedonderzoek wordt gedaan samen met andere aanvragen, waaronder vitamine D, is de kost voor de patiënt variabel en bestaat uit 3,22 € + een variabel forfait.

Dit is een substantiële kost, indien dit op populatieniveau bekeken wordt.

Substitutie

Substitutie met vitamine D kost, indien magistraal voorgeschreven, circa 10,36 € aan de patiënt voor 20 capsules van 50,000 IU. Hiervoor is geen terugbetaling voorzien door het RIZIV (uitsluitend voor patiënten met cystische fibrose is er terugbetaling voorzien). Per dosis van 25,000 IU meer of minder per capsule worden slechts enkele tientallen eurocenten verschil aangerekend.

Gezien het hier om een middel gaat dat – indien de dosis correct is voor de patiënt - slechts eenmaal per maand ingenomen wordt, gaat het om een kost van 1 € per maand per patiënt, wat toch een bijzonder lage kostprijs is.

Praktijkprofiel

Wanneer kostprijs ter sprake komt is het natuurlijk ook relevant om te weten wat het praktijkprofiel is.

Het meest recente profiel (2011) geeft aan dat in onze praktijk:

- De gemiddelde kost van totale uitgaven per patiënt 292 € is (P50 is 477 €), dit is dus slechts 61 % in vergelijking met de P50 waarde.
- De gemiddelde kost van uitgaven voor verstrekkingen per toegewezen patiënt 112

€ is (P50 136 €), dit is dus slechts 82% in vergelijking met de P50.

- De gemiddelde kost van uitgaven voor voorschriften (excl. Geneesmiddelen) per toegewezen patiënt 87 € is (P 50 is 135 €), dit is dus slechts 64% in vergelijking met de P50 waarde.
- De gemiddelde kost van uitgaven voor Geneesmiddelenvoorschriften per toegewezen patiënt 92 € is (P 50 is 203 €), dit is dus slechts 45 in vergelijking met de P50 waarde.
- Gemiddelde kost klinische biologie per patiënt is 38,86 (P 50 is 37,34), dit is dus 104% in vergelijking met de P50 waarde.
- Gemiddelde kost per voorschift klinische biologie is 32,84 (P 50 is 36,49), dit is dus slechts 90% in vergelijking met de P50 waarde.
- Gemiddeld aantal voorschriften per patiënt is 1,18 (P 50 is 1,03), dit is dus 114% in vergelijking met de P50 waarde.
- Aandeel dure voorschriften voor klinische biologie is 0,04 (P 50 is 0,06), dit is dus slecht 66% in vergelijking met de P50 waarde.

Over het algemeen kan dus gesteld worden dat dit een zeer zuinige praktijk is qua ziekte-kosten (totale uitgaven per patiënt). De Belgische en Nederlandse huisartsenrichtlijnen worden hier dan ook consequent toegepast.

Wat betreft klinische biologie zit deze praktijk wel net boven de P 50 waarde en dit dan omwille van het iets vaker prikken, maar per bloedafname wordt wel zuinig gekeken wat aangevraagd dient te worden.

6.3. Besluit

Uit de hierboven genoemde lijst blijkt dat het inderdaad aannemelijk of mogelijk is dat er een verband is tussen kanker, hart- en vaatziekten, auto-immuunziekten, depressie en vitamine D. Het is echter op dit moment niet aangetoond dat bij substitutie met vitamine D om zodoende een hogere 25-OH vitamine D waarde te bereiken, er een lager risico op deze ziekten is. Dit is iets wat verder onderzoek kan uitwijzen.

Toch blijft vitamine D in onze praktijk een belangrijk punt, gezien er potentieel zeer positieve effecten zijn bij substitutie met vitamine D tot een waarde van 75 nmol/l. Het feit dat de kostprijs voor de substitutie bijzonder klein is, werkt ook drempelverlagend voor deze therapie.

Een belangrijke tegenwerping hiervoor, is dat de fractionele calcium absorptie lager wordt bij waarden boven 50 nmol/l (DRI). Hoewel de directe link tussen 25-OH vitamine D en botdensiteit nog niet helemaal duidelijk is, noopt het lager worden van de fractionele calcium absorptie bij 25-OH vitamine D waarden van meer dan 50 nmol/l toch tot voorzichtigheid.

Ook valt op te merken dat het aantal bloedonderzoeken met bepalingen van vitamine D zuiniger zouden kunnen.

7. Consensus praktijkrichtlijn

7.1. Referentiewaarden

Zoals hoger reeds vermeld, wordt ondanks een aantal tegenargumenten voorlopig nog vastgehouden aan de hogere referentiewaarde van 75 nmol/l (= 30 ng/ml), gezien het mogelijke voordeel voor de gezondheid van de patiënten. Ook zijn hier geen nadelen aan verbonden en is de kostprijs laag. Echter, het streven naar hogere waarden dan de 75 nmol/l lijkt niet aangewezen te zijn, ook niet bij bepaalde risicogroepen. Dit betekent dus dat de eerdere referentiewaarde van 100 nmol/l toch al sterk afgezwakt wordt.

7.2. Bloedonderzoek en risicofactoren

Het is duidelijk dat het aantal bloedonderzoeken drastisch omlaag kan. Alle richtlijnen raden immers aan om uitsluitend bij risicopatiënten een bloedonderzoek te doen.

Ook hier wordt voorgesteld om enkel bij risicogroepen bloedonderzoeken te doen.

De risicogroepen die een bloedonderzoek verantwoorden werden hoger in ‘Tabel 3: Risicofactoren volgens de aanbevolen richtlijnen’ samengevat.

Echter, gezien de argumenten om toch meer te substitueren (zie 6.1), worden hier nog aan toegevoegd: carcinomata, cardiovasculaire aandoeningen, diabetes en depressie.

Ook worden spierpijn, spierkrampen, zwakke en pijnlijke botten en botbreuken, zoals die door de Nederlandse richtlijnen gedefinieerd worden als karakteristieken van vitamine D-tekort, mee genomen als indicatie tot bloedonderzoek. Deze kunnen benoemd worden als musculoskeletale klachten.

Leeftijd, zwangerschap en borstvoeding worden niet als risicofactoren die een bloedonderzoek verantwoorden weerhouden, maar het is wel belangrijk om nauwgezet op de substitutie toe te zien in deze categorieën. Ook wordt in bij deze categorieën uiteraard wel een bloedonderzoek verricht bij typische musculoskeletale klachten of één van de andere hier boven benoemde risicofactoren.

Bij de andere risicofactoren, wat er wel relatief veel zijn, maar die zeldzamer voorkomen, wordt er wel geopteerd voor een bloedonderzoek.

Het is niet geheel duidelijk met welke frequentie die bloedonderzoek zinvol is. Wel wordt aangeraden om een nieuw bloedonderzoek te doen 3 à 4 maanden na het opstarten van substitutie wanneer deficiëntie wordt vastgesteld[8].

7.3. Substitutie

Zoals reeds vermeld wordt gekozen voor substitutie en dit d.m.v. magistrale cholecalciferol, in maandelijkse dosis, behalve bij de jonge kinderen tot 4 jaar, daar wordt dagelijks d.m.v. D-Cure druppels gesubstitueerd, zoals ook door Kind en Gezin aangeraden wordt. Zo is de communicatie meer eenduidig. Wat betreft volwassenen wordt de maandelijkse dosis aangehouden, aangezien de patiënten dit zo gewoon zijn en het door verschillende van de onderzochte richtlijnen als een goede mogelijkheid gezien wordt, o.a. door de geselecteerde TOP-richtlijn.

