Opvolging van vitamine D-substitutie na ontslag uit het ziekenhuis

Rebecca Koop, Vrije Universiteit Brussel

Promotor: Prof. Dr. L. Borgermans, Vrije Universiteit Brussel

Praktijkopleider: Dr. K. Mulkens, Dr. E. Vanden Broecke, Dr. F. Vandeputte

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Academiejaar 2015-2016

Dankwoord

De voorbije twee jaar waren niet altijd even gemakkelijk en om naast het werk in overvloed, de opleidingen, een gezinsleven, een sociaal leven ook nog een masterproef te maken, leek mij onmogelijk. En toch is het gelukt, dankzij de goede ondersteuning en motivatie.

Dank aan mijn familie en vrienden, gewoon omdat jullie er zijn.

Heleen, heel erg bedankt voor de goede adviezen en de grote hulp zonder die de laatste loodjes nog veel zwaarder geweest zouden zijn.

Bedankt aan het artsen en het personeel van het AZ Sint-Jozef voor de fijne en leerrijke tijd.

Inhoud

Dankwoord 2

1 Abstract 4

2 Inleiding 5

3 Literatuurstudie 6

3.1 Werking van vitamine D 7

3.2 Wat zijn de aanbevelingen voor België? 8

3.3 Wat zijn de aanbevelingen rond vitamine D-substitutie voor de geriatrische populatie? 9

3.4 Voeding en vitamine D 12

3.5 Algemene beschouwing over het invloed van vitamine D 14

3.6 Invloed op botgezondheid en fractuurrisico 14

4 Ziekenhuisonderzoek 16

4.1 Methode 16

4.2 Resultaten 17

5 Bespreking 21

6 Conclusie 23

7 Referenties 25

8 Bijlagen 29

1 Abstract

Onderzoeker: dr. Rebecca Koop

Promotor: Prof. Dr. L. Borgermans

Praktijkopleider: Dr. K. Mulkens, Dr. E. Vanden Broecke, Dr. F. Vandeputte

Context: Vitamine D-suppletie is een controversieel onderwerp. Er worden heel veel positieve effecten toegeschreven aan de toediening van dit vitamine. In de geriatrische populatie komt een tekort vaak voor, deze diagnose wordt veelal gesteld op basis van een bloedname. Om het tekort te herstellen, wordt supplementatie opgestart, deze start kan ook gebeuren tijdens een ziekenhuisopname.

Onderzoeksvraag: Voor de literatuurstudie werd de werking, de aanbevelingen voor supplementatie en de evidentie van toegeschreven effecten van vitamine D onderzocht. Het ziekenhuisonderzoek tracht de vraag te beantwoorden hoeveel patiënten meer dan een jaar na ontslag uit het ziekenhuis nog altijd de vitamine D-supplementen nemen die tijdens de opname werden opgestart?

Methode: Het onderzoek bestaat uit twee delen, een literatuurstudie en een ziekenhuisstudie. De literatuur werd volgens het watervalprincipe onderzocht op relevante bronnen over de werking van vitamine D, de aanbevelingen voor de geriatrische bevolking en toegeschreven effecten van vitamine D. Het onderzoeksproject zelf werd uitgevoerd op de geriatrie van het algemeen AZ Sint-Jozef in Mortsel, waar bij alle patiënten die op de dienst opgenomen waren tussen 1 september 2014 en 28 februari 2015 of er gestart werd met supplementen. Dit gebeurde via de hospitalisatiebrief. Er werd naar de opvolging van deze supplementen gekeken door verslagen van volgende contacten in het ziekenhuis te screenen of contact op te nemen met de huisarts.

Resultaten: De streefwaarde van 25(OH)D als parameter voor de vitamine D status ligt bij de oudere populatie tussen 20 en 30 ng/mL, waarbij te hoge waardes mogelijks toxisch kunnen zijn. Vitamine D wordt gebonden aan een intranucleaire receptor VDR die in verschillende menselijke weefsels voorkomt. Buiten het effect op het musculoskeletaal systeem schrijft men talrijke andere effecten aan vitamine D toe op basis van aanwezigheid van de VDR. In RCTs konden deze effecten niet aangetoond worden. Een vitamine D-tekort kort komt zeer veel voor bij ouderen en blijkt moeilijk te herstellen door voeding alleen. Supplementen zijn een mogelijke oplossing. Deze dienen vooral op basis van het risicoprofiel gestart te worden. Van de opgenomen 301 patiënten werd er bij 141 gestart met supplementen. Meestal wordt het advies van de specialist voor toediening van supplementen opgevolgd.

Conclusie: Vitamine D blijft een controversieel onderwerp. Er is geen gouden standaard in de literatuur over de streefwaarden. Supplementatie is meestal nodig voor het bereiken van de streefwaardes. In het ziekenhuis voorgeschreven supplementen worden meestal verder voorgeschreven. Momenteel is er onvoldoende evidentie om vitamine D voor andere indicaties dan botgezondheid en bij een verhoogd fractuurrisico toe te dienen. Toediening van supplementen dient meestal samen met calcium te gebeuren op basis van het risicoprofiel. Betere studies zijn nodig. Buiten medicatie is ook toepassing van algemene maatregelen nodig in het kader van fractuurpreventie.

E-mail: rebecca.koop@web.de

2 Inleiding

Enkele collega's voor mij hebben zich reeds verdiept in het onderwerp vitamine D-substitutie. Waarom zou er nog een thesis over geschreven moeten worden?

Het eerste jaar van mijn opleiding heb ik in een klein regionaal ziekenhuis gewerkt. Naar aanleiding van een laag vitamine D gehalte in het bloed, startten wij bij veel patiënten substitutietherapie onder de vorm van orale ampullen op. Vitamine D is een medicament dat in België zonder voorschrift verkrijgbaar is. Het is een geneesmiddel dat de patiënten volledig zelf moeten betalen, waarvan zij zich niet onmiddellijk beter of slechter voelen bij het al dan niet innemen ervan. Bovendien maakt het een reeds lange lijst van medicamenten omwille van polypathologie nog langer.

In de literatuur van de laatste jaren kreeg vitamine D steeds meer aandacht. In observationele studies werden er zodanig veel goede effecten aan de substitutie toegeschreven dat het een wondermiddel leek te zijn. In gerandomiseerde controlestudies konden deze effecten echter niet bewezen worden.

Mijn vraagstelling peilt naar de opvolging van deze substitutie na ontslag uit het ziekenhuis. Wordt vitamine D-substitutie verder voorgeschreven door de huisarts?

In feite gaat het hier over interdisciplinaire samenwerking van verschillende groepen: de behandelende specialist in het ziekenhuis stelt een medicatieschema op voor de behandelende huisarts in de ambulante praktijk. In hoeverre wordt hetgeen wat door de specialist werd gestart, verder gezet door de huisarts?

In de literatuurstudie wordt dieper ingegaan op de evidentie van vitamine D-substitutie.

3 Literatuurstudie

Relevante literatuur werd eerst gezocht via huisartsenrichtlijnen. Hierbij werd er gekozen voor de Nederlandse richtlijnen van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en voor de Belgische richtlijnen van EBMPracticeNet, de Hoge Gezondheidsraad en het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI).

Verder werden er systematische reviews en meta-analysen bestudeerd met de volgende inclusiecriteria: minder dan vijf jaar oud, verschenen in het Engels of Nederland, zo mogelijk betrekking tot de geriatrische populatie.

Indien hieruit niet voldoende informatie werd bekomen, werden de artikels over de studies zelf gelezen.

Als zoekmotoren werd gebruik gemaakt van PubMed en CEBAM.

Tenslotte werd via een screening van de referentielijsten gezocht naar relevante literatuur.

De vragen die de literatuurstudie tracht te beantwoorden zijn:

- Waarin bestaat de werking van vitamine D in het lichaam?
- Wat zijn de aanbevelingen voor België?
- Wat zijn de aanbevelingen voor de geriatrische populatie?
- Kan voeding aan deze behoeften voldoen?
- Wat zijn de verwachtingen aan deze substitutie?
- Wat is de invloed van vitamine D op de botgezondheid en het fractuurrisico?

Zoektermen

- vitamin(e) D, suppletion, health, multiple health outcomes, elderly, toxicity en combinaties hiervan

3.1 Werking van vitamine D

Vitamine D is een bijzondere molecule dat volgens zijn eigenschappen eerder bij de hormonen geclassificeerd kan worden dan bij de vitamines gezien de mens in staat is tot endogene synthese en de actieve metaboliet geproduceerd wordt in een ander weefsel dan waar het zijn functie uitoefent[1] [1].

Natuurlijk komt vitamine D voor onder twee verschillende vormen, ergocalciferol en cholecalciferol oftewel vitamine D2 en D3. Gisten zijn in staat om vitamine D2 aan te maken. Vitamine D3 wordt door mens en dieren zelf gesynthetiseerd waarvoor UVB straling door blootstelling aan zonlicht noodzakelijk is. Deze synthese gebeurt vanuit 7-dihydrocholesterol waarvan de beschikbare hoeveelheid in de huid omwille van leeftijdsgebonden factoren afneemt wat een verminderde endogene aanmaak veroorzaakt [2].

