



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Covid-19 of niet: alle ouderen aan de vitamine D?

Mooijaart, S. P.; Dekkers, O. M.; Bos, F. Van den

Citation

Mooijaart, S. P., Dekkers, O. M., & Bos, F. V. den. (2023). Covid-19 of niet: alle ouderen aan de vitamine D? *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 167. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3775281>

Version: Publisher's Version

License: [Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law \(Amendment Taverne\)](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3775281>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Covid-19 of niet: alle ouderen aan de vitamine D?

Simon P. Mooijaart, Olaf M. Dekkers en Frederiek van den Bos

Er worden veel positieve effecten toegeschreven aan vitamine D-suppletie bij ouderen. Nu ligt er een gerandomiseerde studie die een gunstig effect van hoge doses op het beloop van covid-19 bij ouderen lijkt te bevestigen. Maar hoe overtuigend is die?

Er zijn veel redenen om te veronderstellen dat vitamine D-deficiëntie voor klachten kan zorgen die met name bij ouderen veelvuldig voorkomen. Vitamine D speelt bijvoorbeeld een belangrijke rol in botstofwisseling, detoxificatie, neuronen en bloedvaten.¹ En recent werd in dit tijdschrift al de complexe relatie tussen vitamine D en het immuunsysteem beschreven.² Vitamine D-deficiëntie gaat samen met osteoporose en een verhoogd risico op fractures, en uit observationele studies bleek dat vitamine D-deficiëntie samenhangt met een verhoogde vatbaarheid voor infecties, met name van de bovenste luchtwegen. Tel daarbij op dat ouderen vaak een vitamine D-deficiëntie hebben en dat bij dezelfde groep ook infecties frequent voorkomen, en de suggestie om vitamine D te suppleren is snel gedaan.

'Confounding' als verklaring

Maar het bewijs dat een verlaagd vitamine D-niveau de oorzaak is van al deze aandoeningen en symptomen is niet overtuigend. Het effect van vitamine D-suppletie op fractures bij ouderen met botontkalking en vitamine D-deficiëntie staat niet ter discussie,³ maar bij ouderen zonder botontkalking is dat effect al minder duidelijk, ook als er vitamine D-deficiëntie is.⁴ De effecten van suppletie op uitkomsten als mortaliteit zijn ook twijfelachtig. In een recente gerandomiseerde studie onder 21.315 60-plussers werd geen vermindering gevonden van mortaliteit bij toediening van vitamine D.⁵ Uit een meta-analyse van gerandomiseerde studies bleek dat alleen in de Verenigde Staten een gunstig effect is gevonden van vitamine D op de incidentie van luchtweginfecties; studies in Europa of Oceanië lieten dat effect niet zien, wat doet vermoeden dat er geen eensluidend positief effect is.⁶

Voor veel uitkomstmaten zijn de gunstige effecten van vitamine D-suppletie dus niet wetenschappelijk eenduidig bewezen. Dit terwijl er een goede andere verklaring bestaat voor de observatie dat vitamine D-deficiëntie samengaat met ongewenste uitkomsten, namelijk die van 'confounding': het vitamine D-niveau is lager bij ouderen die kwetsbaar en minder mobiel zijn en minder buiten komen. Zowel de veroudering van de huid als de verminderde expositie aan de zon zorgen voor een lager vitamine D-gehalte in het bloed, en diezelfde veroudering en verminderde mobiliteit geven een grotere kans op veel ongewenste uitkomsten. Het is dus niet verwonderlijk dat een laag vitamine D-gehalte samenhangt met een hogere kans op negatieve uitkomsten als ziekte, sterfte en functieverlies. Maar vitamine D suppleren helpt dan niet, want de werkelijke oorzaak is veroudering of kwetsbaarheid.

