



Met vitamine D lagere mortaliteit door kanker?

Referentie

Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;366:l4673. DOI: 10.1136/bmj.l4673

Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

In Minerva bespreken we reeds een systematische review van de Cochrane Collaboration die aantoonde dat vitamine D₃-supplementen bij ouderen die in een voorziening voor ouderenzorg verblijven (grotendeels vrouwen) een gunstig effect lijken te hebben op het vlak van mortaliteit, bovenop hun nut voor de preventie van fractures (1,2).

De onderzoekers van een recentere systematische review en meta-analyse (3) selecteerden uit verschillende databanken (waaronder MEDLINE, Embase en Cochrane Central Register, tot 26 december 2018) 52 gerandomiseerde gecontroleerde studies waarin het effect van vitamine D-suppletie op de globale mortaliteit werd vergeleken met placebo of geen behandeling bij 75 454 volwassenen ouder dan 18 jaar. Case-reports, case-series en observationele studies werden uitgesloten, alsook studies met gehydroxyleerde vormen van vitamine D (calcifediol, alfacalcidol) en met vitamine D-analogen (calcitriol, calcipotriol). Selectie van studies, data-extractie en beoordeling van de methodologische kwaliteit met de Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias gebeurde door twee onafhankelijke auteurs. Een laag risico van bias voor alle domeinen werd vastgesteld voor 21 studies. De meta-analyse gebeurde volgens intention to treat.

Er was geen invloed van vitamine D op de totale mortaliteit (RR 0,98 met 95% BI van 0,95 tot 1,02; I²=0%). Een sensitiviteitsanalyse die studies met een hoog of onduidelijk risico van bias uitsloot, kwam tot dezelfde resultaten. Een subgroepanalyse wees op een statistisch significant lagere totale mortaliteit met vitamine D₃ (colecalfiferol) in vergelijking met vitamine D₂ (ergocalciferol), alhoewel geen van beide geassocieerd was met een lagere totale mortaliteit ten opzichte van een controlegroep. Er waren geen verschillen in functie van de dosis (meer of minder dan 2 000 IU), wel of niet toegediend in bolusvorm, dagelijkse of intermitterende toediening, wel of niet gecombineerd met inname van Ca, 25-hydroxyvitamine D-serumspiegel bij aanvang (≥ 50 versus < 50 nmol/L), gemiddelde leeftijd (≥ 70 en < 70 jaar), geslacht, thuiswonend of in een rust- en verzorgingsinstelling, duur van opvolging (minstens 3 jaar versus minder dan 3 jaar), jaar van publicatie (vóór versus tijdens of na 2014) en breedtegraad ($\geq 40^\circ$ versus $< 40^\circ$). De dosis van en het behandelingsschema voor vitamine D-suppletie varieerde van studie tot studie, waardoor de auteurs geen potentieel effectieve dagdosis voor vitamine D konden bepalen. De 25-hydroxyvitamine D-serumspiegels bij aanvang van de studies waren meestal niet laag genoeg om een duidelijke meerwaarde van vitamine D suppletie te kunnen aantonen. Uit observationeel onderzoek weten we dat een lage 25-hydroxyvitamine D-serumspiegel de kans op overlijden door hart- en vaatziekten en door kanker zou verhogen (4,5).