Naast de endogene synthese wordt er ook vitamine D met de voeding opgenomen. Zowel het in de huid aangemaakte als het met de voeding opgenomen vitamine D worden in de bloedstroom gebonden aan het vitamine D-bindend proteïne. Door middel van twee hydroxyleringsreacties in de nieren en in de lever wordt het omgezet tot zijn biologisch actieve vorm, het 1,25 $(OH)_2D$. Vanuit de lever wordt het geactiveerde vitamine afgegeven aan de bloedbaan en bereikt op deze weg zijn eindbestemming [3]. 25(OH)D is de belangrijkste metaboliet van vitamine D in het plasma en wordt tegenwoordig beschouwd als de beste merker voor de vitamine D-status [2]. Dit geldt echter enkel bij een lage blootstelling aan de zon [4]. De 25(OH)D spiegel zet zich samen uit de concentratie van 25(OH)D2 en 25(OH)D3 , waarbij 25(OH)D2 enkel door de voeding aangeleverd wordt en 25(OH)D3 zowel door voeding als door endogene productie verhoogt [5].

Het geactiveerde 1,25$(OH)_2D$ is vetoplosbaar waardoor het celmembranen rechtstreeks passeren. In de celkern bindt het aan de Vitamin D receptor (VDR), een intranucleaire transcriptiefactor [6]. De VDR is aanwezig in verschillende types van menselijk weefsel waarbij zich de hoogste dichtheid bevindt in intestinale enterocyten, eilandjes van Langerhans, de renale distale tubuli en osteoblasten. De VDR is de enige intranucleaire bindingsplaats met een hoge affiniteit voor

[1] Henderson's Dictionary of Biology, Edition 2005
p. 701 **Vitamin "**any of various organic compounds needed in minute amounts for various metabolic processes and synthesized by plants and some lower animals, but which must be supplied by the diet of higher animals. The lack of the appropriate vitamin causes a deficiency disease" Nederlands: Vitamine een van verschillende organische vebindingen die in kleinste hoeveelheden nodig zijn voor verschillende metabole processen en die aangemaakt worden door planten en lagere diersoorten, maar die aangeleverd moeten worden door de voeding van hogere diersoorten. Het tekort van een bepaald vitamine veroorzaakt een avitaminose (ziekte van een tekort)
p 302 **Hormone** "a substance that is produced by one tissue and transported to another tissue where it induces a specific physiological response" Nederlands: Een substantie die geproduceerd wordt door een weefsel en getransporteerd wordt naar een ander waar het een specifiek fysiologisch antwoord uitlokt.

$1,25(OH)_2D$ [6]. Het onderzoek om de invloed van vitamine D op ziekteprocessen te bestuderen, is gebaseerd op de overvloedige aanwezigheid van VDR in de verschillende weefsels. Een rechtstreekse invloed van vitamine D werd aangetoond voor meer dan 200 verschillende genen. [7]

Het $1,25(OH)_2D$ zorgt voor een verhoogde opname van calcium en fosfor ter hoogte van de enterocyten en een verminderde excretie ter hoogte van de renale tubuli, het verhoogt de botmineralisatie en onderdrukt de vrijzetting van parathyroïdhormoon (PTH) vanuit de bijschildklieren. De secretie van PTH neemt toe bij te lage plasmaspiegels van plasmaspiegels van vitamine D. PTH zorgt voor een stijging van de calciumconcentratie door verhoogde opname intestinaal en door de vrijzetting van calcium vanuit het bot [4].

Naast zijn regulatiefunctie in de calciumhomeostase heeft vitamine D vermoedelijk ook een invloed op de genexpressie, waarbij een rechtstreekse invloed van vitamine D voor meer dan 200 genen werd aangetoond [7]. Deze effecten van vitamine D zijn tegenwoordig het beste bestudeerd voor de hematopoïetische cellen. Vitamine D zou een invloed hebben op celgroei en -differentiatie alsook op de aangeboren en verworven immuniteit [8].

3.2 Wat zijn de aanbevelingen voor België?

In 2015 verscheen een herziene versie van de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad omtrent vitamines en sporenelementen [2]. De dosering van vitamine D-supplementen dient het bereiken van de ideale serumconcentratie 25(OH)D. Voor vitamine D geeft de Hoge Gezondheidsraad een maximum toegelaten inname van 50 µg (2000 IE) aan [2]. Deze waarde geeft niet de dagelijkse behoefte weer, maar is een dosis die toegediend kan worden zonder een mogelijks toxische serumconentratie te bereiken waarbij bijwerkingen zouden kunnen optreden [2]. Momenteel is er echter geen bewijs dat dagelijkse dosissen tot 4000 IE zelfs bij mensen zonder deficiëntie bijwerkingen uitlokken [9]. De aanbevolen dagelijkse dosis voor supplementatie bij volwassenen boven 70 jaar ligt momenteel bij 20 µg of 800 IE [10], [2]. Hierbij wordt geen onderscheid in dosering voor geslacht of pathologie gemaakt. Op de Belgische markt zijn verschillende toedieningsvormen beschikbaar die zowel dagelijkse als maandelijkse supplementatie mogelijk maken. Dagelijkse orale toediening van 800 IE geniet hierbij de voorkeur, omdat deze toedieningswijze het best bestudeerd is [10]. De halfwaardetijd van vitamine D bedraagt echter twee maanden wat betekent dat dagelijkse toediening niet nodig is [4]. Grotere toedieningsintervallen zoals maandelijks zijn bijgevolg ook mogelijk en hebben in studies eveneens hun efficiëntie bewezen [11]. Het toedienen van hoge dosissen per vier maanden of jaarlijks is af te raden omdat dit in studies gepaard gaat met een verhoogd valrisico [12].

Voor de specialiteiten enkel op basis van vitamine D al dan niet in associatie met calcium is er geen terugbetaling door het RIZIV voorzien. Wel zijn er specialiteiten beschikbaar in het kader van osteoporosebehandeling waarbij calcium en vitamine D in geassocieerd zijn met een bisfosfonaat, waarvoor een tussenkomst door het RIZIV bestaat.

In 2014 werden er in België 63 miljard IE vitamine D in associatie met calcium door publieke apotheken afgeleverd. Dit is goed voor een omzet van 24,3 miljoen euro. Opvallend hierbij is dat de omzet stijgt in de loop der jaren, terwijl het aantal afgeleverde dosissen afneemt [12]. Over het aantal afgeleverde IE vitamine D niet geassocieerd aan calcium, waren er geen gegevens beschikbaar.

3.3 Wat zijn de aanbevelingen rond vitamine D-substitutie voor de geriatrische populatie?

De voorbije jaren is er een toenemende aandacht voor het juiste voorschrijfgedrag bij oudere patiënten. Multimorbiditeit met de begeleidende polyfarmacie is een belangrijk probleem in deze groep. Er moet niet enkel rekening gehouden worden met de mogelijke interactie van geneesmiddelen, maar ook met het groter risico op ongewenste effecten [13]. De STOPP/START criteria kunnen een leidraad vormen voor het stoppen of opstarten van een medicamenteuze behandeling bij patiënten ouder dan 65 jaar [14]. De criteria zijn bedoeld voor de juiste medische behandeling bij ouderen boven de 65 jaar tot het moment waar het opstarten van een palliatief beleid geïndiceerd is. Bij de STOPP-criteria gaat het over medische behandeling die gestopt moet worden [2], de START-criteria kunnen een leidraad vormen voor het opstarten van medicatie bij ouderen [3]. De meest recente herevaluatie dateert van 2014, toen mits een consensusvergadering tussen 19 Europese experten de oorspronkelijke criteria werden aangepast op basis van de huidige evidentie [15].

In de oorspronkelijke START-lijst van 2008 werd de toediening van vitamine D uitsluitend aanbevolen bij het aantonen van osteoporose, of radiologisch (door middel van een botdensitometrie), door het optreden van een broosheidsfractuur (dit is een fractuur ten gevolge van een verhoogde breekbaarheid van de botten bijvoorbeeld na een mineur trauma of spontaan) of bij het optreden van een verworven dorsale hyperkyfose [14].

[2] STOPP - Screening Tool of Older Person's Prescriptions, Nederlands: Sceening instrument voor de voorschriften van ouderen

[3] START - Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment – Nederlands: screening instrument om artsen aan te zetten tot de juiste behandeling

Bij de aanpassing van de START-criteria in 2014 werd de lijst met aanbevelingen voor de behandeling van musculoskeletale aandoeningen uitgebreid naar drie situaties waarbij de toediening van vitamine D geïndiceerd is. In de vernieuwde lijst worden deze supplementen niet alleen aanbevolen bij patiënten met gekende osteoporose en/of voorafgaande broosheidsfracturen en/of een T-Score van -2.5 op verschillende plaatsen, maar eveneens in geval van langdurige systemische corticoïd-therapie. In deze twee situaties wordt de toediening samen met calcium aanbevolen en bij langdurige systemische therapie met corticoïden aangevuld door een bisfosfonaat. Het derde geval waarbij enkel de toediening van vitamine D aanbevolen wordt, geldt bij huisgebonden ouderen of patiënten met een voorgeschiedenis van vallen of osteopenie (-1<T-score<-2.5 op verschillende plaatsen) [15]. Dit geldt dus voor veel mensen die opgenomen zijn in een woonzorgcentrum, maar ook voor bejaarden die omwille van een verminderde mobiliteit weinig buitenshuis komen.