Vitamine D en covid-19

Ook tijdens de covidpandemie werd gesuggereerd dat het slikken van vitamine D een gunstig effect kon hebben op het beloop. Naar aanleiding van die suggestie stelde de Gezondheidsraad een [advies](#) op, gebaseerd op met name studies in andere luchtweginfecties. De conclusie van dit advies was dat er onvoldoende bewijs was en dat meer onderzoek noodzakelijk was. In een meer recente studie onder 443.734 personen werd geen causaal verband gevonden tussen een genetische aanleg voor een verhoogd vitamine D en de kans op het optreden of de ernst van covid-19.⁷

Meer recent werd in een gerandomiseerde klinische studie vastgesteld dat de kans op besmetting met SARS-CoV-2 of de ernst van covid-19 niet werd beïnvloed door suppletie in de winter met kabeljauwleverolie, een bron van lage doses vitamine D.⁸ In een andere studie was er geen effect van vitamine D-suppletie op de ligduur in het ziekenhuis bij patiënten met covid-19.⁹

En nu is er een gerandomiseerde klinische studie – waarvan elders in het NTvG een beknopte samenvatting staat ([D7013](#)) – die een gunstig effect rapporteert van een eenmalige hoge dosis vitamine D op mortaliteit bij covid-19, vergeleken met de reguliere dosis.¹⁰ Moet het advies nu worden herzien?

Bezwaren bij de besproken studie

Onzes inziens moet de conclusie van deze gerandomiseerde klinische studie dat er een gunstig effect is van een hoge dosis vitamine D, met voorzichtigheid worden gelezen. Dit om een aantal redenen.

Ten eerste is de primaire studie-uitkomst (sterfte na 14 dagen) slechts marginaal statistisch significant, met een grote onzekerheidsmarge. De studie includeerde 254 deelnemers. Na 14 dagen waren 8 deelnemers in de groep met de hoge dosis overleden, vergeleken met 14 in de groep met de reguliere dosis ($p = 0,049$). Dit resultaat is pas significant na corrigeren voor verschillen in prognostische factoren; de uiteindelijke analyse wijkt af van de analyse zoals beschreven in het protocol. Het is dus niet onmogelijk dat de keuze van de correctie-variabelen mede bepaald is door de p -waarde.

Het tweede en grootste bezwaar wordt duidelijk bij inspectie van de overlevingscurves in de appendix van het stuk. Na 28 dagen is er hoegenaamd geen verschil meer in mortaliteit (15% vs. 17%). Het doel van vitamine D in deze studie was iemand langer te laten leven; daarvoor is niet enkel dag 14 relevant, maar ook dag 28 (en daarna).

Ten derde is niet goed gekarakteriseerd welke mate van kwetsbaarheid deze ouderen hadden: als per toeval de vitalen en kwetsbaren ongelijk over de behandelgroepen verdeeld waren, zou dat een deel van het verschil in mortaliteit kunnen verklaren. Dit omdat kwetsbaarheid een belangrijke voorspeller is van mortaliteit bij ouderen met covid-19.¹¹ In dat licht is het ook zeer opvallend dat de mortaliteit in deze studiepopulatie – mediane leeftijd 88 jaar en opgenomen in het ziekenhuis of woonachtig in verpleeghuis – maar 9% was in 14 dagen. In een studie in Nederland onder ouderen (gemiddeld 79 jaar) die in het ziekenhuis waren opgenomen wegens covid-19 was de sterfte 38%, veelal binnen een week.

Tot slot

Deze studie is onvoldoende overtuigend om het eerder vastgestelde gebrek aan bewijs voor een gunstig effect van vitamine D bij covid-19 te herzien. Het feit dat in de studie niet was geselecteerd op mensen met een vitamine D-deficiëntie, verandert daar niets aan: in een recente grote studie waarin werd gescreend op vitamine D en suppletie werd aangepast op deficiëntie, werd ook geen gunstig effect gevonden van suppletie op optreden en ernst van luchtweginfecties, inclusief covid-19.¹²