De studie kon evenmin een invloed van vitamine D-suppletie op cardiovasculaire mortaliteit en op niet-cardiovasculaire/niet-kanker mortaliteit aantonen. Het risico om te overlijden door kanker daarentegen was 16% lager in de vitamine D-groep: RR= 0,84 met 95% BI van 0,74 tot 0,95; I²=0%). In een subgroepanalyse bleek enkel vitamine D₃ hiervoor verantwoordelijk te zijn. Als we naar de absolute cijfers kijken ging het om een verschil van 2,2% versus 1,8% kans op overlijden, wat neerkwam op een NNT van 250. Slechts 12 van de 52 studies (79 tot 25 871 patiënten per studie) onderzochten het effect op kankermortaliteit. In geen enkele individuele studie zag men met vitamine D een statistisch significante daling van de mortaliteit door kanker, dus ook niet in de twee studies met het meeste gewicht (6). Beide studies hadden een vrij korte follow-up van respectievelijk 3 en 5 jaar (7,8) en hadden mogelijk te weinig power om een effect op kankermortaliteit aan te tonen. Bovendien nam in de VITAL-studie 42,5% van de patiënten in de controlegroep (n=12 944) ook vitamine D in een dosis ≤ 800 IU/dag. Dat hypothekeert de vergelijking tussen beide groepen (8). Anderzijds wijzen de auteurs erop dat een gelijkaardige studie in Nederland (9) ook een beschermende werking van vitamine D aantoonde tegen overlijden door kanker met een OR 0,87 (95% BI van 0,79 tot 0,96). De auteurs van deze studie includeerden echter ook studies met gehydroxyleerde vitamine D, vitamine D-analogen en associaties van vitamine D en calcium.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk

Buiten het gebruik van vitamine D in associatie met calcium voor de behandeling van osteoporose (10,11) zijn er geen duidelijke richtlijnen over gebruik van vitamine D. NICE moedigt suppletie met vitamine D aan voor bevolkingsgroepen die gevoelig zijn voor vitamine D-deficiëntie, zoals kinderen jonger dan 4 jaar, zwangere vrouwen en zogende moeders, ouderen boven de 65 jaar, personen die nooit blootgesteld zijn aan zonlicht, personen met een donker huidtype, vegetariërs die geen noten eten (12). Colecalciferol is in België beschikbaar in druppelvorm en ampullen. Het rapport van de consensusvergadering over het rationeel gebruik van calcium en vitamine D beschouwt een serumspiegel van 25-hydroxyvitamine D₃ (=de meest actieve metabooliet van coledcalciferol) hoger dan 20 ng/ml (=50 nmol/l) als voldoende (13) Deze richtwaarden kunnen aangehouden worden. De hoger beschreven systematische review en meta-analyse laat niet toe om concrete aanbevelingen te formuleren over het gebruik van vitamine D ter preventie van overlijden door kanker.

Besluit

Deze goed uitgevoerde systematische review en meta-analyse toont aan dat inname van vitamine D₃ de totale mortaliteit niet beïnvloedt. Inname van vitamine D₃ bleek op korte termijn wel de mortaliteit door kanker te doen dalen. De effectgrootte was echter gering en andere studies met kankermortaliteit als primaire uitkomstmaat en een voldoende lange follow-up zullen dit resultaat nog moeten bevestigen.

Referenties

1. Chevalier P. Vitamine D: een weldaad voor vrouwen die in een voorziening voor ouderen verblijven? *Minerva* bondig 28/05/2012.
2. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD007470.pub2
3. Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;366:l4673. DOI: 10.1136/bmj.l4673
4. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348:g1903. DOI: 10.1136/bmj.g1903
5. Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2016;67:261-72. DOI: 10.1146/annurev-med-051214-025146
6. Michiels B. Wat is het 'gewicht' van een studie in een meta-analyse? *Minerva* 2016;15(10):266-7.
7. Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, et al; RECORD Trial Group. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D(3) and/or calcium (RECORD trial). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:614-22. DOI: 10.1210/jc.2011-1309
8. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al; VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1809944
9. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, et al. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2019;30:733-43. DOI: 10.1093/annonc/mdz059
10. Osteoporose. *Ebpracticonet* 1/01/2000. Laatste update: 22/09/2017. Laatste contextnabicht: 19/12/2017.
11. Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie. Derde herziening. Nederlandse vereniging voor Reumatologie/NHG 2011.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Vitamin D: supplement use in specific population groups. NICE. Public health guideline [PH56]. Published date: 26 November 2014. Last updated: 30 August 2017 (geraadpleegd op 26 maart 2020).
13. RIZIV. Het rationeel gebruik van calcium en vitamine D. Consensusvergadering van 28/05/2015. Conclusies - Juryrapport - Lange tekst.