Het magistraal voorschrijven van cholecalciferol gebeurt als volgt: ‘R/ cholecalciferol 50.000 IU magistraal’. Ook wordt het aantal gelulles en de dosering vermeld. Uiteraard kan het aantal eenheden en het aantal gelulles aangepast worden. Bij de eerst magistrale voorschriften die we zelf uitschreven, kregen we wel reacties van de apothekers: cholecalciferol zou moeilijk te verkrijgen of moeilijk te bewaren zijn. Echter, bij navraag bij het Koninklijk Limburgs Apothekers Verbond bleek dat er geen tekort aan de grondstof is, of geweest is, en dat de klaargemaakte gelulles tot maximum 1 jaar houdbaar zijn in de koelkast.

Gezien de keuze voor de hogere referentiewaarde dan uit de literatuur weerhouden werd, lijkt het logisch om, ook bij substitutie, voor de hoogste waarde te kiezen. Echter, bij de enige weerhouden richtlijn die een referentiewaarde van meer dan 72,5 nmol/l kiest, de ‘Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline’, wordt vermeld dat ook de substitutie waarschijnlijk met veel hogere dosissen moet gebeuren. Er is inderdaad ook een discrepantie tussen de literatuurwaarden en wat uit ons praktijkonderzoek blijkt. Er wordt in deze praktijk namelijk met hogere dosissen van gemiddeld 1.935 IU/dag of 58.061 IU/maand gesubstitueerd. Volgens richtlijn van de Endocrine Society, dient substitutie te gebeuren volgens de volgende richtlijnen (door ons tussen de haakjes omgerekend naar IU per maand):

- 0-1jr: 400 IU/dag (12.000/mnd), waarschijnlijk 1000 IU/dag (=30.000/mnd) nodig.
- 1-18jr: 600 IU/dag (18.000/mnd), waarschijnlijk 1000 IU/dag (=30.000/mnd) nodig.
- 19-70jr: 600 IU/dag (18.000/mnd), waarschijnlijk 1500 IU/dag à 2000 IU/dag (= 45.000 à 60.000/mnd) nodig.
- 70+jr: 800 IU/dag (24.000/mnd), waarschijnlijk 1500 IU/dag à 2000 IU/dag (= 45.000 à 60.000/mnd) nodig.

Gezien de huidige praktijk, de bovenstaande substitutierichtlijn en de door alle geselecteerde richtlijnen voor volwassenen als veilig erkende bovengrens van 2.000 tot 4.000 IU/dag – of omgerekend tussen de 60.000 en de 120.000 per maand- ligt, kan geopteerd worden voor een standaard substitutiedosis van 50.000 per maand.

Wat betreft de jonge kinderen, 0-1 jaar, wordt voor 400 IU/dag gekozen bij volledige borstvoeding, conform de Belgische richtlijnen en rekening houdend met het feit dat de moeders voldoende gesubstitueerd worden. Kunstmelken worden steeds aangerijkt met 200 tot 400 IU vitamine D per 500 ml[23], dus hier is geen substitutie nodig.

Bij de 1 tot 4 jarigen wordt gekozen voor de dosis van 600 IU/dag. Dit is de uit het literatuuronderzoek aangeraden dosis en hier wordt ook door de Belgische Hoge Gezondheidsraad substitutie aangeraden.

Voor de 4-10 jarigen wordt veiligheidshalve ook geopteerd voor een dosis van 600 IU/dag, zoals ook naar voor kwam uit het literatuuronderzoek. Gezien de praktijkcontext kan dat eventueel als 18.000 IU per maand magistraal worden voorgeschreven – als het kind gelulles kan en wil slikken.

Bij de 10 tot 18 jarigen wordt niet geopteerd voor 600 IU/dag (=18.000 IU/maand), zoals uit het literatuuronderzoek naar voor komt maar wel voor 1000 IU/dag of 30.000 IU per maand. Dit is een dosis die merkelijk hoger ligt, maar nog steeds een volstrekt veilige dosis. De maximale veilige dosis volgens de richtlijnen ligt namelijk omgerekend tussen de 60.000 en 120.000 per maand. Ook vermeldt de richtlijn van de Endocrine Society 1000 IU/dag als waarschijnlijk nodige dosis om aan 75 nmol/l te geraken, dit is dan omgerekend 30.000 IU/maand.

Tot slot wordt bij de 70+ jarigen in de richtlijn van de ‘Endocrine Society’ geen hogere

‘waarschijnlijk nodige dosis’ aangeraden dan bij de 19- tot 70-jarigen, dus ook hier wordt geen verhoging aangeraden.

Dit alles wordt samen gevat in onderstaande tabel:

0 - 1 jaar	400 IU/dag= 5 druppels D-Cure bij volledige borstvoeding. Niet bij kunstmelk.
1 - 4 jaar	600 IU/dag= 7 à 8 druppels D-Cure/dag
4 - 10 jaar	600 IU/dag = 7 à 8 druppels D-Cure/dag of 18.000 IU/maand magistraal
10 - 18 jaar	1.000 IU/dag = 12 druppels D-Cure/dag of 30.000 IU/maand magistraal
19+ jaar	50.000 IU/maand magistraal

Wat betreft deficiëntie is er maar 1 van de aanbevolen richtlijnen die een schema geeft, de richtlijn van de Endocrine Society, met een voorkeur voor het wekelijkse schema. Zij beveelt een schema van 50.000 IU/ week aan en dit gedurende 6 weken voor de 1 tot 18-jarigen en gedurende 8 weken bij de 18+ jarigen. Na deze substitutie wordt verder de normale onderhoudstherapie toegediend. Dit sluit aan bij de huidige praktijk en wordt dus zo overgenomen.

7.4. Toepassing

7.4.1. Infrastructuur en reminders

De praktijkconsensus is beschikbaar via de Consultwijzer, het document dat in deze praktijk doorlopend bij beide huisartsen open staat en bijna dagelijks bijgewerkt wordt. Zo kan met één muisklik de praktijkconsensus opgeroepen worden om het beleid te toetsen aan deze richtlijn.

Praktijkrichtlijn vitamine D

Patiëntenfolder:

Alle patiënten krijgen de patiëntenfolder ‘vitamine D’ mee.

Referentiewaarde:

Er wordt gestreefd naar een 25-OH vitamine D waarde van 75 nmol/l of 30 ng/ml.

Bloedonderzoek en risicofactoren:

Bloedonderzoeken gebeuren enkel bij risicogroepen en bij musculoskeletale klachten. Ook 3 tot 4 maanden na het vaststellen van vitamine D deficiëntie wordt nogmaals een bepaling van 25-OH vitamine D gedaan, om zo de dosis te kunnen evalueren.

Risicogroepen:

- Obesitas (BMI>30), of gastric bypass
- Gebrek aan zonlicht (zonlicht vermijden, zonnecrème factor 30, huidkanker, bedekkende kledij)
- Donkere huidskleur
- Dieet (met bijzondere aandacht voor veganisme)
- Ziekten (systeemziekten zoals rheuma, sarcoidose en malabsorptie; leveraandoeningen; nieraandoeningen; osteomalacie, osteopenie of osteoporose; hypo- of hypercalciëmie; hyperfosfatemie; hypo- of hyperparathyroïdie; carcinomata, cardiovasculaire aandoeningen, diabetes en depressie)
- Mobiliteit (met name bedlegerigheid, opname in rust- of ziekenhuis)
- Medicatie (met bijzondere aandacht voor anti-epileptica zoals carbamazepine, fenytoïne en valproaat; cholesterolremmers voornamelijk colestyramine en colestipol; AIDS-remmers; orlistat en hoge dosissen vitamine D met klachten)
- Onverklaard gestegen alkalische fosfatasen

Substitutie

Bij alle patiënten, op basis van onderstaand schema:

0-1 jaar	400 IU/dag= 5 druppels D-Cure bij volledige borstvoeding. Niet bij kunstmelk.
1-4 jaar	600 IU/dag= 7 à 8 druppels D-Cure/dag
4-10 jaar	600 IU/dag = 7 à 8 druppels D-Cure/dag of 18.000 IU/maand magistraal
10-18 jaar	1.000 IU/dag = 12 druppels D-Cure/dag of 30.000 IU/maand magistraal
19+ jaar	50.000 IU/maand magistraal

Deficiëntie:

- 1 tot 18jr: 50.000 IU/week gedurende minimum 6 weken, daarna de normale substitutietherapie.
- Vanaf 19jr: 50.000 IU/week gedurende minimum 8 weken, daarna de normale substitutietherapie.