Ook Farmaka vzw als onafhankelijk centrum bekijken in hun geneesmiddelenbrief deze vernieuwde lijst [16]. Zij ondersteunen de behandeling met vitamine D en calcium na langdurige systemische corticoïdtherapie gezien het risico op corticoïd-geïnduceerde osteoporose en dit in associatie met een bisfosfonaat. Vitamine D- en calciumsupplementen dienen ook algemeen toegediend te worden bij ouderen met een matig tot hoog risico op fracturen of bewezen osteoporose. Volgens Farmaka bestaat er echter in de huidige literatuur geen evidentie over het nut van systematische toediening van vitamine D en calcium aan thuiswonende ouderen zonder aangetoonde osteoporose en zou hier een onderscheid gemaakt moeten worden tussen verschillende groepen [16].[4]

De supplementatie van vitamine D dient het bereiken van een ideale serumconcentratie 25(OH)D, omdat deze beschouwd wordt als beste merker voor de vitamine D status. 25(OH)D geeft de som van het endogeen geproduceerde en het met de voeding opgenomen vitamine D weer.
De waarde van de ideale plasmaspiegel ligt in de literatuur meestal tussen 20 en 30 ng/mL.
Volgens de European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) dienen patiënten met osteoporose gesubstitueerd te worden bij een 25(OH)D-dosage onder 20 ng/mL. Boven deze waarde wordt de beste botmineralisatie gezien doordat de bot-turnover en het PTH-gehalte in het bloed normaliseren. Kwetsbare personen met een verhoogd val- en fractuurrisico moeten volgens de ESCEO zelfs tot een serumconcentratie 30ng/mL vitamine D-supplementen krijgen, omdat de beste bijkomstige effecten van vitamine D bereikt worden vanaf een bloedconcentratie boven 24ng/mL [11]. Niet botgerelateerde eindpunten worden volgens Bouillon reeds bij 20ng/mL bereikt [12]. Volgens Ross en haar collega's is reeds bij een 25(OH)D concentratie van 20 ng/mL de behoefte van meer dan 97,5% van de bevolking voldaan. Hogere

[4] Volgens de WHO wordt pas een T-score ≤-2,5 beschouwd als osteoporose en een waarde tussen -1 en -2,5 als osteopenie. [23]

waardes hebben geen toegevoegde waarde, zijn echter wel verbonden aan een risico op bijwerkingen [17]. Deze lagere streefwaarde van 20ng/mL wordt ook door de Hoge Gezondheidsraad aangegeven [2]. Vitamine D is vetoplosbaar en het gehalte varieert met het vetpercentage. De meeste studies houden hiermee geen rekening [12].

Indien bij meting van de serumconcentratie een verlaagde of verhoogde waarde 25(OH)D vastgesteld wordt, is de relevantie voor de kliniek niet eenduidig te bepalen, waardoor het nut van deze bepaling in de literatuur vaak in vraag gesteld wordt [10], [18]. De kans om bijvoorbeeld in de geriatrische populatie verlaagde waarden te vinden, is redelijk hoog gezien de risicofactoren voor een tekort. Bovendien houdt de behandeling van bijvoorbeeld osteoporose altijd vitamine D en calcium in en zouden risicogroepen onafhankelijk van hun serumconcentratie vitamine D - supplementen moeten krijgen wat we ook in de START-criteria terugvinden [10]. Zowel het BCFI als Sattara et al. raden een veralgemeende screening af gezien de hoge kosten voor de maatschappij - de kostprijs voor een serumbepaling vitamine D volstaat voor een supplementatie gedurende drie jaar [10], [18], [19].
Voor de ESCEO is de serumconcentratie eerder dan het risicoprofiel de bepalende waarde voor het opstarten van supplementen [11].

Het bepalen van de serumconcentratie 25(OH)D wordt wel aangeraden na het vaststellen van botbroosheid (osteoporose) en dit om secundaire, en dus mogelijks behandelbare oorzaken, uit te sluiten. Bovendien dienen alle patiënten met een risico op malabsorptie gescreend te worden [12].

Door de iatrogene toediening van hoge dosissen vitamine D kunnen bijwerkingen ontstaan. Het is echter niet geheel duidelijk vanaf welke serumconcentratie dit risico bestaat. Overmatige blootstelling aan zonlicht zorgt niet voor toxiciteit, gezien het overschot aan vitamine D door de zon weer afgebroken wordt [20]. Natuurvolken bereiken door hun dagelijkse blootstelling aan de zon serumconcentraties van 25(OH)D tussen 40 en 80 ng/mL [9]. Dit kan bijgevolg als veilig beschouwd worden en daarom kan de standaarddosering van 800 IE zonder al te veel controle toegediend worden.

Het onderliggende mechanisme van de beschreven bijwerkingen ligt in een overdreven genexpressie door activatie van de vitamine D receptor in de celkern [21]. Door deze overdreven genexpressie wordt een hypercalciëmie geïnduceerd die voor vroeg- of laattijdige bijwerkingen zorgt [20]. De 25(OH)D concentratie waarbij een hypercalciëmie optreedt varieert sterk, waardoor de 25(OH)D waarde niet als voorspeller van een hypercalciëmie mag beschouwd worden [4].

Vroegtijdige bijwerkingen die na enkele dagen of weken door deze geïnduceerde hypercalciëmie kunnen onstaan, zijn onder meer gastro-intestinale klachten, pijn van het bewegingsapparaat, neurologische klachten, polyurie en polydipsie en aritmieën. Laattijdig kunnen er nierstenen ontstaan [20].

De documentatie van deze bijwerkingen gebeurt volgens de Amerikaanse Agency for Healthcare Research and Quality op een ontoereikende manier. In veel studies wordt er zelfs onvoldoende aandacht besteed om deze te detecteren of te documenteren [22]. Er is vaak niet duidelijk af te leiden of de toegediende hoeveelheden vitamine D voor ongewenste neveneffecten zorgen. Meer studies over de toxiciteit van vitamine D zijn nodig. Hier stelt zich wel de vraag of dit ethisch haalbaar is [9].

3.4 Voeding en vitamine D

De serumconcentratie van vitamine D zet zich samen uit hetgeen wat onder invloed van de UVB straling ter hoogte van de huid geproduceerd wordt en wat uit de voeding wordt opgenomen. De endogene productie van vitamine D neemt met de leeftijd af, waardoor het aandeel dat met de voeding moet worden opgenomen, stijgt. De voeding staat in voor 10-20% van de dagelijkse vitamine D-inname [11]. Als thuiswonenden of chronisch zieken praktisch niet meer buitenshuis komen en bijgevolg geen blootstelling aan de zon hebben, is het dan mogelijk om dit tekort enkel door de voeding te compenseren?

De dagelijkse aanbevolen inname van vitamine D ligt in België voor ouderen boven 65 jaar tussen 400 en 800 IE per dag oftewel 10 tot 20 µg [2]. In andere landen zijn deze waarden vergelijkbaar. [11]. Gezien ook gisten en dieren vitamine D aanmaken, kunnen zij als natuurlijke vitamine D-bron voor de mens fungeren. Vaak blijken dit kleine hoeveelheden en zijn er slechts weinig voedselproducten met een significant vitamine D-gehalte. (zie onderstaande tabel, [11])

Bron (per 100g)	Hoeveelheid vitamine D (in IE)
Wilde zalm	600-1000
Gekweekte zalm	100-250
Sardienen (uit blik)	300-600
Makreel (uit blik)	250
Tonijn (uit blik)	236
Levertraan (per eetlepel)	400-1000
Shiitake paddestoelen (vers)	100
Shiitake paddestoelen (gedroogd)	1600
Eidooier (per stuk)	20
Verse paddestoelen	76
Boter	52
Emmentaler kaas	44

Uit deze tabel wordt duidelijk dat het niet voor iedereen mogelijk zal zijn om enkel door middel van de voeding aan de vereisten te voldoen. Dit wordt verder bemoeilijkt voor wie weinig vis eet.
Indien er wel voldoende blootstelling aan de zon is, vermindert het aandeel vitamine D dat de voeding moet aanbrengen naar 40 – 160 IE/dag.[5] Europese studies tonen een inname tussen 44 en 328 IE/dag, waarbij de P95[6] tussen 96 en 640 IE/dag ligt. Enkel in de studie met de hogere waarden werden ook ouderen boven 65 jaar opgenomen [5]. In een Nederlandse studie bij zelfstandig wonende ouderen in Nederland lag de gemiddelde dagelijkse inname bij 100 IE [23]. Als er een voldoende blootstelling aan de zon is, voldoen deze 100 IE wel ongeveer aan wat door de voeding minstens aangeleverd moet worden. In Nederland wordt op jaarbasis de dagelijkse productie onder invloed van de zon geschat op gemiddeld 240 tot 280IE/dag [24]. De productie varieert met het seizoen met een piek in de zomer en nagenoeg geen endogene aanmaak in de winter [24]. In de delen van Europa noordelijk van Madrid gelegen is er tussen oktober en maart geen aanmaak van vitamine D in de huid mogelijk door afwezigheid van zonnestraling met de juiste golflengte [25]. Uit deze cijfers wordt duidelijk gemiddelde inname en de gemiddelde endogene aanmaak volstaan niet om aan de behoeften van ouderen te voldoen.

