

## Verlaagt vitamine D alleen (zonder calcium) het fractuurrisico?

### Kernboodschap

De NEJM (New England Journal of Medicine) heeft de resultaten gepubliceerd van een **aanvullend onderzoek op de VITAL-studie**. De VITAL-studie is een grote, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie waarin vitamine D-supplementen of omega-3-vetzuren, of een combinatie van beide, onderzocht werden in de preventie van kanker en cardiovasculaire aandoeningen bij mannen boven de 50 en vrouwen boven de 55 jaar [zie Folia juli 2022].<sup>1</sup> Een aanvullend onderzoek analyseerde het effect van vitamine D-supplementen (zonder calcium) op de incidentie van fracturen. Volgens dit aanvullend onderzoek gaf vitamine D-suppletie zonder calcium geen vermindering van het risico op fracturen (alle soorten), niet-wervelfracturen en heupfracturen, ten opzichte van placebo, bij gezonde volwassenen met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar.

### Waarom is deze studie belangrijk?

Fracturen, vooral heupfracturen, zijn een belangrijk probleem voor de volksgezondheid. Bovendien werd vitamine D de laatste jaren, zonder veel argumenten, in verband gebracht met een beschermende werking bij allerlei aandoeningen, waaronder COVID-19, verminderde botdensiteit en andere ziekten zoals kanker en cardiovasculaire aandoeningen. In contrast, een RCT concludeerde dat een preventieve inname van vitamine D geen beschermende invloed had op de totale mortaliteit en er werd geen winst in cardiovasculaire mortaliteit en kankermortaliteit gezien [zie Folia van juli 2022]. Op dit ogenblik zijn er onvoldoende gegevens om het gebruik van vitamine D aan of af te raden in de behandeling of preventie van patiënten met COVID-19 [zie Folia van januari 2021].<sup>2</sup>

Calcium en vitamine D zijn belangrijk voor de vorming en instandhouding van het botweefsel. Deze associatie zonder andere medicatie geeft een lichte bescherming bij geïnstitutionaliseerde ouderen, maar ze is onvoldoende in secundaire preventie (d.w.z. na fractuur) (zie 9.5.1. Calcium).

Een meta-analyse uit 2014 **toonde geen voordeel met vitamine D in monotherapie** op de incidentie van fracturen (zie Transparantiefiche Osteoporose).<sup>3</sup>

Zijn er ondertussen nieuwe gegevens over het effect van vitamine D-suppletie in de preventie van fracturen? Het aanvullend onderzoek op de VITAL studie analyseerde het effect bij gezonde volwassenen met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar. Wat leert deze analyse ons?

### Opzet van de studie

- Het aanvullend onderzoek analyseerde het **effect van vitamine D-suppletie op het fractuurrisico in vergelijking met een placebo**. Het ging om een gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin deelnemers vitamine D (colecalfiferol) kregen in een dosis van 2 000 IE per dag (zonder calcium), omega-3-vetzuren of een placebo.
- De studie includeerde 25 871 patiënten (gemiddelde leeftijd 67 jaar), met een gemiddelde follow-up van 5,3 jaar. Deelnemers werden niet geselecteerd op basis van een vitamine D-tekort, lage botdichtheid of osteoporose. In het begin van de studie kreeg 42,6% van de patiënten vitamine D-supplementen (max 800 IE/d) en 20,0% kreeg calciumsupplementen (max 1 200 mg/d).



De VITAL-studie is een gerandomiseerde gecontroleerde studie met een factoriële opzet (*protocol dat wordt opgesteld voor een studie die simultaan meerdere interventies evalueert*).

De kenmerken bij de start waren evenwichtig verdeeld over de verschillende groepen.

Gemiddelde leeftijd 67,1 jaar. 50,6% vrouwen en 20,2% Afro-Amerikanen. 5% van de patiënten gebruikte medicatie tegen osteoporose en 2% gebruikte glucocorticoiden. Op baseline gebruikte 43% van de patiënten vitamine D-supplementen en 20% calciumsupplementen. 10,3% van de patiënten had een voorgeschiedenis van fragiliteitsfracturen. Na een inloophase (run-in) van ongeveer 3 maanden met placebo ging men over tot randomisatie van de deelnemers die ten minste tweederde van de placebotabletten hadden genomen.