Controle bloedonderzoek 3 à 4 maanden na het opstarten van substitutie na het vaststellen van deficiëntie.

7.4.2. Patiëntenfolder

Er wordt een patiëntenfolder mee gegeven aan alle patiënten. Deze folder werd opgemaakt op basis van de NHG-patiëntenbrief over vitamine D. De NHG-patiëntenbrief is terug te vinden via thuisarts.nl. Voor de patiëntenfolder die in onze praktijk wordt mee gegeven, zie bijlage.

8. Discussie

Het vitamine D beleid blijkt in deze praktijk - zoals vermoed werd en wat ook de aanzet tot het schrijven van deze Masterthesis was – niet optimaal volgens de richtlijnen te verlopen. Het betreft een praktijk met een zeer lage kost per patiënt, maar met op vlak van vitamine D is er enige overconsumptie van substitutie en bloedonderzoeken. Dit is uiteraard een specifieke context om een praktijkrichtlijn op te maken. De praktijkrichtlijn wijkt dan ook af van de erkende richtlijnen, doch de huidige praktijk werd ook reeds veranderd.
Uiteraard zal deze praktijkrichtlijn aangepast moeten worden wanneer er meer evidentie is wat betreft vitamine D en de substitutie hiervan en de invloed hiervan op vlak van kanker, cardiovasculaire aandoeningen en auto-immuunziekten. Verder onderzoek zal dit uitwijzen.

Bijlagen

Lijst met afkortingen

AGREE: Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation
AI: adequate intake
DM 2: Diabetes mellitus type 2
DRI: Dietary Reference Intake
EBM: Evidence Based Medicine
EAR: Estimated Average Requirement
HGR: Hoge Gezondheidsraad (België)
IU: International Units
RCT: Randomized Controlled Trial
RDA: Recommended Daily Allowance
WHO: World Health Organisation

AGREE beoordeling

Hieronder volgen de beoordelingen van de richtlijnen uit het literatuuronderzoek aan de hand van het AGREE-instrument (Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation).

De nummering van de guidelines is als volgt:

1. Voedingsaanbevelingen voor België, Hoge Gezondheidsraad (Herziening 2009)
2. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D, Gezondheidsraad (Nederland, sept. 2012)
3. Clinical use of vitamins (Finland, 2011)
4. Hypocalciëmie, hypoparathyroïdie en vitamine D-tekort (2011)
5. Nutritional disorders in the elderly (2010)
6. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement(2012)
7. Guideline for Vitamin D Testing and Supplementation in Adults (TOP: Toward Optimized Practice) (Canada, 2010)
8. Vitamin D testing protocol (Clinical Practice Guidelines and Protocols in British Columbia, 2010)
9. Recommendations for the diagnosis and management of vitamin D deficiency in adults (University of Texas at Austin School of Nursing, Family Nurse Practitioner Program 2009)
10. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline (Endocrine Society AHRQ (US), 2011)
11. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants (Canadian Paediatric Society 2012)
12. Consensus Statement on Vitamin D and Sun Exposure in New Zealand, 2012
13. Nutrition in Pregnancy (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2010)
14. Improving the nutrition of pregnant and breastfeeding mothers and children in low-income households (NICE, March 2008, update July 2011)

	GUIDELINES	1	2	3	4	5	6	7
	TOPICS							
Min - max	**Onderwerp en doel**							
1 - 4	Doel van richtlijn spec. beschreven	4	4	1	2	3	3	4
1 - 4	Klinische vragen spec. beschreven	3	4	1	1	3	3	4
1 - 4	Ptenpopulatie spec. beschreven	4	4	2	1	2	3	4
Min - max	3 - 12	11	12	4	4	8	9	12
	Standaardomeinscore	88,89	100,00	11,11	11,11	55,56	66,67	100,00
Min - max	**Betrokkenheid van belanghebbenden**							
1 - 4	leden uit alle relevante beroepsgroepen	3	4	1	1	1	4	4
1 - 4	perspectief en voorkeuren v. pt. nagegaan	1	1	1	1	1	1	1
1 - 4	beoogde gebruikers duidelijk benoemd	4	3	1	1	1	4	4
1 - 4	richtlijn getest onder gebruikers	1	1	1	1	1	1	1
Min - max	4 - 16	9	9	4	4	4	10	10
	Standaardomeinscore	41,67	41,67	0,00	0,00	0,00	50,00	50,00
Min - max	**Methodologie**							
1 - 4	systematische methoden gebruikt	1	3	1	1	1	1	3
1 - 4	criteria voor selectie behouden	1	4	1	1	1	1	2
1 - 4	methoden van opstelling beschreven	1	3	1	1	1	2	3
1 - 4	gezondheidswinst, risico's beschreven	4	3	2	1	2	4	3
1 - 4	expliciet verband tussen wetenschappelijk materiaal en aanbeveling	2	3	3	1	3	3	2
1 - 4	beoordeling door externe experts	1	4	1	1	1	4	1
1 - 4	procedure voor herziening	2	2	1	1	1	1	2
Min - max	7 - 28	12	22	10	7	10	16	16
	Standaardomeinscore	23,81	71,43	14,29	0,00	14,29	42,86	42,86
Min - max	**Helderheid en presentatie**							
1 - 4	aanbeveling specifiek en ondubbelzinnig	4	4	3	2	3	4	4
1 - 4	beleidsopties vermeld	4	4	3	1	2	4	4
1 - 4	kernaanbeveling herkenbaar	4	4	4	3	2	4	4
1 - 4	hulpmiddelen	2	1	1	1	1	1	1
Min - max	4 - 16	14	13	11	7	8	13	13
	Standaardomeinscore	83,33	75,00	58,33	25,00	33,33	75,00	75,00
Min - max	**Toepassing**							
1 - 4	organisatorische belemmeringen	2	2	1	1	1	1	1
1 - 4	kostenimplicaties overwogen	2	1	1	1	1	1	4
1 - 4	criteria voor toetsing en om na te gaan of ze gevolgd wordt	2	2	1	1	1	2	1
Min - max	3 - 12	6	5	3	3	3	4	6
	Standaardomeinscore	33,33	22,22	0,00	0,00	0,00	11,11	33,33
Min - max	**Onafhankelijkheid van opstellers**							
1 - 4	geen beïnvloeding door belangen van	4	4	1	1	1	1	1

	financiers							
1 - 4	conflicterende belangen vastgelegd	4	3	1	1	1	1	1
Min - max	2 - 8	8	7	2	2	2	2	2
	Standaardomeinscore	100,00	83,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
BESLUIT		1	1	3	3	3	2	1
1	Sterk aan te bevelen							
2	Aan te bevelen (onder voorwaarden of met veranderingen)							
3	Niet aan te bevelen							
4	Onzeker							