Sinds de invloed van vitamine D op rachitis en osteomalacie ontdekt werd, bestaat er al het idee om bepaalde voedingsmiddelen dit vitamine aan te rijken [9]. Hierbij gaat het voornamelijk over calciumhoudende producten die door veel mensen worden gebruikt zoals melk en margarines gezien het effect van vitamine D en calcium niet volledig te ontkoppelen is. Ook graanproducten worden soms verrijkt [11], [2]. De reden hiervoor ligt in het veelvuldig gebruik ervan om een zo groot mogelijke impact te hebben [11]. Indien de verrijking enkel bij bepaalde voedingsgroepen gebeurt, bestaat het gevaar dat bepaalde groepen gemist worden. De voorkeur gaat om deze reden uit na het verrijken van meer verschillende voedingsmiddelen met lagere dosissen dan enkele met een hoge dosis. Op deze manier zou ook toxiciteit voorkomen kunnen worden [25].
De toename in serumconcentratie varieert sterk tussen verschillende personen bij een vergelijkbare inname van vitamine D met de voeding [22]. Volgens Rizzoli is de inname van met vitamine D-verrijkte voeding niet voldoende om de streefwaarden te bereiken [11]. Het beleid voor de verrijking van voedsel en de voorgestelde maatregelen voor vermindering van de veralgemeende deficiëntie verschillen sterk binnen Europa [25]. Behalve in Finland, is er in de meeste landen sprake van een te lage inname van vitamine D. In Finland zorgt de combinatie van verrijking van voedsel, supplementatie en de gewoonte om op regelmatige basis vette vis of visoliën te gebruiken voor een adequate inname [25].

[5] Dit komt overeen met 10 tot 20% van 400 tot 800IE.
[6] P95 is de waarde waaronder 95% van de onderzochte populatie vallen.

3.5 Algemene beschouwing over het invloed van vitamine D

De laatste jaren zijn er alsmaar meer studies verschenen die zich focussen op de associatie van een laag vitamine D-gehalte in het bloed met bepaalde ziektebeelden. Ondertussen wordt vitamine D een invloed toegeschreven bij 137 verschillende aandoeningen, waarbij deze invloed vooral te wijten is aan de alomtegenwoordige aanwezigheid van de vitamine D receptor (VDR) [26]. Dankzij deze receptor zou de molecule een invloed op bijna elk orgaanstelsel van het lichaam hebben waarmee het een machtig, een omnipotent, molecule zou zijn en er zijn dan ook talrijke studies uitgevoerd die deze invloed willen aantonen [27]. Zoals Peterlik komen ook andere reviewauteurs tot de conclusie dat de uitvoering en kwaliteit van de studies geen veralgemenende conclusies toelaten [26], [10]. Volgens de E De vraag die zich hierbij vooral stelt, is of vitamine D-deficiëntie de oorzaak of het gevolg van de onderzochte chronische aandoeningen is [2], [27], [18]. De Hoge Gezondheidsraad baseert zich hiervoor op een systematische review van prospectieve en interventionele studies van Autier et al. uit het jaar 2014, waarbij zij in prospectieve studies wel een matige tot sterke omgekeerde associatie vinden tussen de serum concentraties van vitamine D enerzijds en de serum lipidenconcentratie, cardiovasculaire pathologie, inflammatie, stoornissen in het glucosemetabolisme, infectieziekten, gewichtstoename, multipele sclerose, stemmingsstoornissen, afname van het cognitief en fysiek functioneren als ook een omgekeerde associatie met de algemene sterfte anderzijds. Met uitzondering van colorectale kanker, is er geen verminderd kankerrisico verbonden aan hoge dosissen vitamine D.

Studies waarin dit veronderstelde positieve effect van vitamine D door middel van een randomised controlled trial zou bewezen worden, konden het vaak echter niet aantonen [28], [26]. Een lage vitamine D status lijkt eerder een merker voor de aanwezigheid van ziekte dan de onderliggende oorzaak ervan [26].

3.6 Invloed op botgezondheid en fractuurrisico

Dit is het best bestudeerde onderwerp van vitamine D-supplementatie. De beginselen van het onderzoek over invloed van vitamine D op het beenderenstelsel liggen bij de vaststelling dat bij kinderen met rachitis de symptomen afnamen na zonblootstelling en vitamine D-supplementie. Deze bevindingen baseren niet op studies [9]. De invloed van vitamine D op de botgezondheid krijgt zoveel belangstelling, omdat een verminderde stevigheid van de botten en hieruit resulterende fracturen voor een hoger morbiditeit en mortaliteit zorgen. Frequent wordt de invloed van vitamine D op de Bone Mineral Density[7] (BMD) bestudeerd wat echter alleen niet voldoende blijkt voor de

[7] Nederlands: botdichtheid

diagnose van osteoporose of het voorspellen van het fractuurrisico, bovendien geven deze studies waarin de invloed van vitamine D op de BMD bestudeerd wordt geen duidelijk beeld [12], [9].

Omdat de BMD niet voldoende is voor het voorspellen van een fractuur, wordt er gezien dat veel fracturen optreden bij patiënten die een normale BMD hebben of waarbij deze nooit bepaald werd [23].

Het fractuurrisico wordt multifactorieel bepaald, waardoor altijd ook rekening gehouden moet worden met deze andere factoren zoals valrisico en leeftijd. In een dergelijke risicopopulatie heeft de BMD een grotere voorspellende waarde voor een fractuur [23]. Er zijn instrumenten voor de huisartsenpraktijk om het fractuurrisico en op basis hiervan het nut van een toediening van vitamine D en calciumsupplementen te evalueren, de meest gevalideerde is hiervoor de FRAX-tool[8] [29].

Door zijn invloed op de calciumhomeostase is er toenemende evidentie dat vitamine D supplementatie vallen kan voorkomen. Hypocalciëmie zorgt immers voor spierkrampen, botpijn en een afwijkend looppatroom [23]. Voor toediening van hoge dosissen werd een negatief effect op het vallen beschreven [12].

Momenteel is er bewijs dat enkel vitamine D onvoldoende is voor het voorkomen van heupfracturen of optreden van andere nieuwe fracturen. Indien men in primaire preventie fracturen wil voorkomen, dient vitamine samen met calcium toegediend te worden [12]. De ESCEO baseert haar conclusies voor de toediening van vitamine D alleen op studies waarbij fracturen minder voorkomen bij patiënten die een hogere serumconcentratie hadden van 25(OH)D [11]. De ESCEO geeft geen duidelijk advies over de bijkomstige inname van calcium.

De richtlijnen voor het enkel toedienen van vitamine D aan huisgebonden patiënten dienen dus vooral om de tekorten te compenseren die door een verminderde blootstelling aan de zon ontstaan en niet voor fractuurpreventie. Door de verlaagde concentraties vitamine D wordt er te weinig calcium uit de voeding opgenomen waardoor een secundaire hyperparathyreoïdie uitgelokt kan worden. Het verhoogde PTH zorgt voor een versnelde botafbraak [23]. Indien echter de voeding een te lage aanvoer van calcium heeft, kan ook bij een voldoende hoge vitamine D-spiegel niet voldoende calcium uit de voeding worden opgenomen.

Om een optimaal resultaat op de botgezondheid te bekomen dient volgens de literatuur aan risicopersonen vitamine D toegediend te worden en dit in associatie met calcium. Er is geen duidelijkheid over welke dosis calcium het hierbij gaat [12].

[8] Fracture Risk Assessment Tool – Nederlands: Instrument om het fractuurrisico in te schatten

4 Ziekenhuisonderzoek

4.1 Methode

Deze studie onderzoekt de opvolging van vitamine D-supplementatie na ontslag uit het ziekenhuis. De onderzochte populatie bestaat uit patiënten die tussen 1 september 2014 en 28 februari 2015 op de geriatrische dienst van het AZ Sint-Jozef te Mortsel gehospitaliseerd waren.

De onderzoeksvragen zijn

- Hoeveel patiënten nemen meer dan een jaar na ontslag uit het ziekenhuis nog altijd de vitamine D-supplementen die tijdens de opname werden opgestart?

