

# Geen routinematige suppletie met vitamine D (of analogen) bij chronische nierinsufficiëntie

## Referentie

Yeung WC, Palmer SC, Strippoli GF, et al. Vitamin D therapy in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2023;82:543-58. DOI: 10.1053/j.ajkd.2023.04.003

## Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is het effect van een behandeling met vitamine D (of analogen) ten opzichte van placebo op de mortaliteit en de cardiovasculaire, bot- en renale parameters bij volwassenen met chronische nierinsufficiëntie?

## Achtergrond

In 2009 analyseerde Minerva een systematische review over het voorschrijven van vitamine D-analogen bij chronische nierinsufficiëntie (1,2). Men gaat er immers van uit dat het verstoorde botmetabolisme (hypocalciëmie, hyperfosfatemie, hyperparathyroïdie) bij chronische nierinsufficiëntie niet alleen leidt tot botaandoeningen, maar ook tot een verhoogde cardiovasculaire en globale mortaliteit. De auteurs van de meta-analyse besloten dat vitamine D de serumwaarde van PTH (parathyreoïd hormoon) niet op een consistente manier verlaagt en dat men de winst op vlak van klinische eindpunten niet nauwkeurig kan bepalen. Het blijft dus onduidelijk wat het nut is van een behandeling met vitamine D voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Dezelfde Australische groep publiceerde in 2023 een update van hun meta-analyse (3).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse.

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE
- Embase
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- tot 25 februari 2023
- alleen Engelstalige publicaties.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies met vitamine D of analogen
- exclusiecriteria: duur van behandeling en opvolging korter dan 3 maanden
- in totaal includeerde men 128 studies met 11 270 deelnemers, mediaan 50 deelnemers (range 13-976) per studie, met een mediane opvolging van 24 weken (range 12-260).

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassen patiënten met chronisch nierfalen in stadium 3, 4 of 5 en chronisch nierfalen in stadium 5D (nierinsufficiëntie behandeld met dialyse)
- exclusiecriteria: niertransplantatie, studies met kinderen
- de gemiddelde leeftijd was 57,7 jaar
- in 84 studies includeerde men 7 242 dialysepatiënten en in 44 studies 4 028 patiënten met chronisch nierfalen in stadium 3 tot 5 zonder dialysebehandeling.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: overlijden door gelijk welke oorzaak, cardiovasculair overlijden en fracturen, zoals gedefinieerd door de onderzoekers van de studies
- secundaire uitkomstmaten: ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen, ziekenhuisopnames, botmineraaldichtheid, parathyroïdectomie, nierinsufficiëntie die dialyse vereist, proteïnurie, creatinineklaring, systolische arteriële bloeddruk, diastolische arteriële bloeddruk, polsfrequentie, linkerventrikelmassa, natriuretisch peptide in de hersenen, hypercalciëmie, hyperfosfatemie, biochemische markers van het botmetabolisme en vitamine D-gehalte.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaten (ten opzichte van placebo)
  - globale mortaliteit: geen significant effect (RR 1,04 met 95% BI van 0,84 tot 1,24; N=26 studies, n=3 045 patiënten), ongeacht de vorm van vitamine D
  - cardiovasculaire mortaliteit: geen significant effect (RR 0,73 met 95% BI van 0,31 tot 1,71; N=5 studies, n=1 400 patiënten), ongeacht de vorm van vitamine D
  - fracturen: geen significant effect (RR 0,68 met 95% BI van 0,37 tot 1,23; N=8 studies, n=1 612 patiënten), ongeacht de vorm van vitamine D
- secundaire uitkomstmaten (ten opzichte van placebo): geen significant verschil, alleen zag men op vlak van biochemische parameters een afname in de serumwaarde voor PTH en alkalische fosfatase, maar toename in calciëmie
- ongewenste effecten: verhoogd risico van hypercalciëmie (RR 1,75 met 95% BI van 1,13 tot 2,72; N=28 studies, n=3 561 patiënten) maar niet van hyperfosfatemie (RR 0,96 met 95% BI van 0,75 tot 1,22; N=8 studies, n=1 241 patiënten).

## Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat vitamine D het risico van overlijden door gelijk welke oorzaak niet verlaagt bij personen met chronische nierinsufficiëntie. De effecten op fracturen en cardiovasculaire en renale uitkomstmaten zijn onzeker.

## Financiering van de studie

Geen.

## Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren dat ze geen relevant financieel voordeel genieten.

