

## Vitamine D bij pijn van het bewegingsapparaat

### Samenvatting

Schreuder F, Bernsen RM, Van der Wouden JC. Vitamine D bij pijn van het bewegingsapparaat. *Huisarts Wet* 2013;56(7):310-3.

**Doel** Veel niet-westerse allochtonen komen bij hun huisarts met chronische of recidiverende aspecifieke pijn van het bewegingsapparaat. Wij onderzochten het effect van vitamine-D<sub>3</sub>-suppletie op de klachten in deze groep patiënten.

**Methode** Wij hebben ons onderzoek opgezet als een gerandomiseerde gecontroleerde semi-crossovertrial. De deelnemers waren 84 niet-westerse allochtonen die in 2008-2010 bij de huisarts kwamen vanwege chronische of recidiverende pijn én die een lage vitamine-D-spiegel hadden. Aan het begin van de trial kregen zij at random eenmalig placebo of 150.000 IE vitamine D<sub>3</sub> oraal. Na zes weken werden zij nogmaals gerandomiseerd naar placebo of vitamine D<sub>3</sub>, waarbij het niet mogelijk was om tweemaal placebo te krijgen. Primaire uitkomstmaat was de zelfgerapporteerde (sterke) verbetering van de pijn op een vijfpunts likertschaal na de eerste zes weken.

**Resultaten** Na 6 weken rapporteerde 34,9% van de patiënten uit de vitamine-D-groep een (sterke) verbetering van de pijn, versus 19,5% in de placebogroep ( $p = 0,04$ ). Bovendien was ook het traplopen in de vitamine-D-groep vaker verbeterd (21,0% versus 8,4%;  $p = 0,008$ ). Na 12 weken rapporteerde de groep beide periodes vitamine D had gekregen een significant grotere verbetering van de pijn dan de groep die alleen in de tweede periode vitamine D had gekregen ( $p = 0,005$ ), maar niet ten opzichte van de groep die alleen in de eerste periode vitamine D had gekregen ( $p = 0,26$ ).

**Conclusie** Zes weken na suppletie met 150.000 IE vitamine D<sub>3</sub> verbeterde de zelfgerapporteerde pijn bij niet-westerse allochtonen met een aanvankelijk lage vitamine-D-spiegel en lang bestaande aspecifieke pijn van het bewegingsapparaat.

### INLEIDING

Klachten van het bewegingsapparaat, zoals pijn of spierzwakte in de benen of armen, zijn gecorreleerd met lage vitamine-D-spiegels, ook als er geen andere (histologische of biochemische) kenmerken zijn van osteomalacie.<sup>1,3</sup> De aanwezigheid van vitamine-D-receptoren in spiercellen levert een pathofysiologisch argument voor een causaal verband.

Omdat vitamine-D-gebrek en moeilijk behandelbare aspecifieke pijnklachten beide veel voorkomen bij niet-westerse allochtonen,<sup>4,5</sup> lijkt hier een gemakkelijke en goedkope behan-

deling in het verschiet te liggen. Dit onderzoek wil de vraag beantwoorden of niet-westerse allochtonen met chronische of recidiverende pijn en een vitamine-D-tekort baat hebben bij vitamine-D-suppletie, in de zin van een zelfgerapporteerde verbetering.

### METHODE

#### Protocol

Aan het onderzoek namen 10 huisartsenpraktijken deel. Zij testten niet-westerse allochtonen in de leeftijd 18-60 jaar met chronische of recidiverende pijn aan het bewegingsapparaat op een vitamine-D-tekort. Als de pijn geen specifieke oorzaak had zoals hernia, artritis of trauma, de vitamine-D-spiegel verlaagd was (25-OH-D < 50 nmol/l) en de BSE normaal, konden zij geïnccludeerd worden. Vitamine-D-gebruik, zwangerschap en een te hoog serumcreatinine of serumcalcium waren exclusiecriteria. Getrainde tolken verkregen informed consent.

Bij de inclusie in het onderzoek (week 0) werden de deelnemers in de apotheek gerandomiseerd: iedere patiënt kreeg willekeurig placebo of 150.000 IE vitamine D<sub>3</sub> uitgereikt (gelijke smaak en uiterlijk). Patiënt, behandelaar en tolken bleven onkundig van de toewijzing. Tegelijkertijd kreeg de deelnemer een vragenlijst voorgelegd waarin onder andere gevraagd werd naar de lokalisatie van de pijn en de intensiteit op een visuele analoge schaal (VAS) van 0 (geen pijn) tot 100 (ondraaglijke pijn), naar de moeite met traplopen en eventuele behandeling met pijnstillers of fysiotherapie.