De geldende richtlijnen van bijvoorbeeld NICE en NIH over de behandeling van covid-19 blijven dan ook ongewijzigd en in verschillende reacties op de recente studies wordt dat nog eens onderstreept. Zo stelde het editorial van *The New England Journal of Medicine* dat 'providers should stop screening for 25-hydroxyvitamin D levels or recommending vitamin D supplements, and people should stop taking vitamin D supplements to prevent major diseases or extend life'.¹³

Toch verdienen de onderzoekers een groot compliment voor het uitvoeren van deze studie in covid-19-tijd en het includeren van zoveel ouderen van > 80 jaar voor een vraag die maatschappelijk actueel is. Trials zoals deze verdienen veel ondersteuning (methodologisch en financieel) en grootscheepse navolging om tot eensluidende en maatschappelijk relevante antwoorden te komen bij medicijnen waarbij geen commercieel, maar wel een maatschappelijk belang is.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D7176
- Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden. Hoofdafd. Interne Geneeskunde, sub-afd. Ouderengeneeskunde: prof.dr. S.P. Mooijaart en dr. F. van den Bos, internisten ouderengeneeskunde. Sub-afd. Endocrinologie: prof.dr. O.M. Dekkers, internist-endocrinoloog en klinisch epidemioloog (tevens afd. Klinische Epidemiologie).
- Contact: S.P. Mooijaart (s.p.mooijaart@lumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 5 oktober 2022
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2023;167:D7176

Literatuur

1. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:491S-9S. [doi:10.1093/ajcn/88.2.491S](https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.491S). [Medline](#)
2. Lubberts E. [Hoe helpt vitamine D auto-immuunziekten voorkomen?](#) *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2022;166:D6894.
3. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001;22:477-501. [doi:10.1210/edrv.22.4.0437](https://doi.org/10.1210/edrv.22.4.0437). [Medline](#)
4. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *N Engl J Med*. 2022;387:299-309. [doi:10.1056/NEJMoa2202106](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202106). [Medline](#)
5. Neale RE, Baxter C, Romero BD, et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:120-8. [doi:10.1016/S2213-8587\(21\)00345-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00345-4). [Medline](#)
6. Vlieg-Boerstra B, de Jong N, Meyer R, et al. Nutrient supplementation for prevention of viral respiratory tract infections in healthy subjects: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022;77:1373-88. [doi:10.1111/all.15136](https://doi.org/10.1111/all.15136). [Medline](#)
7. Butler-Laporte G, Nakanishi T, Mooser V, et al. Vitamin D and COVID-19 susceptibility and severity in the COVID-19 Host Genetics Initiative: A Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2021;18:e1003605. [doi:10.1371/journal.pmed.1003605](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003605). [Medline](#)

8. Brunvoll SH, Nygaard AB, Ellingjord-Dale M, et al. Prevention of covid-19 and other acute respiratory infections with cod liver oil supplementation, a low dose vitamin D supplement: quadruple blinded, randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2022;378:e071245. [doi:10.1136/bmj-2022-071245](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071245).
9. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:1053-60. [doi:10.1001/jama.2020.26848](https://doi.org/10.1001/jama.2020.26848). [Medline](#)
10. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, et al; COVIT-TRIAL study group. High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19 (COVIT-TRIAL): A multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. *PLoS Med*. 2022;19:e1003999. [doi:10.1371/journal.pmed.1003999](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003999). [Medline](#)
11. Blomaard LC, van der Linden CMJ, van der Bol JM, et al. Frailty is associated with in-hospital mortality in older hospitalised COVID-19 patients in the Netherlands: the COVID-OLD study. *Age Ageing*. 2021;50:631-40. [doi:10.1093/ageing/afab018](https://doi.org/10.1093/ageing/afab018). [Medline](#)
12. Jolliffe DA, Holt H, Greenig M, et al. Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT). *BMJ*. 2022;378:e071230. [doi:10.1136/bmj-2022-071230](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071230).
13. Cummings SR, Rosen C. VITAL findings - a decisive verdict on vitamin D supplementation. *N Engl J Med*. 2022;387:368-70. [doi:10.1056/NEJMe2205993](https://doi.org/10.1056/NEJMe2205993). [Medline](#)