

Focus

Invloed van vitamine D supplementen op mortaliteit**Kernboodschap**

- De D-Health trial is een grootschalige RCT die toont dat preventieve inname van vitamine D supplementen in hoge maandelijkse dosering bij een populatie van 60-plussers, geen effect heeft op de totale mortaliteit.

Waarom is deze studie belangrijk?

- Vanuit de basiswetenschappen werden heel veel (protectieve) effecten van vitamine D vastgesteld. In verschillende observationele studies worden hogere vitamine D spiegels geassocieerd met protectieve effecten op cardiovasculair vlak, kanker en globale overleving. Deze studies zijn gevoelig voor fouten en vormen zeker nog geen bewijs dat extra vitamine D gunstig is^{1,2}.
- Voorafgaand aan de D-Health trial was er de VITAL-studie³, een grootschalige RCT uit 2020, die geen effect kon aantonen van een hoge dagelijkse dosis van vitamine D (2 000 IU per dag) op de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen en op invasieve kanker; ook op de totale mortaliteit werd geen invloed gezien (zie meer info).
- Bijkomend vond een meta-analyse van RCT's die de effecten van vitamine D supplementen op mortaliteit onderzocht geen effect op totale mortaliteit bij inname van vitamine D supplementen maar wel op de mortaliteit ten gevolge van kanker (zie meer info).

- De VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) was een RCT die een dagelijkse dosering met vitamine D3 (2 000 IE) en omega-3 vetzuren (1 gr), onderzocht op vlak van primaire preventie van invasieve kanker en cardiovasculaire aandoeningen gedurende een follow-up van 5 jaar. Er waren 25 871 deelnemers, waarvan ongeveer 20 procent Afro-Amerikanen. De studie vond geen reductie in totale incidentie van invasieve kanker (relatief risico 0,96; 95%-BI van 0,88 tot 1,06), incidentie van cardiovasculaire voorvallen (relatief risico 0,97; 95%-BI van 0,85 tot 1,12) of totale mortaliteit (secundair eindpunt; relatief risico 0,99; 95%-BI van 0,87 tot 1,12).
- De meta-analyse van Zhang et al.⁴ waarbij 50 RCT's met een totaal aan 74 655 deelnemers en een mediane follow-up van één jaar werden geïncludeerd, vond bij profylaxe met vitamine D supplementen geen reductie in totale mortaliteit (relatief risico 0,98; 95%-BI van 0,95 tot 1,02), cardiovasculaire mortaliteit (relatief risico 0,98; 95%-BI van 0,88 tot 1,08) of mortaliteit ten gevolge van andere oorzaken dan kanker en hart-en vaat-aandoeningen (relatief risico 1,05; 95%-BI van 0,93 tot 1,18). Er werd wel een effect waargenomen op kankermortaliteit (relatief risico 0,85; 95%-BI van 0,74 tot 0,97).
- De kritische noten die meegegeven moeten worden bij de bespreking van deze meta-analyse is dat het vaak gaat om kortdurende studies met kleine onderzochte populaties waarbij er verschillende leeftijdscategorieën, verschillende etnische groepen en verschillende doseringsschema's onderzocht worden. Dit maakt het onmogelijk om een causale relatie tussen bepaalde doseringen en gezondheidsuitkomsten te verkrijgen.

- Er bleef dus nood aan grootschalige en/of langdurige RCT's die het effect op totale mortaliteit en kankerrisico bestudeerden.

Opzet van de studie

- De D-health trial is een grootschalige gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie van 5 jaar waarbij de behandelgroep maandelijks 60 000 IU vitamine D3 kreeg, wat overeenkomt met een dagelijkse dosering van 2 000 IU. De inclusiecriteria waren een leeftijd tussen 60-84 jaar, het niet dagelijks bijnemen van meer dan 500 IU vitamine D en geen zelf-gerapporteerde voorgeschiedenis van nierstenen, hypercalciëmie, hyperparathyroïdie, osteomalacie of sarcoidose.
- Alle deelnemers in de behandelgroep ontvingen twaalf capsules van 60 000 IU vitamine D per jaar. Therapietrouw werd

nagegaan via vragenlijsten.

- Het primaire eindpunt was totale mortaliteit. Secundaire eindpunten waren totale incidentie van kanker, incidentie aan colorectale kanker, cardiovasculaire en kankermortaliteit.

Resultaten in het kort

- In totaal werden 21 310 deelnemers in beide groepen geïnccludeerd. 54,1% van deze deelnemers waren van het mannelijk geslacht en de gemiddelde leeftijd was 69,3 jaar.
- De vitamine D serum concentratie werd niet aan het begin van de studie gemeten. De gemiddelde serum 25(OH)vitamine D-concentratie werd jaarlijks gemeten gedurende de studieperiode van 5 jaar. Deze bedroeg gemiddeld in de placebogroep 77 nmol/L en in de vitamine D groep 115 nmol/L.
- De therapietrouw was in deze studie hoog: 84,5 procent van de deelnemers in de behandelgroep en 82,5 procent van de deelnemers in de placebogroep namen minstens 80% van de medicatie in gedurende de volledige behandeltermijn.
- Na een mediane follow-up van 5,7 jaar werden 1 100 sterfgevallen geregistreerd, 5,1% in de placebo groep en 5,3% in de vitamine D groep.
- Er was geen significant verschil in totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit of kankermortaliteit (respectievelijk bij behandeling met vitamine D3 versus placebo HR 1,04 (95%-BI van 0,93 tot 1,18), 0,96 (0,72 -1,28) en 1,15 (0,96- 1,39)).