- De **primaire eindpunten** waren de incidentie van nieuwe fracturen (alle soorten), niet-wervelfracturen en heupfracturen.



De deelnemers rapporteerden zelf de fracturen aan de hand van een jaarlijkse vragenlijst. Elke gerapporteerde fractuur werd beoordeeld aan de hand van het medisch dossier en radiologische beelden.

- De **secundaire eindpunten** waren de incidentie van alle soorten fracturen, niet-wervelfracturen en heupfracturen, uitgezonderd fracturen van tenen, vingers, schedel, periprothetische fracturen en pathologische fracturen.
- Patiënten werden willekeurig toegewezen aan één van de vier groepen:
  - Vitamine D (2 000 IE) en omega-3-vetzuren (1 g)
  - Vitamine D (2 000 IE) en placebo
  - Omega 3-vetzuren (1 g) en placebo
  - Dubbele placebo

In het aanvullend onderzoek werd alleen de vergelijking van vitamine D met placebo geëvalueerd. De vergelijking met omega 3-vetzuren werd niet meegenomen in de analyse.

## Resultaten in het kort

**Toediening van vitamine D alleen, zonder calcium, gaf geen significante vermindering van het risico op fracturen** (alle soorten fracturen, niet-wervelfracturen en heupfracturen) in vergelijking met placebo bij gezonde volwassenen, ook niet na correctie voor leeftijd, geslacht, etniciteit en persoonlijk gebruik van calciumsupplementen.



- **Alle soorten fracturen:** bij 769 op 12 927 deelnemers (6%) in de vitamine D-groep, versus 782 op 12 944 deelnemers (6%) in de placebogroep (HR 0,98%, 95% BI 0,89 tot 1,08).
- **Niet-wervelfracturen:** bij 721 deelnemers (5,6%) in de vitamine D-groep, versus 744 (5,7%) in de placebogroep (HR 0,97%, 95% BI 0,87 tot 1,07).
- **Heupfracturen:** bij 57 deelnemers (0,4%) in de vitamine D-groep, versus 56 in de placebogroep (0,4%) (HR 1,01%, 95% BI 0,10 tot 1,47).
- Wat de ongewenste effecten "hypercalciëmie" en "nierstenen" betreft, zag men geen verschil tussen de groepen.

## Beperkingen van de studie

- Er werd slechts 1 dosis vitamine D (2 000 IE) en 1 toedieningswijze (dagelijks) onderzocht.
- Deelnemers werden niet geselecteerd op basis van een vitamine D-tekort, lage botdichtheid of osteoporose. De resultaten kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar volwassenen met osteoporose, osteomalacie of geïnstitutionaliseerde personen.

## Commentaar van het BCFI

Dit onderzoek verandert niets aan de huidige boodschap in het Repertorium.

Calcium en vitamine D zijn belangrijk voor de vorming en instandhouding van het botweefsel.

**Vitamine D-suppletie (zonder calcium)** wordt enkel aangeraden bij patiënten met een risico van vitamine D-tekort: zwangere vrouwen (vooral vrouwen met een donkere huidskleur en gesluierte vrouwen), ouderen (wanneer onvoldoende buitenkomen en blootstelling aan buitenlicht) en zuigelingen. Op basis van verschillende studies zijn er voorlopig geen argumenten om suppletie van vitamine D buiten de risicogroepen aan te bevelen (zie 14.2.1.2. Vitamine D en derivaten).

## Bronnen

1 LeBoff, Meryl S., et al. "Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults." *New England Journal of Medicine* 387.4 (2022): 299-309.

2 Routine Supplemental Vitamin D Does Not Prevent New Fractures in Healthy Midlife and Older Adults, Study Finds *Worst Pills, Best Pills*, 2023.

3 Avenell A, Mak JCS, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD000227. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000227.pub4>

## 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  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.