# Bespreking

## Beoordeling van de methodologie

De rapportering van deze systematische review gebeurde volgens de aanbevelingen van PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Het protocol werd vooraf geregistreerd in het PROSPERO-register. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de artikels en het advies van een derde auteur werd gevraagd bij onenigheid. Drie auteurs extraheerden de gegevens en schatten het risico van bias in. De auteurs hielden rekening met het type vitamine D dat werd toegediend: nutritioneel of actief (alfacalcidol, calcitriol of analoog). De statistische heterogeniteit werd weergegeven met  $I^2$ .

De meeste resultaten gaan gepaard met een laag tot matig niveau van zekerheid volgens GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Een hoog risico van bias, door ten minste twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar geëvalueerd met de Cochrane risk of bias tool (RoB), ligt aan de basis van deze lage bewijskracht. De meeste geïncludeerde studies vertoonden een onduidelijk tot hoog risico van bias voor meer dan één domein en hadden een relatief kleine steekproefgrootte en korte follow-up. Van de 128 geïncludeerde studies oordeelde men dat er 22 (18,3%) een hoog risico van bias vertoonden wegens een gebrek aan informatie over de resultaten.

Er waren problemen met het randomisatieproces in 74 studies (61,7%) en met de uitkomstmeting in 51 studies (41,7%) (matig risico). Het hoge percentage uitval (>20%) in een aantal studies kan een ongunstige invloed hebben gehad op het vermogen om de werkelijke effecten van de behandeling in te schatten. De beperking tot literatuur gepubliceerd in het Engels is nog een andere mogelijke oorzaak van bias.

### **Beoordeling van de resultaten**

De meeste studies evalueerden klinisch weinig relevante biochemische eindpunten als voornaamste uitkomstmaten. De selectie van patiënten in individuele studies kan problematisch zijn voor de extrapolatie van de resultaten: 70 studies (6 339 deelnemers) gebruikten secundaire hypoparathyreoïdie gedefinieerd door de onderzoekers als inclusiecriteria en 26 studies (3 237 deelnemers) includeerden uitsluitend patiënten met een tekort aan 25(OH)D bij aanvang van de studie. Deze review is wel de eerste die de analyse versus placebo stratificeerde voor nutritioneel vitamine D en actief vitamine D. Men zag hierbij een duidelijk verschil in biochemische effecten. De actieve vormen van vitamine D zouden een groter effect kunnen hebben op de mortaliteit. Nochtans konden noch de meta-analyses, noch de individuele studies een effect aantonen van vitamine D-supplementen. Men zag wel meer hypercalciëmie met actieve vormen van vitamine D.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Er zijn aanbevelingen gepubliceerd door KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), een internationale nefrologische werkgroep, ondersteund door een Amerikaanse stichting. In 2017 publiceerde deze groep aanbevelingen voor een verstoord botmetabolisme als gevolg van chronische nierinsufficiëntie (4). KDIGO suggereert dat men met de behandelingsstrategieën die worden aanbevolen voor de algemene populatie het gebrek en tekort aan vitamine D ook bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie van niveau G3a-G5D zou kunnen verbeteren. Bij niet-gedialyseerde volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie van niveau G3a-G5 stelt men voor om niet systematisch calcitriol en vitamine D-analogen te gebruiken. KDIGO stelt wel voor om het gebruik van calcitriol en vitamine D-analogen voor te behouden voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie van niveau G4-G5 met een ernstige en progressieve hypoparathyreoïdie.

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review met meta-analyses toont aan dat er geen enkel bewijs bestaat dat een behandeling met vitamine D de globale mortaliteit, cardiovasculair overlijden of fracturen zou voorkomen bij volwassenen met chronische nierinsufficiëntie stadium 3 tot 5. Een behandeling met actief vitamine D zou het botmetabolisme wel kunnen verbeteren, maar het effect is onzeker. Een behandeling met vitamine D verlaagt het serumgehalte aan parathyreoïdhormoon en alkalische fosfatase bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie terwijl de actieve vormen het risico van hypercalciëmie verhogen. Een significant risico van hypercalciëmie werd aangetoond. Deze systematische review met meta-analyses, die de bias en de zwaktes van de beschikbare gecontroleerde studies overneemt, brengt eigenlijk geen overtuigende nieuwe elementen aan ten gunste van een meer routinematige behandeling van vitamine D bij chronische nierinsufficiëntie.

### **Referenties**

1. Verpooten GA. Vitamine D-analogen voor chronisch nierlijden. *Minerva* 2009;8(5):66-7.
2. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, et al. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007;147:840-53. DOI: 10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00004
3. Yeung WC, Palmer SC, Strippoli GF, et al. Vitamin D therapy in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2023;82:543-58. DOI: 10.1053/j.ajkd.2023.04.003
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1-59. DOI: 10.1016/j.kisu.2017.04.001