Via de IT-afdeling van het ziekenhuis was het mogelijk om een lijst met alle patiënten te verkrijgen die tijdens hun opname op de geriatrie in de periode van 1 september 2014 tot 28 februari 2015 een vitamine D-preparaat onder de vorm van orale ampullen of een combinatieproduct van vitamine D en calcium als bruis- of kauwtabletten kregen. Deze lijst was gebaseerd op het elektronische patiëntendossier. Het totaal aantal patiënten komt uit de statistieken van de opgenomen patiënten per verpleegeenheid van de GZA ziekenhuizen.

Uit deze lijst werden de patiënten geëxtraheerd bij wie deze medicatie tijdens een opname binnen deze periode werd gestart. Dit gebeurde door middel van het patiëntendossier en de hospitalisatiebrief. Enkele patiënten werden meermaals gehospitaliseerd tijdens de referentieperiode, zij tellen voor elke opname mee bij het aantal patiënten.

Tijdens de referentieperiode werd de referentiewaarde voor 25(OH)D gewijzigd van > 30ng/mL naar >20ng/mL. Vóór 2 december 2014 werden ook waarden onder 30 ng/mL als deficiënt beschouwd. De gebruikte grenswaarden baseren op een artikel uit het Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism van het jaar 2011 [17]. De aanpassing gebeurde, omdat de streefwaarde ook in de omliggende ziekenhuizen verlaagd werd en dit gezien er boven 20 ng/mL weinig bijkomstige positieve effecten worden bereikt.

Voor de evaluatie van de opvolging werd er indien mogelijk informatie vanuit de patiëntendossiers in het ziekenhuis verworven door studie van medicatielijsten in verslagen van ambulante raadplegingen of re-hospitalisatie. Indien het meest recente verslag dateert van binnen de vier maanden na ontslag of indien er geen opvolging binnen het ziekenhuis gebeurde, werd er rechtstreeks contact met de huisarts opgenomen die in het ziekenhuis werd aangegeven. Dit omdat

de voorschriften voor vitamine D-supplementen die de patiënten bij ontslag krijgen voldoende zijn voor een doos van vier ampullen van 25000 IE. De opvolging gebeurde tussen eind juli en begin augustus 2016 dus zodat er minstens een herhalingsvoorschrift moest gemaakt worden in de periode tussen ontslag en evaluatie.

De afwezigheid van een vitamine D-supplement op een volgende medicatielijst werd beschouwd als stop, een verandering van product of stoppen van maar een product indien er twee werden gestart, werd beschouwd als verderzetting.

Waarden <8 ng/mL werden door het ziekenhuislaboratorium niet meer preciezer aangegeven en voor de berekeningen omgezet naar 8 ng/mL.

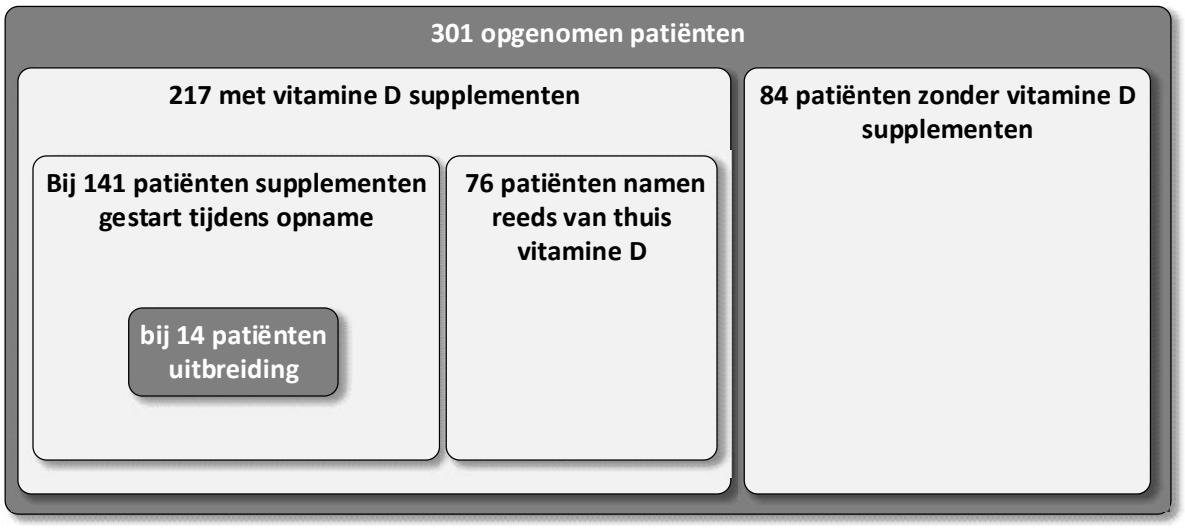
4.2 Resultaten

In de periode van 1 september 2014 tot en met 28 februari 2015 werden 301 patiënten gehospitaliseerd op de dienst geriatrie van het AZ Sint-Jozef in Mortsel.

Hiervan kregen 217 patiënten een vitamine D-preparaat. De andere 84 patiënten kregen geen suppplementen of omdat zij een voldoende hoge plasmaspiegel van 25(OH)D hadden of omdat er een andere reden was om geen supplementatie te geven zoals een korte levensverwachting.

Bij elke opname op de geriatrie werd de bloedconcentratie van 25(OH) D bepaald en indien ontoereikend, werd suppletie opgestart. De suppletie gebeurde meestal onder de vorm van vierwekelijkse drinkampullen, voorafgegaan door een oplaaddosis van eenmalig vier ampullen wat overeenkomt met 100.000 IE cholecalciferol. De andere toedieningsvorm waren kauw- of bruistabletten, dan gecombineerd met calcium indien osteoporose werd gediagnosticeerd. Zonder voorafgaand laboratoriumonderzoek werd er niet gestart met supplementen. Er werd geen verdere controle voorzien om de suppletie op te volgen noch werd dit aan de huisarts gevraagd. Indien er op de routine bloedname mogelijks toxische dosissen 25(OH)D werden gevonden, dat wil zeggen >50ng/mL, werd de behandeling (tijdelijk) gestaakt. Het ziekenhuislaboratorium baseerde zich voor afkapwaarden voor insufficiëntie of mogelijks toxiciteit op een artikel uit het Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, waarbij de streefwaarde boven 20 ng/mL ligt [17].

Bij 141 patiënten van de 217 patiënten (65%) werd dit vitamine D-supplement gestart tijdens hun opname. Hierbij gaat het of over een vitamine D-supplement voor maandelijkse toediening, een combinatieproduct van calcium en vitamine D of de twee producten samen. 76 patiënten namen reeds van thuis supplementen. Voor 14 patiënten gaat het over een uitbreiding van de supplementen.



Grafiek: Verdeling van het aantal patiënten

Gemiddeld bedroeg de vitamine D-concentratie bij de patiënten bij wie de substitutie volledig nieuw werd opgestart tijdens hun opname 15,7 ng/mL (±6,5 ng/mL) met een mediaan van 14,35 ng/mL. In 28 gevallen bedroeg de hier gemeten concentratie >20 ng/mL waarvan in drie gevallen waarden groter dan 30 ng/mL gemeten werden. De hoogst gemeten concentratie in de onderzochte populatie was 34,9 ng/mL.

De gemiddelde vitamine D-concentraties van de patiënten bij wie de supplementen werden uitgebreid, bedroeg 20,5 ng/mL (±6,3 ng/mL) met een mediaan van 21ng/mL. Hierbij waren de serumconcentraties in zeven gevallen groter dan 20 ng/mL. Het verschil tussen de twee groepen in serumconcentratie is significant ($p<0,05$, CI 95%). In een geval werd er geen plasmaspiegel bepaald alhoewel er in de ontslagbrief van een verlaagd vitamine D werd gesproken.

39 patiënten kregen zowel een vitamine D-supplement als een combinatieproduct van calcium en vitamine D in het ziekenhuis.

De leeftijd van de populatie groep was tussen 70 en 101 jaar.

De ontslagbrief van de patiënten bij wie er substitutie opgestart werd bevatte in 17 gevallen de diagnose osteoporose en twee keer de diagnose osteopenie. 17 patiënten hadden een of meerdere fracturen, in 11 gevallen ging het hierbij over één of meerdere indeukingsfracturen, bij twee patiënten was dit een heupfractuur. Een sacrumfractuur was aanwezig bij drie patiënten, waarvan een keer geassocieerd met een indeukingsfractuur. In twee gevallen was er sprake van fractu(u)r(en) zonder specifieke benoeming van de lokalisatie.