Commentaar van het BCFI

- De dosis, 60 000 IU per maand, die in de studie gebruikt werd, was een hoge dosering. Omgerekend naar een dagelijkse dosering, was dit 2 000 IU per dag. Deze dosis was gekozen omdat men hiermee in de pilootfase de beoogde mediane serumspiegel van 75 nmol/L 25(OH)D haalde. In het repertorium wordt een dagelijkse dosering van 800 IU of een maandelijkse dosering van 25 000 IU aanbevolen ter preventie van vitamine D deficiëntie.
- In deze studie werd een maandelijkse dosering van vitamine D gebruikt. Een recente (industriegebonden) review⁶ suggereerde dat het gebrek aan evidentie voor een positieve invloed van vitamine D supplementen op gezondheidsuitkomsten gelegen zou kunnen zijn aan het gebruik van een bolusdosering in de plaats van een dagelijkse dosering. Deze hypothese is vooral gebaseerd op twee recente meta-analyses die een reductie vonden in incidentie aan respiratoire infecties bij een dagelijkse vitamine D dosering maar niet bij een bolus dosering⁶. Bijkomend vond de meta-analyse van Keum et al.⁵ een beschermend effect van toediening van vitamine D supplementen op kankermortaliteit, maar dit vooral bij studies die dagelijkse dosering gebruikten. Deze hypothese is niet onderbouwd door grote langdurige RCT's.
- 80% van de placebopopulatie had een vitamine D serum concentratie boven de minimaal aanbevolen concentratie (> 50 nmol/L). Er zijn enkele kleinschalige observationele studies die suggereren dat de uitgangswaarden bij de Belgische populatie mogelijk lager zijn waardoor extrapolatie naar de Belgische situatie voorzichtig moet gebeuren⁷⁻¹¹.

Conclusie

- Deze grootschalige 5 jaar durende RCT concludeert dat er geen beschermende invloed is op de totale mortaliteit bij maandelijkse preventieve inname van een hoge dosis vitamine D bij een gezonde populatie van 60-plussers. Er was ook geen winst in cardiovasculaire mortaliteit en kankermortaliteit.
- Inname van vitamine D supplementen wordt aangeraden ter preventie van vitamine D deficiëntie bij risicogroepen zoals bijvoorbeeld zuigelingen, kleuters en zwangere vrouwen met donkere huidskleur of geïnstitutionaliseerde ouderen (Zie Repertorium 14.2.1.2.).
- Op basis van deze en andere gerandomiseerde studies zijn er voorlopig geen argumenten om suppletie van vitamine D buiten de risicogroepen aan te bevelen.

Bronnen

- 1 Kristin K D, Donald L. T, Candace S J. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics *Nature reviews Cancer*. 2007;7(9). doi:10.1038/nrc2196
- 2 Neale RE, Baxter C, Romero BD, et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(2):120-128. doi:10.1016/S2213-8587(21)00345-4
- 3 Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease *New England Journal of Medicine* 2019;380(1):33-44. doi:10.1056/NEJMoa1809944
- 4 Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis *BMJ*. 2019;366. doi:10.1136/bmj.l4673
- 5 Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019;30(5). doi:10.1093/annonc/mdz059
- 6 Mazess RB, Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B. Vitamin D: Bolus Is Bogus—A Narrative Review *JBM Plus*. 2021;5(12):e10567. doi:10.1002/jbm4.10567
- 7 Vaes B, Pasquet A, Wallemacq P, et al. The BELFRAIL (BFC80+) study: a population-based prospective cohort study of the very elderly in Belgium *BMC Geriatr*. 2010;10:39. doi:10.1186/1471-2318-10-39
- 8 Pottelbergh GV, Matheï C, Vaes B, Adriaensen W, Degryse J. Vitamine D-tekort bij ouderen. :4.
- 9 Richart T, Thijs L, Nawrot T, et al. The metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in relation to the parathyroid hormone to 25-OH-D(3) ratio in a general population. *Am J Hypertens*. 2011;24(1):102-109. doi:10.1038/ajh.2010.124
- 10 Moreno-Reyes R, Carpentier YA, Boelaert M, et al. Vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in relation to ethnicity: a cross-sectional survey in healthy adults. *Eur J Nutr*. 2009;48(1):31-37. doi:10.1007/s00394-008-0756-1
- 11 MacFarlane GD, Sackrisson JL, Body JJ, Ersfeld DL, Fenske JS, Miller AB. Hypovitaminosis D in a normal, apparently healthy urban European population. *Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90(1-5):621-622. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.03.042

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.