	GUIDELINES	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**
	TOPICS							
Min - max	**Onderwerp en doel**							
1 - 4	Doel van richtlijn spec. beschreven	4	4	4	3	3	1	4
1 - 4	Klinische vragen spec. beschreven	2	4	3	2	3	2	4
1 - 4	Ptenpopulatie spec. beschreven	4	4	2	3	3	4	4
Min - max	3 - 12	10	12	9	8	9	7	12
	Standaardomeinscore	77,78	100,00	66,67	55,56	66,67	44,44	100,00
Min - max	**Betrokkenheid van belanghebbenden**							
1 - 4	leden uit alle relevante beroepsgroepen	1	2	2	3	3	2	2
1 - 4	perspectief en voorkeuren v. pt. nagegaan	1	1	1	2	3	1	2
1 - 4	beoogde gebruikers duidelijk benoemd	3	3	3	2	3	1	4
1 - 4	richtlijn getest onder gebruikers	1	1	1	1	1	1	1
Min - max	4 - 16	6	7	7	8	10	5	9
	Standaardomeinscore	16,67	25,00	25,00	33,33	50,00	8,33	41,67
Min - max	**Methodologie**							
1 - 4	systematische methoden gebruikt	1	4	3	1	1	1	4
1 - 4	criteria voor selectie behouden	1	1	3	1	1	1	4
1 - 4	methoden van opstelling beschreven	2	3	4	1	1	1	4
1 - 4	gezondheidswinst, risico's beschreven	3	3	4	3	3	3	4
1 - 4	expliciet verband tussen wetenschappelijk materiaal en aanbeveling	2	4	4	4	1	1	4
1 - 4	beoordeling door externe experts	1	3	2	1	2	2	1
1 - 4	procedure voor herziening	1	1	0	1	3	4	4
Min - max	7 - 28	11	19	20	12	12	13	25
	Standaardomeinscore	19,05	57,14	61,90	23,81	23,81	28,57	85,71

Min - max	**Helderheid en presentatie**							
1 - 4	aanbeveling specifiek en ondubbelzinnig	3	4	4	4	4	3	4
1 - 4	beleidsopties vermeld	3	4	4	3	4	2	4
1 - 4	kernaanbeveling herkenbaar	4	4	4	4	4	4	4
1 - 4	hulpmiddelen	4	2	1	1	1	1	3
Min - max	4 - 16	14	14	13	12	13	10	15
	Standaardomeinscore	83,33	83,33	75,00	66,67	75,00	50,00	91,67
Min - max	**Toepassing**							
1 - 4	organisatorische belemmeringen	1	1	1	1	1	1	1
1 - 4	kostenimplicaties overwogen	4	1	1	1	4	1	4
1 - 4	criteria voor toetsing en om na te gaan of ze gevolgd wordt	1	2	2	1	1	1	1
Min - max	3 - 12	6	4	4	3	6	3	6
	Standaardomeinscore	33,33	11,11	11,11	0,00	33,33	0,00	33,33
Min - max	**Onafhankelijkheid van opstellers**							
1 - 4	geen beïnvloeding door belangen van financiers	1	1	3	2	3	2	3
1 - 4	conflicterende belangen vastgelegd	1	1	4	1	1	1	1
Min - max	2 - 8	2	2	7	3	4	3	4
	Standaardomeinscore	0,00	0,00	83,33	16,67	33,33	16,67	33,33
BESLUIT		2	2	1	2	2	3	1
1	Sterk aan te bevelen							
2	Aan te bevelen (onder voorwaarden of met veranderingen)							
3	Niet aan te bevelen							
4	Onzeker							

Tabel ‘Risicofactoren’

Nummer	Serumspie gel	25OH vitamine D nmol/l	Leeftijd	Geslacht	Datum bloedname	Obesitas BMI vermeld enkel indien > 25 kg/m2	Zwanger	Zonlicht	Huidskleur	Kledij	Dieet	Carcinoma	Ziekten	Mobiliteit	Mediatie	Alkalische fosfatase
1		28,3	71	v	febr 13											
		19,2	48		jan 10											
2		16,2	41	v	jan 13						veganiste				Vit D > 2000 IU/dag ged. > 6 mdn	nl
		8,6	22		jan 12											x
3		39,7	99	v	febr 13			werkt binnen					mammacarcinoom		Vit D > 2000 IU/dag ged. > 6 mdn	
		50,8	127		febr 12								beginnende nierinsufficiëntie			
		42,3	106		juli 11								witte jas hypertensie			
		49,4	124		dec 10											
		39	98		dec 09											
		39,5	99		juni 09											
		25,5	64		febr 09											
		28,3	71		okt 08											
		43,7	109		juni 08											
		15,7	39		febr 08											
4		7	18	53 v	febr 12	26,1		werkt binnen								
5		17,9	45	57 v	jan 13	geen					A:3-4 glazen/dag					
		22	55		maart 12											
6		23,7	59	21 m	nov 12	geen										
		34,5	86		okt 10											
7		27,7	69		nov 12											
		32,3	81	20 v	aug 10											
		43,2	108		sept 09											
8		8	20	49 m	jan 13										Vit D > 2000 IU/dag ged. > 6 mdn	
9		34,4	86	28 m	febr 13				Zuid-Aziatisch							
		29,4	74		okt 12											
		13,1	33		juni 12											
10		21,1	53	31 v	dec 12	27,6		werkt binnen								
		36	90		apr 12											
		40,3	101		aug 11											
		22,5	56		febr 11											
		8,8	22		maart 07											
11		23,2	58	42 m	dec 12	25,2		werkt binnen								
		17,4	44		okt 10											
		38	95		mei 08											
12		25,5	64	62 m	dec 12	29,9										
		24,1	60		maart 12											
		24,3	61		dec 12											
		21,5	54		jan 11											
		22,1	55		jan 10											
		18,3	46		dec 07											
		26,3	66		aug 07											
		18,5	46		febr 07											

Nummer	25OH vitamine D	Leeftijd	Geslacht	Datum bloedname	Obesitas	Zwanger	Zonlicht	Huidskleur	Dieet	Ziekten	Mobiliteit	Medicatie	Alkalische fosfatase
13	55	65	v	dec 12	25,7					hypoplastisch myelodysplastisch syndroom, maligne			
	63			febr 11									
	66			sept 08									
14	58	42	v	nov 12	36		werkt binnen			arteriële hypertensie			
	81			okt 11						matige li atrium dilatatie en licht aortaklepsclerose			
	26			dec 09		zwanger							
	83			sept 08									
	34			juli 07									
	37			apr 07									
15	75	48	v	nov 12	geen		werkt binnen						
16	41	20	v	maart 11									
	50			juli 09									
17	69	47	v	nov 12									
	97			nov 11									
18	166	39	v	nov 12								Vit D > 2000 IU/dag ged. > 6 mdn	
	106			aug 12									
	73			febr 12									
	88			maart 11									
19	53	60	m	nov 12	geen		werkt binnen			hypercholesterolemie		Vit D > 2000 IU/dag ged. > 6 mdn	
	65			okt 10						hypertriglyceridemie			
	45			febr 10									
	51			mei 08									
20	45	47	v	nov 12						fibromyalgie			
	40			juli 12									
	73			aug 08									
21	123	73	v	dec 12						arteriële hypertensie			
	84			aug 12			maligne melanoom			mitralis- en tricuspiedinsufficiëntie			
	65			juli 11									
	52			maart 11						hartfalen			
22	51	40	v	nov 12			werkt binnen						
	72			juni 10						(druk)pijn sternum proximaal			
	63			mei 10									
23	43	27	v	nov 12									
	42			jan 09		zwanger	werkt deels binnen						
24	52	36	v	nov 12			werkt binnen	half Afrikaans					
25	111	73	m	jan 13						coloncarcinoom met levermetastasen			
	76			jan 13									
	118			juni 12						mitralisklepinsufficiëntie			
	76			okt 11									
26	113	44	v	nov 12								Vit D > 2000 IU/dag ged. > 6 mdn	
	98			maart 12									
	76			aug 11									