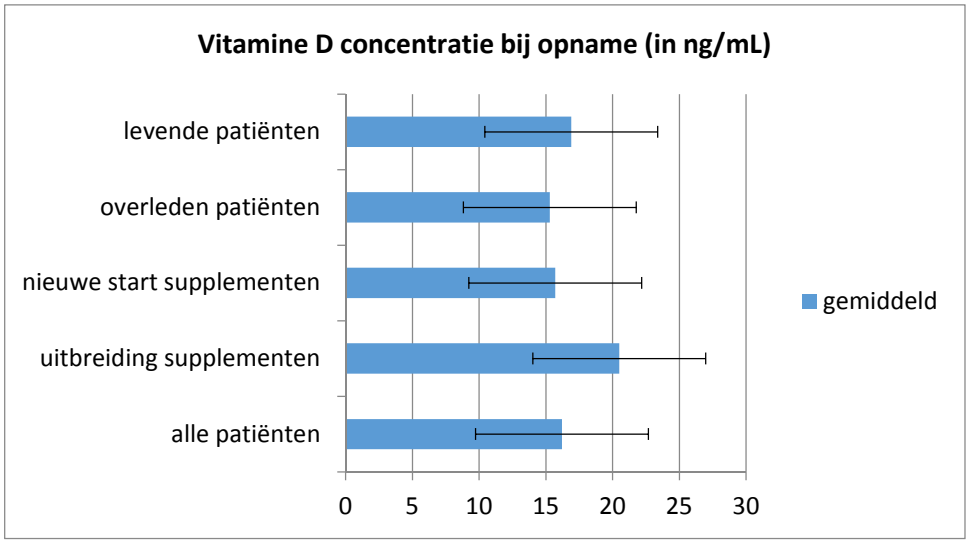
Vijf patiënten bij wie de hospitalisatiebrief een osteoporosediagnose bevatte hadden een oude of recente fractuur, vier keer was er sprake van een indeukingsfractuur en een keer had de patiënt

meerdere breuken. Van de patiënten met osteopenie had één van de patiënten een fractuur, ook in dit geval een indeukingsfractuur. Bij de andere 12 patiënten met osteoporose was er geen sprake van een fractuur op het moment van hospitalisatie. Een patiënt van de drie bij wie de serumconcentratie 25(OH)D hoger was dan 30 ng/mL en die dus niet als deficiënt worden beschouwd, had eveneens van osteoporose, bij de andere twee was er noch sprake van een fractuur noch van osteoporose of osteopenie.

Na herhaaldelijke controle van de patiëntendossiers, konden er voor 74 patiënten voldoende gegevens over de opvolging van de substitutie bekomen worden. Voor de andere 67 patiënten werd er contact met de huisarts opgenomen, hetzij omdat er geen resultaat beschikbaar was of omdat de meest recente beschikbare medicatielijst binnen de vier maanden na ontslag uit het ziekenhuis ontstond.

Op het moment van opvolging waren 44 patiënten overleden, waarvan drie personen reeds overleden tijdens de opname waar de supplementen gestart werden. Bij opname was de vitamine D concentratie in deze groep gemiddeld 15,7ng/mL (±6,6ng/mL)

79 patiënten leefden nog tijdens de opvolging. De gemiddelde vitamine D concentratie van deze groep bedroeg bij opname 16,9 ng/mL (±6,3 ng/mL). Er is geen significant verschil in vitamine D-concentratie tussen de groep van overleden patiënten en de nog levende ($p>0,1$).

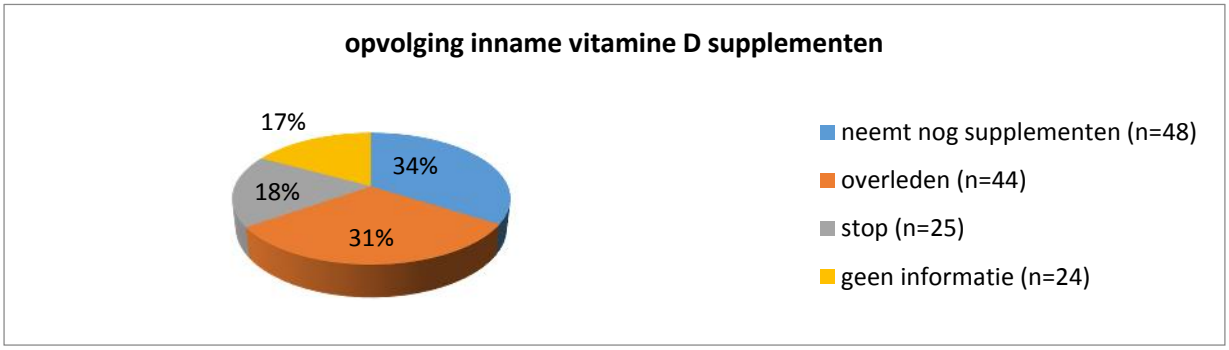


Grafiek: 25(OH)D-concentraties bij opname

48 patiënten nemen nog altijd supplementen of er werd minstens een herhalingsvoorschrift gemaakt. 25 patiënten stopten met de inname, waarvan reeds twee tijdens dezelfde opname omwille van een beperkte prognose. Meestal is de reden voor stop van de behandeling niet gekend. De gekende redenen waren in drie gevallen een afbouw van medicatie, drie keer werd de

supplementatie gewoon niet meer voorgeschreven. Het stopzetten gebeurde in twee gevallen omwille van het bereiken van een toxische dosis, een keer omdat bij controle een voldoende hoge plasmaspiegel werd bereikt.

In totaal waren van 117 patiënten opvolggegevens beschikbaar via het dossier of de huisarts. Voor 24 patiënten kon er geen opvolginformatie bekomen worden. De redenen hiervoor waren verandering van huisarts, huisarts niet bereikbaar of een thuisdossier dat niet van buitenaf kon geraadpleegd worden.



Grafiek: Resultaten bij opvolging. n is het aantal patiënten

5 Bespreking

217 van de opgenomen 301 patiënten kregen een vitamine D-supplement, waarbij dit bij 141 hiervan nieuw gestart werd.

Deze start gebeurde altijd op basis van een afwijkende plasmaspiegel, we zien dan ook het gemiddelde dat met 15,8 ng/mL onder de streefwaarde ligt. De juiste streefwaarde blijft echter onduidelijk. De meeste bronnen geven een waarde tussen 20 en 30 ng/mL aan.

Ruim een vijfde van de patiënten behaalt voldoende hoge plasmaspiegels volgens de meeste richtlijnen. Deze resultaten liggen lager dan de gegevens waar de Hoge Gezondheidsraad zich op baseert, waarbij een derde van ouderen boven 65 jaar de streefwaarde van 20 ng/mL bereikt. Het betreft hier echter wel een ziekenhuispopulatie, waaronder ook veel huisgebonden patiënten en personen die in een verzorgingsinstelling verblijven. Bij deze patiënten zou de vitamine D-concentratie zelfs niet moeten bepaald worden vooraleer er gestart wordt met supplementen gezien de hoge prevalentie van een tekort.

Bij de patiënten die reeds een supplement kregen, was de gemiddelde serumconcentratie 25(OH)D significant hoger, namelijk 20,5 ng/mL en dus voldoende volgens de meeste richtlijnen. Opvallend is ook dat in deze groep de helft van de patiënten bij opname reeds een voldoende hoge plasmaspiegel heeft, terwijl dit bij de andere groep maar in iets meer dan een vijfde het geval is. Het is aannemelijk dat de supplementen gemiddeld voldoende te zijn voor het herstellen van een tekort, we kennen echter de reden van het opstarten niet en de serumconcentratie bij begin van de behandeling.

Meer dan de helft van de patiënten waarvan opvolggegevens beschikbaar zijn, neemt deze supplementen nog. De supplementen zijn zonder voorschrift verkrijgbaar, het is bijgevolg mogelijk dat medicatie wel nog genomen wordt zonder dat de huisarts hiervoor een voorschrift moest maken en we hier met een onderschatting te maken hebben. Er is weinig literatuur over zelfmedicatie bij ouderen beschikbaar, maar een review uit het jaar 2014 komt tot de conclusie dat dit bij 4 tot 87% van de thuiswonende bevolking ouder dan 60 jaar wel gebeurt [30]. Een voorschrift kan ook door een andere arts gemaakt worden. Om echt een volledig zicht erop te hebben of de medicatie daadwerkelijk nog ingenomen wordt, had er rechtstreeks contact moeten opgenomen worden met de patiënten of hun verzorgers. Voor de toekomst zou het opzoeken van deze gegevens via het gedeeld medisch dossier mogelijk zijn, waarbij de huisarts ook zicht heeft op de medicatie die door de apotheken werd afgeleverd.

Meestal is geen reden gekend voor het stoppen van de supplementen. Een toxische plasmaconcentratie werd in twee gevallen aangegeven. Gezien de onvoldoende documentatie van bijwerkingen is de waarde voor toxiciteit van 50 ng/mL twijfelachtig. Als een hogere waarde als veilig beschouwd zou worden, kan de supplementatie met minder controles verlopen.

Ruim een derde van de patiënten is twee jaar na start reeds overleden. Uit het ziekenhuisonderzoek blijkt niet dat er een correlatie is tussen de vitamine D concentratie en de overleving.