Op week 6 kregen de deelnemers opnieuw willekeurig placebo of vitamine D<sub>3</sub>, maar als zij de eerste maal placebo hadden gekregen (bekend in apotheek), kregen ze dit keer altijd vitamine D<sub>3</sub>. Hierdoor ontstonden drie groepen: de groep die tweemaal vitamine D<sub>3</sub> kreeg (VV), de groep die eerst vitamine D<sub>3</sub> en daarna placebo kreeg (VP) en de groep die eerst placebo en daarna vitamine D<sub>3</sub> kreeg (PV). Op die manier werd geen van de patiënten langer dan 6 weken behandeling onthouden.

#### Wat is bekend?

- Vitamine-D-gebrek komt veel voor bij niet-westerse allochtonen.
- Er is een verband tussen vitamine-D-gebrek en aspecifieke klachten van het bewegingsapparaat.

#### Wat is nieuw?

- Bij niet westerse allochtonen die een vitamine-D-tekort hebben en chronische of recidiverende pijn zonder specifieke oorzaak kan vitamine-D-suppletie een gunstig effect hebben op de pijn.
- Bij een patiënt die pijn in de benen aangeeft, is de kans op positief effect van de vitamine-D-suppletie kleiner.

Huisartsenpraktijk Handellaan, Handellaan 108 D, 2625 SN Delft: F. Schreuder, huisarts. United Arab Emirates University, College of Medicine and Health Sciences: Roos Bernsen, associate professor. VUmc, afdeling Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde: dr. J.C. van der Wouden, universitair hoofddocent • Correspondentie: f.schreuder01@planet.nl • Mogelijke belangenverstrenging: niets aangegeven.

Dit artikel is een ingekorte vertaling van Schreuder F, Bernsen RM, Van der Wouden JC. Vitamin D supplementation for nonspecific musculoskeletal pain in non-Western immigrants: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2012;10:547-55. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Op week 6 en week 12 namen wij de vragenlijst nogmaals af, aangevuld met de evaluatie door de patiënt zelf van de verandering in de specifieke pijnklachten op een vijfpunts likertschaal ('sterk verbeterd', 'wat verbeterd', 'gelijk', 'wat slechter', 'veel slechter'). Op week 12 bepaalden wij bovendien de 25-OH-D-spiegel opnieuw.

### Analyse

De primaire uitkomstmaat was 'behandelsucces' na 6 weken, gedefinieerd als de zelfgerapporteerde verandering van de pijn op de likertschaal. We toetsten het verschil tussen de placebogroep en de vitamine-D-groep op de likertschaal met behulp van een chikwadraattoets (*linear by linear*).

Secundaire eindpunten waren 'behandelsucces' na 12 weken en de zelfgerapporteerde verbetering in traplopen na 6 en 12 weken (ook op een vijfpunts likertschaal). Daarnaast zochten wij naar correlaties tussen pijnspecifieke parameters (waaronder lokalisatie van de pijn) en behandelsucces. Voor verdere statistische informatie en uitgebreidere resultaten verwijzen we naar ons oorspronkelijke artikel.<sup>6</sup>

## RESULTATEN

Van de 84 patiënten die in week 0 gerandomiseerd werden, konden wij op week 6 en week 12 de gegevens analyseren van respectievelijk 79 (94%) en 69 (82%) deelnemers. De placebo- en vitamine-D-groep verschilden niet wezenlijk wat betreft uitval. De VV-, VP- en PV-groep waren vergelijkbaar bij inclusie [tabel 1]. Opvallend in alle drie de groepen waren de

lage 25-OH-D-spiegels en hoge pijnscores ten tijde van inclusie.

### Primair eindpunt

Er was na 6 weken significant meer behandelsucces in de vitamine-D-groep dan in de placebogroep ( $p = 0,04$ ). In de vitamine-D-groep rapporteerde 34,9% een verbetering van de pijn versus 19,5% in de controlegroep.

### Secundaire eindpunten

Behandelsucces na 12 weken werd gerapporteerd door 61,9% in de VV-groep, 12,6% in de PV-groep en 41,2% in de VP-groep. Het verschil tussen de VV- en de PV-groep was statistisch significant ( $p = 0,005$ ), maar dat gold niet voor het verschil tussen de VV- en de VP-groep ( $p = 0,26$ ). Er waren geen verschillen in gebruik van pijnstilling of verwijzing naar fysiotherapie. Bij het traplopen was na 6 weken een grotere verbetering te zien in de vitamine-D-groep (verbetering 21,4% versus 8,4%;  $p = 0,008$ ).