Nummer	25OH vitamine D	Leeftijd	Geslacht	Datum bloedname	Obesitas	Zwanger	Zonlicht	Huidskleur	Dieet	Ziekten	Mobiliteit	Medicatie	Alkalische fosfatase
27	92	44	v	sept 12									
	87			nov 10									
	80			jan 09									
28	92	30	v	nov 12			werkt binnen						
29	88	44	v	sept 12			werkt binnen			hypothyroidie		Vit D > 2000 IU/dag ged. > 6 mdn	
	47			febr 12									
	43			jan 11									
30	122	47	v	juli 12	geen					fibromyalgie			
31	74	57	m	febr 13	27,7		werkt binnen					Vit D > 2000 IU/dag ged. > 6 mdn	
	52			juli 12									
32	66	31	v	okt 09	geen		werkt binnen						
	39			apr 09									
33	69	52	m	okt 12	29,4		werkt binnen						
	96			apr 10									
	60			jan 10									
	58			dec 08									
34	80	37	v	aug 11			werkt binnen						
	91			mei 11		zwanger							
35	66	48	v	mei 12					A: 3/dag				
	48			jan 11									
36	66	32	v	okt 12			werkt binnen						
	86			maart 12		zwanger							
	70			jan 12		zwanger							
	81			okt 11		zwanger							
	69			mei 11									
37	73	53	v	okt 11						mammacarcinoom met lever-		Vit D > 2000 IU/dag ged. > 6 mdn	
	89			okt 10						en botmeta's			
	48			sept 07									
38	58	61	m	okt 12			werkt binnen						
	46			jan 11									
39	110	67	m	juni 12								Vit D > 2000 IU/dag ged. > 6 mdn	
	109			okt 11									
	103		enkel vit D	apr 11									
	98		enkel vit D	okt 10									
	30			maart 10									
	74			nov 09									
40	78	66	v	juni 12						hypothyroidie			
	72			juni 11									
	76			apr 11									
	154			febr 09									
	87			mei 07									

Nummer	25OH vitamine D	Leeftijd	Geslacht	Datum bloedname	Obesitas	Zwanger	Zonlicht	Huidskleur	Dieet	Ziekten	Mobiliteit	Medicatie	Alkalische fosfatase
41	67	65	m	okt 12									
	72			maart 11									
	116			aug 10									
	72			aug 09									
	31			jan 09									
42	68	53	v	okt 12						hypothyroidie			
	55			nov 11									
	52		enkel vit D	aug 11									
	69			maart 11									
	34			maart 09									
	85			aug 08									
	43			jan 08									
	24			maart 06									
43	99	55	v	mei 08	25,5								
	30			dec 07									
44	41	19	v	jan 09									
45	90	53	m	okt 11						hypertensie		Vit D > 2000 IU/dag ged. > 6 mdn	
	92			apr 11									
	56			nov 10									
	62			maart 10									
	92			juli 09									
	92			aug 08									
	39			apr 08									
46	50	64	v	apr 10						witte jas hypertensie			
	109			aug 07									
47	91	56	m	okt 11									
	106			aug 11									
	48			maart 10									
	54			dec 09									
	59			juni 08									
48	100	47	v	maart 12			werkt binnen						
	50			jan 08									
49	60	34	v	okt 12								Vit D > 2000 IU/dag ged. > 6 mdn	
	58			sept 10									
	15			jan 09									
50	67	44	v	aug 08			werkt binnen						
	78			aug 09									

Tabel ‘Therapie vitamine D’

