

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).
- 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 geïncludeerd. 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 geïstitutionaliseerde 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 *JBMR 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, Sackrison 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.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.