Wij vonden een negatieve correlatie tussen pijn in de benen en behandelsucces (OR 0,2; 95%-BI 0,06-0,68). Andere correlaties tussen behandelsucces en lokalisatie of patroon van de pijn ('proximale pijn' of 'verspreide pijn') of de vitamine-D-spiegel hebben wij op geen van de meetmomenten gevonden [tabel 2].

De patiënten en de inkluderende huisartsen meldden geen bijwerkingen van de vitamine-D-suppletie. Voor de volledige resultaten op de secundaire eindpunten verwijzen wij naar ons oorspronkelijke artikel.<sup>6</sup>

Tabel 1 Patiëntkenmerken in week 0, totale groep en subgroepen

Kenmerk	Totaal N = 84	De 2 groepen tot week 6		De 3 groepen tot week 12		
		vitamine D n = 44	placebo n = 40	VV n = 24	VP n = 17	PV n = 33
Leeftijd gemiddeld, jaren (SD)	41,9 (10,4)	42,9 (9,5)	40,8 (11,3)	42,9 (10,0)	43,8 (9,4)	41,2 (11,2)
Geslacht vrouw, n	64 (76,2%)	37 (84,1%)	28 (70,0%)	21 (87,5%)	13 (76,5%)	22 (66,7%)
Geïnccludeerd oktober-maart, n	47 (54,8%)	28 (63,6%)	19 (47,5%)	13 (54,2%)	13 (76,5%)	14 (42,4%)
25-OH-D gemiddeld, nmol/l (SD)	19,7 (9,7)	19,7 (10,7)	19,7 (8,8)	20,2 (10,3)	18,9 (12,5)	19,6 (9,0)
Fysiotherapie vorige maand, n	15 (17,9%)	8 (18,2%)	7 (17,5%)	2 (8,3%)	5 (29,4%)	7 (21,2%)
Dagen pijnstilling vorige maand gemiddeld, n (SD)	2,8 (2,8)	2,5 (2,9)	3,2 (2,8)	1,5 (2,3)	3 (3,2)	3,2 (2,8)
Pijnpatroon*						
■ verspreide pijn	44 (52,4%)	22 (50,0%)	22 (55,0%)	8 (33,3%)	12 (70,6%)	19 (57,6%)
■ proximale pijn	5 (6,0%)	3 (7,0%)	2 (5,0%)	3 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (3,0%)
■ gewrichtspijn	9 (10,7%)	6 (14,0%)	3 (7,5%)	5 (20,8%)	1 (5,9%)	1 (3,0%)
Pijnscore gemiddeld† (SD)						
■ hoogste‡	86,1 (16,9)	83,0 (20,6)	89,5 (11,0)	79,0 (24,9)	86,4 (13,1)	90,7 (9,9)
■ algemeen‡	62,7 (16,4)	60,6 (21,2)	65,1 (17,2)	56,4 (24,4)	65,2 (16,1)	66,0 (17,1)
Moeite met traplopen gemiddeld† (SD)	64,6 (29,4)	62,5 (31,6)	66,9 (26,9)	60,1 (30,2)	66,6 (35,0)	71,2 (24,6)

VV = Tweemaal vitamine D. VP = Eerst vitamine D (week 0), dan placebo (week 6). PV = Eerst placebo (week 0), dan vitamine D (week 6).

\* Verspreide pijn = pijn in de wervelkolom én aan twee kanten pijn in ten minste één been of arm. Proximale pijn = links- en rechtszijdig pijn in bovenarmen en -benen, waarbij één van deze door nek- respectievelijk lage rugpijn vervangen kan worden. Gewrichtspijn = uitsluitend pijn in gewrichten (waarbij ook pijn in de bovenarm aangegeven kon worden bij ipsilaterale schouderpijn).

† Scores op een visuele analoge schaal van 0 (geen pijn/moeite) tot 100 (ondraaglijke pijn/moeite).

‡ Hoogste pijnscores per patiënt in week 0.

§ Pijnscore voor armen, benen, lage rug en nek/schouderregio per patiënt in week 0.