Nummer	Inname vitamine D	Inname vit D in IU per maand		Serumspiegel		Leeftijd	Geslacht	Seizoen bloedname	Ziekten	Zwanger	Zonlicht	Huidskleur
		Oplaaddosis	Onderhoudsdosis	ng/ml	nmol/l							
1	D-Cure 1 per maand - 5 weken > 28 > 2 per maand		50.000	28,3	71	19	v	febr 13				
	D-Cure 1 ampul per week - 2 mnd > 1 ampul 2 x per maand	100.000	50.000	19,2	48			jan 10				
2	D-Cure 1 per maand > 16 > 2 per week - 8 weken > 3 per maand	200.000	75.000	16,2	41	57	v	jan 13				
	D-cure wekelijks		100.000	8,6	22			jan 12				
3				39,7	99	57	v	febr 13	mammacar-		binnen	
				50,8	127			febr 12	cinoom			
	D-Cure: 1 amp/week		100.000	42,3	106			juli 11	beginnende			
				49,4	124			dec 10	nierinsuffi-			
				39	98			dec 09	ciëntie			
	D-Cure: van 1 x/week> 6/maand		125.000	39,5	99			juni 09	witte jas			
	D-Cure: 2 amp/maand		50.000	25,5	64			febr 09	hypertensie			
				28,3	71			okt 08				
				43,7	109			juni 08				
	D-Cure: 2 amp / maand		50.000	15,7	39			febr 08				
4	D-Cure			7	18	53	v	febr 12			binnen	
5	D-Cure 0 > 18 > 2 per week - 8 weken > 2 per maand	200.000	50.000	17,9	45	57	v	jan 13				
	D-Cure 2 ampullen per week - 5 weken > 2 ampullen per maand > juli controle	200.000	50.000	22	55			maart 12				
6	D-Cure 2 per week - 5 weken > 2 per maand	200.000	50.000	23,7	59	21	m	nov 12				
	D-Cure			34,5	86			okt 10				
7	D-Cure 2 per week - 5 weken > 2 per maand	200.000	50.000	27,7	69			nov 12				
				32,3	81	20	v	aug 10				
				43,2	108			sept 09				
8	vit. D 13 > D-Cure 2 per week - 2 mnd > 3 per maand > controle sept.	200.000	75.000	8	20	49	m	jan 13				
9				34,4	86	28	m	febr 13				Zuid-
	D-Cure 1 week per maand > continueren > maart labo controleren		100.000	29,4	74			okt 12				Aziatisch
	D-Cure 2 ampullen per week - 6 weken > 1 ampul per week > controle oktober	200.000	100.000	13,1	33			juni 12				
10	D-cure: 1 amp 2x/maand		50.000	21,1	53	31	v	dec 12			binnen	
				36	90			apr 12				
	D-Cure 3 amp/maand		75.000	40,3	101			aug 11				
				22,5	56			febr 11				
	D-cure: 1 amp 2x/maand		50.000	8,8	22			maart 07				
11	D-Cure was 0 > 23 > 2 per week - 2 mnd > 2 per maand	200.000	50.000	23,2	58	42	m	dec 12			binnen	
	D-cure: 1 amp 2x/maand		50.000	17,4	44			okt 10				
				38	95			mei 08				
12				25,5	64	62	m	dec 12				
				24,1	60			maart 12				
				24,3	61			dec 12				
	D-Cure 2 ampullen per week - 4 weken // daarna 2 per maand	200.000	50.000	21,5	54			jan 11				
	D-Cure: 1 amp 1x/week		100.000	22,1	55			jan 10				
				18,3	46			dec 07				
				26,3	66			aug 07				
	D-Cure: 5 dr/dag		12.000	18,5	46			febr 07				
13				21,8	55	65	v	dec 12	hypoplastisch			
	D-Cure: 1 amp 2 x/maand		50.000	25,2	63			febr 11	myelodys-			
									plastisch			
				26,2	66			sept 08	syndroom, maligne			
14	D-Cure was 0 > 23 > 2 per week - 5 weken > 2 per maand	200.000	50.000	23,3	58	42	v	nov 12	arteriële hypertensie		werkt binnen	
				32,5	81			okt 11	matige li			
	D-cure - 1 ampul per week - 2 maanden > 2 x per maand	100.000	50.000	10,5	26			dec 09	atrium	zwanger		
	D-cure 1 ampul elke 3 weken		33.000	33	83			sept 08	dilatatie en licht			
	D-cure: 5 dr/dag		12.000	13,6	34			juli 07	aortaklep-			
				14,9	37			apr 07	sclerose			
15	start met D-Cure 1 per week 5 weken > 2 per maand > geen controle	100.000	50.000	29,9	75	48	v	nov 12			binnen	
16				16,2	41	20	v	maart 11				
	D-Cure 2x per maand		50.000	19,9	50			juli 09				
17	D-Cure was 0 > 27,4 > 2 per week - 5 weken > 2 per maand	200.000	50.000	27,4	69	47	v	nov 12				
				38,9	97			nov 11				
18	D-Cure 1 per week > 3 per maand		75.000	66,2	166	39	v	nov 12				
	D-Cure was 4 > 5 per maand > controle in maart	125.000		42,3	106			aug 12				
	D-Cure: 1 amp 2x/maand		50.000	29	73			febr 12				
	D-Cure			35,1	88			maart 11				
19	D-Cure 1 per maand > 21 > 2 per week - 6 wk > 3 per maand	200.000	75.000	21,2	53	60	m	nov 12	hypercho- lesterolemie		werkt binnen	
				25,8	65			okt 10	hypertriglyce-			
				18	45			febr 10	ridemie			
	D-Cure: 1 amp 1x/week		10.000	20,2	51			mei 08				
20	D-Cure 1 per mnd > 18 > 2 per week - 6 weken > 2 per mnd > mrt herpalen	200.000	50.000	17,9	45	47	v	nov 12	fibromyalgie			
	D-Cure 2 ampullen per week - 5 weken lang > D-Cure 2 per maand	200.000	50.000	15,9	40			juli 12				
				29,1	73			aug 08				
21				49,3	123	73	v	dec 12	arteriële hypertensie		maligne	
				33,6	84			aug 12	mitralis- en		melanoom	
									tricuspied-			
				25,8	65			juli 11	insufficiëntie			
	D-Cure: 2 ampullen 1 x per week, Duur 5 weken, Freq. 1/7	200.000		20,6	52			maart 11	hartfalen			
22	D-Cure 2 per week - 4 weken > dan 2 per maand > geen controle	200.000	50.000	20,2	51	40	v	nov 12	(druk)pijn		binnen	
	D-Cure: 1 amp 2x per maand		50.000	28,9	72			juni 10	sternum			
				25,2	63			mei 10	proximaal			
23	D-Cure 2 per week - 1 mnd > 2 per maand > controle januari	200.000	50.000	17,1	43	27	v	nov 12			werkt	
	D-cure: 1 amp 2x/maand		50.000	16,7	42			jan 09		zwanger	deels	
24	D-Cure was 0 > 2 per week - 4 weken > 2 per maand	200.000	50.000	20,8	52	36	v	nov 12			werkt binnen	half Afrikaans
25				44,2	111	73	m	jan 13	coloncarci-			
	D-Cure 1 dd 4 > 30 > 1 dd 5 dr.		45.000	30,4	76			jan 13	noom met			
									levermeta-			
	D3 Bonusan: 4 dr/dag		36.000	47,2	118			juni 12	stasen			
									mitralisklep-			
	D3 Bonusan: 4 dr/dag		36.000	30,3	76			okt 11	insufficiëntie			
	D3 Bonusan: 4 dr/dag		36.000									
	D-Cure 2x/maand		50.000									

Nummer	Inname vitamine D			Serumspiegel		Leeftijd	Geslacht	Seizoen bloedname	Ziekten	Zwanger	Zonlicht	Huidskleur
26	D-Cure 1 per week continueren > controle in maart		100.000	45,2	113	44	v	nov 12				
	D-Cure 3x per maand		75.000	39	98			maart 12				
				30,2	76			aug 11				
27				36,7	92	44	v	sept 12				
	D-Cure: 1 ampul 2 x per maand		50.000	34,9	87			nov 10				
				31,8	80			jan 09				
28	D-Cure: 1 ampul 1 x per maand		25.000	36,9	92	30	v	nov 12			werkt binnen	
29	D-Cure: 1 ampul 3 x per maand		75.000	35,1	88	44	v	sept 12	hypothyroidie		werkt binnen	
	D-Cure 2 per week, 6 weken > 2 per maand	200.000	50.000	18,6	47			febr 12				
	D-Cure 2 ampullen per week - 6 weken lang > 3 ampullen per maand	200.000	75.000	17	43			jan 11				
30	D-Cure 1 ampul per maand > controle na de winter		25.000	48,7	122	47	v	juli 12	fibromyalgie			
31	D-Cure 2 per maand > 30 > 3 per maand		75.000	29,7	74	57	m	febr 13			werkt binnen	
	D-Cure 2 mnd gestopt > 1 x per week 2 mnd > dan 2 per maand	100.000	50.000									
	D-Cure 0 > 2 per week 5 weken lang > 2 per maand > controle febr.	200.000	50.000	20,9	52			juli 12				
32				26,2	66	31	v	okt 09			werkt binnen	
				15,4	39			apr 09				
33	D-Cure: 1 ampul 2 x per maand		50.000	27,4	69	52	m	okt 12			werkt binnen	
				38,3	96			apr 10				
	D-Cure: 1 ampul 3 x per maand,		75.000	23,9	60			jan 10				
	D-Cure 1 ampul per maand		25.000	23	58			dec 08				
34				32	80	37	v	aug 11			werkt binnen	
				36,5	91			mei 11		zwanger		
	D-Cure: 1 ampul 2 x per maand,		50.000									
35	D-Cure 2 ampullen per week - 1 mnd > 3 x per maand > controle oktober	200.000	75.000	26,2	66	48	v	mei 12				
				19,3	48			jan 11				
36				26,4	66	32	v	okt 12			werkt binnen	
	D-Cure: 1 ampul 3 x per maand,		75.000	34,2	86			maart 12		zwanger		
				28,1	70			jan 12		zwanger		
				32,5	81			okt 11		zwanger		
	D-Cure: 1 ampul 3 x per maand		75.000	27,7	69			mei 11				
37	Vitamine D3 - Bonusan - 7 druppels 1 x per dag		63.000			53	v	febr 12	mammacar-cinoom met lever- en botmeta's			
	D-Cure 1 dd 5 > 7		63.000		73			okt 11				
	Vitamine D3 - Bonusan - 7 druppels 1 x per dag	63.000	45.000					mei 11				
					89			okt 10				
	Vitamine D3 - Bonusan - 1 dd 5 dr. (=1500 IE) - iter 5x		45.000					okt 09				
					48			sept 07				
38	D-Cure eens per 6 weken > D-Cure 1 per week / 6 weken > 2 x / mnd > controle maart	100.000	50.000	23,1	58	61	m	okt 12			werkt binnen	
	D-Cure: 1 ampul 2 x per maand,		50.000	18,5	46			jan 11				
39	D-Cure: 1 ampul 1 x per week		100.000	44	110	67	m	juni 12				
				43,6	109			okt 11				
	1 D-Cure: ampul 1 x per week		100.000	41,2	103		enkel vit D	apr 11				
				39	98		enkel vit D	okt 10				
	D-Cure - 1 ampul per week > over 3 mnd labo controle		100.000	12,1	30			maart 10				
				29,6	74			nov 09				
40				31,2	78	66	v	juni 12	hypothyroidie			
				28,6	72			juni 11				
				30,3	76			apr 11				
				61,6	154			febr 09				
				34,9	87			mei 07				
41	D-Cure: 1 ampul 2 x per maand		50.000	26,6	67	65	m	okt 12				
				28,7	72			maart 11				
				46,3	116			aug 10				
				28,6	72			aug 09				
	D-Cure: 1 ampul 2 x per maand		50.000	12,2	31			jan 09				
42				27,2	68	53	v	okt 12	hypothyroidie			
	D-Cure: 1 ampul 2 x per maand		50.000	22	55			nov 11				
				20,6	52		enkel vit D	aug 11				
				27,5	69			maart 11				
				13,7	34			maart 09				
				33,8	85			aug 08				
	D-Cure 1 dd 7 dr.		63.000	17,1	43			jan 08				
				9,4	24			maart 06				
43	D-Cure: 1 ampul 1 x per maand		25.000	39,5	99	55	v	mei 08				
	D-Cure 10 druppels 1 x per dag		24.000	11,9	30			dec 07				
44	D-Cure: 1 maand 2 D-Cure per week > daarna 2 per maand - gezien labo en de klachten	200.000	50.000	16,2	41	19	v	jan 09				
45	D-Cure 3 ampullen per maand		75.000	35,9	90	53	m	okt 11	hypertensie			
				36,7	92			apr 11				
	D-Cure 1 ampul per week		100.000	22,3	56			nov 10				
	D-Cure 2 x per maand		50.000	24,7	62			maart 10				
	D-Cure 2 x maand		50.000	36,6	92			juli 09				
	D-cure 1 dd 1 ampul per maand		25.000	36,6	92			aug 08				
	D-Cure: 1 ampul 2 x per maand		50.000	15,6	39			apr 08				
46	D-Cure: 1 ampul 2 x per maand		50.000	19,8	50	64	v	apr 10	witte jas hypertensie			
				43,5	109			aug 07				
47	neemt D-Cure 2 x per maand		50.000	36,3	91	56	m	okt 11				
	D-Cure: 1 ampul 2 x per maand		50.000	42,4	106			aug 11				
	D-Cure 1 x per week - 2 mnd > 3 x per maand		75.000	19,2	48			maart 10				
				21,4	54			dec 09				
	D-Cure: 1 ampul 2 x per maand		50.000	23,7	59			juni 08				
48	D-Cure: 1 ampul 2 x per maand		50.000	39,8	100	47	v	maart 12			werkt binnen	
	D-Cure: 1 ampul 1 x per week, gedurende 1 maand, daarna 1 ampul 2 x per maand	100.000	50.000	20	50			jan 08				
49	D-Cure: 1 ampul 1 x per week		100.000	23,8	60	34	v	okt 12				
	D-Cure: 1 ampul 1 x per week		100.000	23,3	58			sept 10				
	D-Cure: 1 ampul 1 x per week, Duur 2 maanden		100.000	6	15			jan 09				
50	D-Cure: 1 ampul 2 x per maand		50.000	26,7	67	44	v	aug 08			werkt	
	D-Cure: 1 ampul 2 x per maand		50.000	31,3	78			aug 09				