39 patiënten kregen een vitamine D-supplement en een combinatieproduct voor calcium en vitamine D samen, niet altijd was er sprake van osteoporose in deze gevallen. Reeds bij een matig fractuurrisico, zonder de diagnose van osteoporose, worden supplementen van calcium en vitamine D aangeraden. Ook zien we dat niet alle fracturen optreden bij patiënten met osteoporose. De diagnose osteoporose werd veelal gesteld op basis van de BMD, deze is echter niet voldoende voor het bepalen van het fractuurrisico. Dit heeft tot gevolg dat veel fracturen optreden bij patiënten die een normaal BMD hebben of waarbij deze nooit bepaald werd.

Er mag echter niet vergeten worden dat een goede vitamine D-status wellicht eerder een uiting dan de oorzaak van chronische ziekte en verzwakking is. Chronisch zieken nemen meer medicatie, hebben een slechtere voedingstoestand en bewegen meestal minder waardooor zij minder blootstelling aan de zon hebben. Dit kan eveneens een verhoogd valrisico verklaren met dus het optreden van meer fracturen.

De meest belangrijke interventie om fracturen te voorkomen, blijft de valpreventie. Hierbij moet altijd getracht worden naar de afbouw van predisponerende medicamenten zoals benzodiazepines die zeker in de geriatrische populatie nog veel te vaak worden gegeven.

Bij deze studie zijn er enkele beperkingen op te merken. Het opvolginterval is met anderhalf tot twee jaar langer dan oorspronkelijk voorzien. Een vrij groot deel van de patiënten is in tussentijd al overleden terwijl zij mogelijks wel hun behandeling hadden verder gezet. Medicatielijsten zijn niet altijd volledig, vooral als het hierbij gaat over vitaminesupplementen en medicatie die vrij verkrijgbaar. Ook het in deze studie onderzochte product valt hieronder. Hier bestaat de mogelijkheid van een onderschatting van het aantal patiënten dat zich wel aan de voorgestelde behandeling houdt. De huisarts of collega uit de praktijk heeft zich veelal gebaseerd op informatie uit het elektronisch dossier, handgeschreven voorschriften worden hier niet opgenomen.

Er was geen codering van de diagnosen noch bij opname noch bij ontslag, alle brieven werden handmatig onderzocht, waardoor er mogelijks niet alle bijkomstige diagnosen zoals osteoporose in de berekeningen zijn opgenomen.

6 Conclusie

De behandelende artsen volgen meestal het advies van de specialist in het ziekenhuis op. Tijdens de opvolging werd bij meer dan de helft van de patiënten van wie er opvolggegevens beschikbaar zijn en die nog leven de supplementatie minstens een keer werd voorgeschreven. De vastgestelde deficiëntie wordt behandeld, wat volgens de huidige richtlijnen ook de aanbeveling is. Een belangrijk deel van de patiënten is echter binnen een periode van minder dan twee jaar na het opstarten overleden.

Het opstarten van de supplementen gebeurde in het ziekenhuis op basis van de plasmaconcentratie van vitamine D. Deze bepaling is in de meeste gevallen niet nodig, indien uit de anamnese reeds duidelijk is dat het hier gaat over een kwetsbare patiënt. Ook in geval van een osteoporosediagnose of een verhoogd fractuurrisico dient er hoe dan ook gestart te worden met vitamine D in combinatie met calcium onafhankelijk van de serumconcentratie 25(OH)D. De juiste waarde van de ideale plasmaconcentratie is momenteel niet duidelijk, wordt meestal echter tussen 20 en 30 ng/mL aangegeven. Het bereiken van de streefwaardes enkel door middel van voeding lijkt bij risicogroepen niet haalbaar. Een mogelijkheid om deze streefwaarden toch te bereiken is het aanmoedigen van zonblootstelling, het verrijken van voeding met vitamine D en de toediening van supplementen.

Het voorschrijven van medicatie is vaak gemakkelijker dan een gedragsverandering en geeft zowel voor de patiënt en als voor de arts vaak het (valse) gevoel dat er iets nuttig wordt gedaan. In geval van vitamine D moeten we ons gezien de ontbrekende evidentie op veel gebieden momenteel eraan houden om het voor te schrijven waar het bewijs van nut wel geleverd werd. Hierbij gaat het over val- en fractuurpreventie, waarbij de toediening van calcium in de meeste gevallen eveneens noodzakelijk is.

Om de invloed van vitamine D op niet bot- of valgerelateerde uitkomsten te bepalen, zijn er betere studies nodig voordat deze redenen een invloed mogen hebben op het voorschrijfgedrag van artsen.

Gezien de onduidelijkheid over de toxiciteit van vitamine D, kan het wel nuttig zijn om de serumconcentratie op te volgen indien er afgeweken wordt van het gebruikelijke schema van 800 IE vitamine D dagelijks. Ook hier zijn er betere studies nodig, al blijft hier de vraag of deze studies ethisch aanvaardbaar zijn. Moest er toch duidelijk worden dat de toxische dosis hoger ligt, is een supplementatie van risicogroepen zonder veel serumbepalingen nodig. Het geld dat op deze manier ingespaard wordt, kan besteedt worden aan of onderzoek over dit onderwerp of voor het ter

beschikking stellen van supplementen aan hoogrisicogroepen, die momenteel vaak geen terugbetaling krijgen.

De start van vitamine D-supplementen zou eerder op op basis van het risicoprofiel mogen gebeuren dan op basis van labogegevens. Mogelijke risicofactoren moeten geïnventariseerd en aangepakt worden. Dit is echter een tijdrovende, maar wel een goede manier van het uitoefenen van geneeskunde.

De belangrijkste en goedkoopste bron van vitamine D blijft de zon. We moeten trachten risicogroepen op die manier van vitamine D te voorzien, ook hier zijn tijd en personeel een groot probleem in de praktische realisatie.

Vitamine D-suppletie blijft een controversieel onderwerp. Er zijn voor de toekomst betere studies nodig over het nut van vitamine D-supplementen, zeker als het gaat over niet bot-gerelateerde factoren.

Afsluitend een interessant gedacht van Bèr Pleumeekers: Vitamine D mag dan niet veel kosten en een redelijk veilig geneesmiddel zijn, toch mag het geen vervanging zijn om verder zaken te ondersteunen die in het verleden wel hun nut bewezen hebben, zoals een gezonde manier van leven en het verminderen van bekende risicofactoren. De kans bestaat dat we als artsen de echte problemen over het hoofd zien [31].

7 Referenties

[1] E. Raubenheimer, „Vitamin D and Health: A Historic Overview," *SA Orthopedic Journal,* pp. 39-43, 2011.

[2] Hoge Gezondheidsraad, „Voedingsaanbevelingen voor België - Partim I: Vitaminen en Sporenelementen," Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu, Brussel, 2015.

[3] Hargrove L, Francis T, Francis H, „Vitamin D and GI cancers: shedding some light on dark diseases," *Annals of Transcriptional Medicine,* Bd. 2, 2014.

[4] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), „Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D," *EFSA Journal,* pp. 1-45, 2012.

[5] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), „Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D," *EFSA Journal,* pp. 6-18, 2012.

[6] C. Carlberg, „Genome-wide (over)view on the actions of vitamin D," *Frontiers in Physiology,* Bd. 5, Nr. 167, 2014.

[7] E. Raubenheimer, „Vitamin D and Health: A Historic Overview," *SA Orthopedic Journal,* pp. 39-43, 2011.

[8] M. F. Carlberg C, „Vitamin D receptor signaling and its therapeutic implications: Genome-wide and structural view," *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology,* Bd. 93, Nr. 5, pp. 311-318, 2015.

[9] ST Haines, SK Park, „Vitamin D Supplementation: What's Known, What to Do, and What´s needed," *Pharmacotherapy,* pp. 354-382, 2012.

[10] BCFI, „Recente gegevens over calcium en vitamine D," February 2013. [Online]. Available: http://www.bcfi.be/Folia/2013/F40N02B.cfm. [Zugriff am 28 April 2015].

[11] R Rizzoli, S Boonen, ML Brandi et al., „Vitamin D supplementation in elderly or postmenopauzal

women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for clinical en economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO)," *Current Medical Research & Opinion,* Bd. 29, Nr. 4, pp. 305 - 313, 2013.

[12] RIZIV, „Het rationeel gebruik van calcium en vitamine D," *Consensusvergadering,* p. 16, 2015.

[13] Farmaka, „Polyfarmacie en aangepast voorschrijfgedrag," *Geneesmiddelenbrief,* Bd. 4, pp. 33-37, 2013.

[14] P Gallagher, C Ryan, S Byrne, J Kennedy, D O'Mahony, „STOPP(Screening Tool of Older Person's Pescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) Consensus validation," *International Journal of Clinical Pharmacological Therapy,* pp. 46:72-83, 2008.

[15] D O'Mahony, et al., „STOPP/START Criteria for Potentially Inappropriate Prescribing in Older People: Version 2.," *Age and Ageing 44.2,* p. 44.2 213–218, 2015.

[16] Farmaka, „Analyse van de START-criteris (Screening Tool to Alert to Right Treatment (START) versie 2 - opsporingscriteria voor het ontbreken van gepaste behandeling bij ouderen," *Geneesmiddelenbrief februari 2016,* pp. 18-19, 20, 2016.