**Tabel 2** Determinanten voor behandelsucces

Kenmerk	Behandelsucces			Kenmerk	Behandelsucces		
	n/N	%	p		n/N	%	p
Leeftijd			0,74	VAS pijn armen			0,19
■ < 45 jaar	9/40	22,5		■ < mediaan	13/39	33,3	
■ > 45 jaar	10/35	28,6		■ > mediaan	6/35	17,1	
Geslacht			0,20	VAS pijn nek/schouders			0,14
■ vrouw	17/57	29,8		■ < mediaan	13/38	34,2	
■ man	2/18	11,1		■ > mediaan	6/36	16,7	
Seizoen van inclusie			0,32	VAS pijn benen			0,01
■ okt-mrt	13/42	31,0		■ < mediaan	15/38	39,5	
■ apr-sep	6/33	18,2		■ > mediaan	4/35	11,4	
Gewrichtspijn			0,34	VAS pijn lage rug			0,29
■ afwezig	16/69	23,2		■ < mediaan	12/37	32,4	
■ aanwezig	3/6	50,0		■ > mediaan	7/37	18,9	
Proximale pijn			0,80	VAS moeite met traplopen			0,01
■ afwezig	17/70	24,3		■ < mediaan	14/36	38,9	
■ aanwezig	2/5	40,0		■ > mediaan	4/36	11,1	
Verspreide pijn			0,94	25-OH-D in week 0			1,0
■ afwezig	9/33	27,3		■ < 25 nmol/l	13/54	24,1	
■ aanwezig	10/42	23,8		■ > 25 nmol/l	4/16	25,0	

VAS = Visuele analoge schaal.

Behandelsucces is gedefinieerd als verbetering van pijn zoals door patiënt gerapporteerd in week 6. Pijn in de benen bleek in een multivariate logistische regressieanalyse de enige significante voorspeller van behandelsucces: patiënten die in week 0 meer pijn in de benen hadden dan de mediaan, hadden minder kans op behandelsucces (OR 0,20; 95%-BI 0,68-0,06; p = 0,01).

**DISCUSSIE**

Bij niet-westerse allochtonen met chronische of recidiverende pijn én een lage vitamine-D-spiegel treedt 6 weken na een eenmalige suppletie van 150.000 IE vitamine D<sub>3</sub> een significante verbetering van de zelfgerapporteerde pijn op. Bovendien rapporteren de deelnemers minder moeite met traplopen. Opmerkelijk is dat het gerapporteerde behandelsucces na 12 weken vitamine D groter was dan na 6 weken placebo gevolgd door 6 weken vitamine D. Dit suggereert dat vitamine D langer dan 6 weken nodig heeft om zijn volledige effect te ontplooiën, maar het kan ook toeval zijn of liggen aan de hogere suppletiedosis in de VV-groep.

Het effect van vitamine-D-suppletie op chronische of recidiverende pijn is in overeenstemming met de resultaten die gemeld zijn in diverse *case-reports*<sup>7-9</sup> en grote interventie-onderzoeken.<sup>3,10</sup> Een Cochrane-review uit 2010 concludeerde daarentegen dat er onvoldoende bewijs was voor dit gunstige effect,<sup>11</sup> en twee latere RCT's vonden ook al geen effect van vitamine-D-suppletie op de pijn.<sup>12, 13</sup> Eén van deze RCT's mat de pijn eveneens op een VAS en vond geen verandering, maar de lengte van de follow-up (6 versus 4 weken) en de onderzochte populatie (niet-westerse allochtonen in de eerste lijn versus Turkse 65-plussers in de tweede lijn) maken dat dit onderzoek niet geheel vergelijkbaar is met het onze.<sup>12</sup> In de andere RCT was pijnvermindering een secundair eindpunt, dat werd gemeten met gedichotomiseerde vragen (ja/nee). Mogelijk zou een uitgebreidere schaal, zoals de likertschaal die wij gebruikten, wel een verandering in de pijnintensiteit hebben kunnen

onderscheiden. Dat de onderzoekers geen effect vonden van vitamine-D-suppletie op de pijn kan ook worden verklaard door de lagere dosis (6 maanden 800 IE per dag of tweemaal 100.000 IE).<sup>13</sup>

**Sterke en zwakke kanten**

Een sterk punt van ons onderzoek is de toediening van vitamine D onder toezicht van de apotheker: dit garandeerde een grote therapietrouw. Bovendien was de uitval, vaak een knelpunt bij niet-westerse allochtonen, in ons onderzoek laag.<sup>14, 15</sup> Wij voerden het onderzoek uit binnen huisartsenpraktijken en lieten de patiënt zelf op een likertschaal aangeven hoe groot de verandering van de pijn was. Deze manier van evalueren is waardevol voor de patiënt en voor de huisarts, en maakt onze resultaten (naar onze mening) specifiek toepasbaar voor de huisartsenpraktijk.