Detailinformatie:

Wat betreft de referentiewaarden kan bij nr. 3 gezien worden dat zelfs bij een waarde van 98 nmol/l de substitutie nog opgedreven wordt. Dit is een vrouw met een mammacarcinoom.

Bij nr. 14 blijft er bij een waarde van 83 nmol/l nog steeds gesubstitueerd worden.

Bij nr. 15 met een waarde van 74 nmol/liter en zonder relevante pathologie wordt ook gesubstitueerd.

Bij nr. 25 wordt met een substitutie van 4 dr. D-Cure 1dd een waarde van 76 nmol/l bereikt, waarna wordt overgegaan naar 5 dr. D-Cure 1dd. Ook bij een waarde van 118 nmol per liter wordt er gewoon aan de dosis van 1200 IU per dag verder gesubstitueerd. Dit betreft wel een persoon met coloncarcinoom en levermetastasen. Hier zien we ook dat vitamine D wordt opgestart zonder dat er al een 25-OH vitamine D waarde terug te vinden is in het dossier.

Bij 27 wordt er bij een waarde 87 nog verder gesubstitueerd en dit betreft een patiënt zonder relevante pathologie.

Bij nr. 30 wordt bij een waarde van 121 nmol/l nog gesubstitueerd met 1 ampul D-Cure per maand. Deze patiënte heeft fibromyalgie.

Bij nr. 31, een patiënt zonder relevante pathologie, wordt met substitutie een waarde van 74 nmol per liter bereikt en wordt de dosis vitamine D nog verhoogd met 25,000 IU per maand (gelijk aan 800 IU/dag).

Bij nr. 45 wordt er zelfs bij een waarde van 90 nmol/l nog verder gesubstitueerd met 3 ampulles per maand, dus 75,000 IU per maand (gelijk aan 2500 IU per dag). Hier is de relevante pathologie hypertensie.

Bij nr. 47 wordt er zelfs bij een waarde van 106 nmol/l nog verder gesubstitueerd met 2 ampullen per maand, dus 50,000 IU per maand (gelijk aan 1666 IU per dag).

Bij de 2 patiëntes met mammacarcinoom (nr. 3 en 37) en bij de persoon met coloncarcinoom (nr. 25) wordt tot zeer hoge waarden gesubstitueerd, er wordt namelijk 89, 118 en 106 nmol/l gewoon verder gesubstitueerd. Bij het resultaat van 89 nmol/l wordt zelfs nog steeds verhoogd.

Patiëntenfolder

Patiëntenfolder Vitamine D

Samenvatting

- Vitamine D is erg belangrijk voor de opbouw, groei en sterkte van uw botten en van uw gebit.
- Wanneer de zon op uw huid schijnt, wordt er in uw huid meteen vitamine D gemaakt.
- Er zit vitamine D in vette vis en in levertraan (visolie).
- Is er te weinig vitamine D, dan geeft dat bij kinderen groeiafwijkingen en bij ouderen verzwakking van de botten.

Waar is vitamine D voor nodig?

Vitamines zijn stoffen die de mens nodig heeft om het lichaam gezond te houden. Bijvoorbeeld voor de groei, de kracht, de afweer en het herstel van ons lichaam. Ook voor de werking van ons zenuwstelsel.

Vitamines zitten hoofdzakelijk in onze voeding. Sommige vitamines, zoals Vitamine D, kunnen we ook zelf maken.

Vitamine D is erg belangrijk voor:

- de opbouw,
- de groei en sterkte van uw botten en van uw gebit.

Uw botten zijn opgebouwd uit calcium en fosfaat. Vitamine D zorgt er voor dat calcium en fosfaat via de darm goed worden opgenomen in het bloed. Daarna zorgt vitamine D er voor dat deze stoffen vanuit het bloed in het bot terecht komen. Ze worden daar ingebouwd, als bakstenen in de muur van een huis. Vitamine D werkt op de nieren en werkt samen met de bijschildklier. Vitamine D heeft invloed op de werking van uw spieren en op uw afweer.

Hoe kom ik aan vitamine D?