[17] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al., „The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* pp. 96(1) 53-58, 2011.

[18] N Sattara, P Welsh, M Panarelli, N Forouhi, „Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility," *The Lancet,* pp. 95-96, 2012.

[19] H Baeyens, J Dekoninck, P Desmet, J-P Baeyens, „Generalized vitamin D supplementation in nursing homes: Mission (im)possible?," *European Geriatric Medicine,* pp. 26-30, 2015.

[20] F Alshahrani, N Aljohani, „Vitamin D: Deficiency, Sufficiency and Toxicity," *nutrients,* pp. 3605-3616, 2013.

[21] PA Koul, SH Ahmad, F Ahmad, RA Jan, SU Shah, UH Khan, „Vitamin D Toxicity in Adults: A Case Series from an Area with Endemic Hypovitaminosis D," *Oman Medical Journal,* pp. 201-204, 2011.

[22] Southern California Evidence-based Practice Center, „Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes (Update),“ Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, 2014.

[23] NHG, „Fractuurpreventie tweede herziening,“ *Standaarden,* p. Noot 18, 2012.

[24] Gezondheidsraad, „Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D,“ *publicatienummer 2012/15,* pp. 35-47, 2012.

[25] A Spiro, JL Buttriss, „Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe,“ *Nutrition Bulletin,* Bd. 39, Nr. 4, pp. 322-350, 2014.

[26] E Theodoratou, I Tzoulaki, L Zgaga, JPA Ioannidis, „Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials,“ *British Medical Journal,* 2014.

[27] M. Peterlik, „Vitamin D insufficiency and chronic diseases: Hype and reality,“ *Food and Function,* Bd. 3, pp. 784-794, 2012.

[28] NC Harvey, C Cooper, „Vitamin D: some perspective please,“ *British Medical Journal,* p. 345, 2012.

[29] A Wertelaers, R Baeten, O Vandeput et al, „Val- en Fractuurpreventie,“ *Praktijkinstrumenten Domus Medica vzw,* pp. 11-13, 2015.

[30] J Jerez-Roig, LFB Medeiros , VAB Silva, CLP Bezerra , LAR Cavalcante, G Piuvezam, DLB Souza, „Prevalence of Self-Medication and Associated Factors in an Elderly Population: A Systematic Review,“ *Drugs & Ageing,* pp. 883-896, 2014.

[31] B. Pleumeekers, „Vitamine D: wondermiddel of zoethoudertje?,“ *Huisarts en Wetenschap,* July 2014.

[32] Wang Y, Zhu J, DeLuca HF, „Where is the vitamin D receptor?,“ *Archives of biochemistry and biophysics,* Bd. 523, Nr. 1, pp. 123-33, 2012.

[33] Ph Autier, M Boniol, C Pizol, P Mullie, „Vitamin D status and ill health: a systematic review,“ *The Lancet: Diabetes & Endocrinology,* Bd. 2, Nr. 1, pp. 76-89, 2014.

[34] J Jerez-Roig, LFB Medeiros , VAB Silva, CLP Bezerra , LAR Cavalcante, G Piuvezam, DLB Souza, „Prevalence of Self-Medication and Associated Factors in an Elderly Population: A Systematic Review,“ *Drugs & Ageing,* pp. 883-896, 2014.

8 Bijlagen

- Protocol
- Goedkeuring ethische commissie

Formulier : mededeling onderwerp masterproef

Stuur dit formulier ingevuld en voorzien van de nodige handtekeningen naar het ICHO-secretariaat vóór 1 december (of vóór 1 juni in geval van start opleiding in februari/maart)

Naam haio: Rebecca Koop.....

Haio's waarmee ik zal **samenwerken**: .....

Titel van het project :

Opvolging van gebruik van vitamine D supplementen na hospitalisatie

Type onderzoek (aankruisen wat past):

- ○ Praktijkverbeterend project
- ○ Onderzoeksproject
- ○ Literatuuronderzoek
- ○ Duodecim-project

Achtergrond/Aanleiding:

Bij een belangrijk percentage van patiënten opgenomen in het ziekenhuis wordt een vitamine D-deficiëntie vastgesteld zodat wordt overgegaan tot het voorschrijven van dit supplement. Het is belangrijk te weten hoeveel van deze patiënten na verloop van enige tijd de supplementen blijven gebruiken, en wat de redenen zijn ingeval van gebruik/niet-gebruik.

Concrete vraagstelling:

Hoeveel patiënten nemen één jaar na ontslag uit het ziekenhuis (van de dienst geriatrie St. Jozef Mortsel) nog altijd de vitamine D suppletie die in het ziekenhuis werd opgestart?

Geplande methode:

Literatuurstudie, verzamelen van gegevens vanuit het patiëntendossier (eerst in het ziekenhuis, nadien bij de huisartsen van de patiënten) om na te gaan bij wie vitamine D is opgestart werd en wie het 1 jaar later nog neemt alsook de redenen hiertoe.

Datum en handtekening

../.. /.....	haio	../../.....	praktijkopleider
28/11 /2014	promotor	../../	coördinator

LIESBETH BORGERMANS.

Universitair Ziekenhuis Brussel

Vrije Universiteit Brussel

COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK (O.G. 016)
Reflectiegroep Biomedische Ethiek
Laarbeeklaan 101
1090 BRUSSEL

PROF. DR. L. BORGERMANS
HUISARTSGENEESKUNDE
VUB

Tel + 32 2 477 55 84
Fax + 32 2 477 55 94
commissie.ethiek@uzbrussel.be

Brussel, 23-04-2015

Ons Kenmerk: 2015/145

ADVIES VAN DE COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK

Betreft:
Opvolging van het gebruik van vitamine D supplementen na hospitalisatie
B.U.N. 143201524417

Na kennis genomen te hebben van de documenten betreffende het bovenvermelde project, besluit de Commissie Medische Ethiek tijdens haar vergadering van **23 april 2015**

dat de voorziene studie mag ondernomen worden.

Deze goedkeuring blijft geldig voor de duur van het project. De Commissie wenst een jaarlijks overzicht van de stand van zaken van het project te ontvangen. De studieresultaten dienen overgemaakt te worden aan de Commissie bij het beëindigen van de studie. Zij herinneren de verantwoordelijke van het experiment eraan dat dit experiment onder zijn persoonlijke verantwoordelijkheid zal worden uitgevoerd. Het gunstig advies van de Commissie betekent geenszins dat de Commissie de verantwoordelijkheid van het experiment op zich neemt. De Commissie Medische Ethiek werkt en is georganiseerd volgens de richtlijnen van ICH-GCP.

Met de meeste hoogachting,

A. Van Steirteghem, voorzitter

Cc: FAGG, Departement R&D, Eurostation blok 2, Victor Hortaplein 40 / 40, 1060 BRUSSEL

Universitair Ziekenhuis Brussel

Vrije Universiteit Brussel

COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK (O.G. 016)
Reflectiegroep Biomedische Ethiek
Laarbeeklaan 101
1090 BRUSSEL

tel + 32 2 477 55 84
Fax + 32 2 477 55 94
commissie.ethiek@uzbrussel.be

Meeting date: 23-04-2015

Ons Kenmerk : 2015/145

MEMBERS OF THE MEDICAL ETHICS COMMITTEE UZ BRUSSEL - VUB (since 08-10-2014)

Name	Function	Gender
Prof. Dr. Em. A. Van Steirteghem, PhD	CHAIRMAN UZ BRUSSEL	M
Dr. J. Marchand, MD	VICE- CHAIRMAN Pediatrics UZ BRUSSEL	M
Dr. Y. Adriaenssens, MD	General Practitioner Van Hoeystraat 7, Mechelen	M
Dr. K. Beeckman, PhD	Nursing and Midwifery research group UZ BRUSSEL	F
Dr. Apr. V. Caveliers, PhD	Pharmacist UZ BRUSSEL	F
Prof. Dr. H. De Boeck, MD	Pediatric Orthopedics UZ BRUSSEL	M
Prof. Dr. J. De Grève, MD	Medical Oncology UZ BRUSSEL	M
Prof. Dr. J. De Mey, MD	Radiology UZ BRUSSEL	M
Mrs. M. De Win	External Member	F
Mr. D. Danschutter	Head Nurse UZ BRUSSEL	M
Prof. Dr. P. Lacor, MD	Internal Medicine UZ BRUSSEL	M
Prof. Dr. J. Poelaert, MD	Anesthesiology UZ Brussel	M
Prof. Dr. C. Schotte, PhD	Clinical Psychology UZ BRUSSEL	M
Prof. Dr. J. van der Werff ten Bosch, MD	Pediatrics UZ BRUSSEL	F
Prof. Dr. T. Vanhaecke, PhD	Toxicology - Faculty of Medicine and Pharmacy VUB	F
Dr. L. Wostyn, MD, Master of Laws	Master of Laws VUB External member	M

If member of the Ethics Committee, the investigator does not participate to the vote