Een zwak punt kan zijn dat onze patiëntengroep mogelijk te heterogeen was voor wat betreft de specifieke pijn. Overigens zijn in onze patiëntengroep tot meer dan zes maanden na de inclusie geen specifieke oorzaken voor de pijn aan het licht gekomen. Een ander zwak punt is dat de patiëntengroep te klein was om multipelen determinanten voor 'behandelsucces' te kunnen vinden. Chronische of recidiverende pijn kan wijzen op een depressie of op somatisatie, en bekend is dat dit relatief vaak het geval is bij niet-westerse allochtonen.<sup>4</sup> De bijdrage van deze factoren aan de klachten en aan het behandelsucces hebben wij echter niet gemeten.

### BETEKENIS VOOR DE HUISARTS

Bij niet-westerse allochtonen met een vitamine-D-deficiëntie en klachten van chronische of recidiverende pijn kan vitamine-D-suppletie zinvol zijn. In ons onderzoek gaf eenmalige suppletie van 150.000 IE vitamine-D na 6 weken een verbetering van de pijn bij 40% van de patiënten. Dus als er geen specifieke oorzaak te vinden is, zou deze behandeling de pijn kunnen verminderen. Bij pijn in de benen lijkt de kans op succes kleiner. De vraag hoe lang de suppletie zou moeten duren, kunnen wij niet beantwoorden. Een groot deel van de patiënten rapporteerde geen verbetering van de pijn: alleen maar suppleren zal voor veel patiënten dus onvoldoende zijn. ■

### LITERATUUR

- Helliwell PS, Ibrahim GH, Karim Z, Sokoll K, Johnson H. Unexplained musculoskeletal pain in people of South Asian ethnic group referred to a rheumatology clinic: Relationship to biochemical osteomalacia, persistence over time and response to treatment with calcium and vitamin D. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:424-7.
- Macfarlane GJ, Palmer B, Roy D, Afzal C, Silman AJ, O'Neill T. An excess of widespread pain among South Asians: Are low levels of vitamin D implicated? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1217-9.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000;66:419-24.
- Bergman S, Herrström P, Högström K, Petersson IF, Svensson B, Jacobs-son LT. Chronic musculoskeletal pain, prevalence rates, and sociodemographic associations in a Swedish population study. *J Rheumatol* 2001;28:1369-77.
- Allison TR, Symmons DP, Brammah T, Haynes P, Rogers A, Roxby M, et al. Musculoskeletal pain is more generalised among people from ethnic minorities than among white people in Greater Manchester. *Ann Rheum Dis* 2002;61:151-6.
- Schreuder F, Bernsen RM, Van der Wouden JC. Vitamin D supplementation for nonspecific musculoskeletal pain in non-Western immigrants: A randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2012;10:547-55.
- Grootjans-Geerts I, Lips P. Hypovitaminose D: Een versluierde diagnose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 2057-60.
- De Torrenté de la Jara G, Pécoud A, Favrat B. Musculoskeletal pain in female asylum seekers and hypovitaminosis D3. *BMJ* 2004;329: 156-7.
- Nellen JF, Smulders YM, Frissen PHJ, Slaats EH, Silberbush J. Hypovitaminosis D in immigrant women: Slow to be diagnosed. *BMJ* 1996; 312:570-2.
- Al Faraj S, Al Mutairi K. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. *Spine* 2003;28:177-9.
- Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007771.
- Sakalli H, Arslan D, Yucel AE. The effect of oral and parenteral vitamin D supplementation in the elderly: A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Rheumatol Int* 2012;32:2279-83.
- Wicherts I, Boeke AJP, Van der Meer IM, Van Schoor NM, Knol DL, Lips P. Sunlight exposure or vitamin D supplementation for vitamin D-deficient non-western immigrants: A randomized clinical trial. *Osteoporos Int* 2011;22:873-82.
- Burckhardt CS, Jones KD. Adult measures of pain. *Arthritis Care Res* 2003;49:S96-104.
- Dijk L, Heerdink ER, Somai D, Van Dulmen AM, De Ridder DT, Sluijs EM, et al. Patient risk profiles and practice variation in nonadherence to antidepressants, antihypertensives and oral hypoglycemics. *BMC Health Serv Res* 2007;7:51.



Foto: Roel Visser/Hollandse Hoogte