Zonlicht
Wanneer de zon op uw huid schijnt, wordt er in uw huid meteen vitamine D gemaakt. Wanneer uw huid geleidelijk bruin wordt, remt dat de aanmaak van Vitamine D. Iemand met een donkere huid zal bij dezelfde hoeveelheid zonlicht dan ook minder vitamine D maken. In een land met weinig zon, of met veel kou waardoor men veel kleding draagt, zullen donkere mensen sneller een gebrek aan vitamine D hebben. Bij ouderen (70 plus) kan de huid wat minder goed vitamine D maken.

Voeding
Er zit vitamine D in vette vis en in levertraan (visolie). In rundvlees, kaas en eieren zit een klein beetje vitamine D. In België is vitamine D aan bepaalde margarines toegevoegd. Het zit soms ook in de oliën of vetten die u gebruikt bij het bakken en braden. Als er vitamine D in zit staat dit op de verpakking. Verder is er vitamine D toegevoegd aan flesvoeding voor baby's.

Omdat er in al die voeding toch maar weinig vitamine D zit, blijft het belangrijk om dagelijks buiten te komen. Bedenk daarbij dat het zonlicht / daglicht alleen werkt op onbedekte huid.

Te weinig vitamine D

Is er te weinig vitamine D, dan geeft dat vooral een probleem met de botten. Bij kinderen gaat het vooral om groeiafwijkingen en bij ouderen om verzwakking van de botten waardoor deze gemakkelijker breken.

- Wanneer een kind een ernstig tekort aan vitamine D en calcium heeft, worden zijn botten steeds zwakker. Dit heeft ook invloed op de groei. Deze kinderen zijn kleiner, hebben slappere spieren, kromme scheenbenen, een uitstekend voorhoofd en knobbels langs de ribben. We noemen dit Rachitis of Engelse ziekte.
- Bij volwassenen kan een soort verweking van de botten optreden met klachten als spierzwakte, moeheid, pijn in de botten, moeilijk op kunnen staan en gemakkelijk brekende botten. Dit heet osteomalacie.
- Tekort aan vitamine D en calcium kan ook botontkalking veroorzaken, met name bij vrouwen na de overgang. Dit heet osteoporose. Ook bij botontkalking hebben de brozere botten een grotere kans op breken. Op oudere leeftijd kunnen daardoor wervels inzakken.

Als er goede redenen zijn om te denken dat u een tekort heeft aan vitamine D kan de hoeveelheid vitamine D in uw bloed worden bepaald.

Te veel vitamine D

Als iemand gedurende langere tijd te veel vitamine D tabletten slikt (dagelijks meer dan 2.000 IU of maandelijks meer dan 60.000 IU), kan dat klachten geven als:

- misselijkheid,
- verstopping,
- verminderde eetlust en
- slaperigheid.

Ook kan langdurig te veel gebruik schade geven aan nieren, hart en bloedvaten.

Adviezen bij vitamine D

Aangezien het aannemelijk is dat een voldoende hoge vitamine D waarde geassocieerd is met minder kans op kankers, hart- en vaatziekten, diabetes en depressie, wordt er in onze praktijk voor gekozen om iedereen vitamine D toe te dienen volgens onderstaand schema.

0-1 jaar	400 IU/dag= 5 druppels D-Cure bij volledige borstvoeding. Niet bij kunstmelk.
1-4 jaar	600 IU/dag = 7 à 8 druppels D-Cure/dag
4-10 jaar	600 IU/dag = 7 à 8 druppels D-Cure/dag of 18.000 IU/maand magistraal
10-18 jaar	1.000 IU/dag = 12 druppels D-Cure/dag of 30.000 IU/maand magistraal
19+ jaar	50.000 IU/maand magistraal

Bronnen:

- Patiëntenbrief vitamine D (thuisarts.nl)
- Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België, Herziening 2009. 92 p.
- Holick MF, Binkley NC, Bisschoff-Ferrrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM, Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011 Jul; 96 (7): 1911-30.
- Gezondheidsraad (Nederland). Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. 2012. 151 p.
- Toward Optimized Practice (TOP) Working Group for Vitamin D. Guideline for Vitamin D Testing and Supplementation in Adults. Edmonton, AB: Toward Optimized Practice. 2012 Oct. 4 p.

Referenties

[1] Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België, Herziening 2009. 92 p.
[2] Holick MF, Binkley NC, Bisschoff-Ferrrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM, Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011 Jul; 96 (7): 1911-30.
[3] Gezondheidsraad (Nederland). Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. 2012. 151 p.
[4] Clinical use of vitamins. EBM PracticeNet. 2011 Duodecim Medical Publications Ltd. Beschikbaar via www.ebmpracticenet.be/nl/paginas/default.aspx?ebmid=ebm00518. Geraadpleegd februari 2013.
[5] Hypocalciëmie, hypoparathyroïdie en vitamine D-tekort. EBM PracticeNet. 2011 Duodecim Medical Publications Ltd. Beschikbaar via www.ebmpracticenet.be/nl/paginas/default.aspx?ebmid=ebm00501. Geraadpleegd februari 2013.
[6] Nutritional disorders in the elderly. PracticeNet. 2011 Duodecim Medical Publications Ltd. Beschikbaar via www.ebmpracticenet.be/nl/paginas/default.aspx?ebmid=ebm00467. Geraadpleegd februari 2013.
[7] Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR,Haikerwal A, Daly RM, Sanders KM, Seibel MJ and Mason RM. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. Med J Aust 2012; 196 (11): 686-687.
[8] Toward Optimized Practice (TOP) Working Group for Vitamin D. Guideline for Vitamin D Testing and Supplementation in Adults. Edmonton, AB: Toward Optimized Practice. 2012 Oct. 4 p.
[9] Guidelines and Protocols Advisory Committee, approved by the British Columbia Medical Association and adopted by the Medical Services Commision. Vitamin D testing protocol. Clinical Practice Guidelines and Protocols in British Columbia. Province of British Columbia. 2010 Oct. 6 p.
[10] University of Texas at Austin School of Nursing, Family Nurse Practitioner Program. Recommendations for the diagnosis and management of vitamin D deficiency in adults. Austin (TX): University of Texas at Austin, School of Nursing; 2009 May. 16 p.
[11] Godel JC, Canadian Paediatric Society, First Nations, Inuit and Métis Health Committee. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. Paediatr Child Health 2007;12(7):583-9
[12] Ministry of Health and Cancer Society of New Zealand. Consensus Statement on Vitamin D and Sun Exposure in New Zealand. Wellington: Ministry of Health. 2012. 18 p.
[13] Vulliemoz NR, McVeigh E, Kurinczuk J, Scientific Advisory Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Nutrition in Pregnancy. Scientific Impact Paper No. 18 by the RCOG. 2010 Sept. 7 p.
[14] National Institute for Health and Clinical Exellence (NICE). Improving the nutrition of pregnant and breastfeeding mothers and children in low-income households. NICE public health guidance 11. 2008 March, update 2011 July. 107 p.
[15] Voor verdere informatie, zie: www.agreetrust.org
[16] IOM(Institute of Medicine) . Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press. 2011. 1115 p.
[17] Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. J Clin Encocrinol Metab2005; 90:3215-3224.
[18] Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int 1997; 7:439-443.
[19] De Cannière AS, Devroey D. Vitamine D-deficiëntie in een multiculturele huisartsenpraktijk. Masterproef Huisartsgeneeskunde 2010. 43 p.
[20] Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). Cancer Causes Control 2005;16 (2) 83- 95.
[21] Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WA, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am. J. Clin. Nutr. 2006; 84 (1): 18-28.
[22] Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS 2008. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 117: 503-511.
[23] Preventief gebruik van vitamine D. Folia Pharmacotherapeutica, Februari 2007. 1 p.