

De rol van vitamine D suppletie bij COVID-19: Interventiestudies met cholecalciferol of met calcifediol

Dr. ir. Reindert Graaff¹ en prof. dr. Manfred Eggersdorfer²

(allen betrokken bij Denk-tank 'The role of micronutrients in the acute phase of critical illness')

1. Gepensioneerd, tot 1 dec. 2021 onbezoldigd universitair hoofddocent bij UMCG

2. University Medical Center Groningen, Department Internal Medicine, 9713 GZ Groningen

1. Inleiding

Een vitamine D tekort speelt een belangrijke rol bij een ernstig verloop van COVID-19. Op 23 november 2021 waren er 47 peer-reviewed trials bekend waarbij cholecalciferol of calcifediol aanvullend aan de gebruikelijke medicatie werd gegeven voor de behandeling van een vitamine D tekort bij COVID-19.[1]

In het lichaam wordt het cholecalciferol verkregen uit zonlicht of uit supplementen door de lever omgezet in calcifediol.[2] Deze omzetting is afhankelijk van de toegediende dosis en duurt meerdere weken.[3] Alleen met een niet-fysiologisch hoge dosering cholecalciferol kan daar mee binnen een aantal dagen een voldoende hoge vitamine D status worden bereikt.[4]

Calcifediol kan echter ook oraal in capsulevorm worden toegediend in capsules met 0,266 mg calcifediol. In Nederland zijn deze sinds 1 juli 2021 onder de merknaam Hidroferol® opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), zoals beschreven op het Farmacotherapeutisch Kompas voor de behandeling van een vitamine D tekort. Voordeel van dit middel is de snelle opname en verhoging van de vitamine D spiegel in het bloed in circa 4 uren na toediening. [5-7] Diverse interventiestudies hebben dit middel toegepast.

Doel van dit document is om de resultaten van beschikbare peer-reviewed interventiestudies met cholecalciferol en calcifediol bij COVID-19 te beschrijven, en hun effect op sterftekans en risico op mogelijke IC opname.

2. Methoden

Er zijn een groot aantal wetenschappelijke studies naar de effectiviteit van vitamine D suppletie beschikbaar, waarvan een gedeelte peer-reviewed en een gedeelte (nog) niet peer-reviewed.[1] De peer-reviewed studies zijn te vinden op Pubmed, welke website wereldwijd wordt gebruikt om de peer-reviewed medisch wetenschappelijke literatuur te ontsluiten.

De resultaten kunnen worden verdeeld naar tijdstip van behandeling (vroeg, laat, profylactisch) en naar gebruikt middel (cholecalciferol of calcifediol). De doelstelling per studie kon ook verschillen (kans op sterfte, en ernstig beloop). Daarnaast zijn studies vergeleken met betrekking tot de kans op IC opname.

Verschillen in opzet van de studies verschilden ook onderling, zoals aangegeven:

RCT	randomized controlled trial
DB RCT	double blind randomized controlled trial
QR	quasi randomized

3. Resultaten

Bij de peer-reviewed trials werd een trend in het voordeel van een verhoging van de vitamine D status door behandeling met cholecalciferol of calcifediol gevonden in 39 van deze 47 studies, waarbij er een significant voordeel voor behandeling was bij 18 van deze interventiestudies. Acht studies lieten weliswaar een trend zien in het nadeel van behandeling met vitamine D, maar in alle studies was deze nadelige trend niet-significant, zoals getoond in Tabel 1.[1]

3.1 Risicovermindering voor sterfte en ernst van het beloop bij tijdige en late behandeling

Opsplitsing in Tabel 1 naar tijdige en late behandeling liet zien dat late behandeling tot een aanzienlijk minder gunstig resultaat leidde ten opzichte van tijdige behandeling. Hierbij wordt het relatieve risico (RR) vermeld met het betrouwbaarheidsinterval (CI):

- Bij vroege of tijdige behandeling liet een meta-analyse uit vier studies een significant voordeel zien voor behandeling met vitamine D, waarbij de risicovermindering 84% bedroeg (RR 0.16 [0.08-0.32]). Het betrof hier vooral risico op overlijden.
- Bij late behandeling lieten 18 studies een veel lagere risicovermindering zien van 54% (RR 0.46 [0.33 – 0.65]). Ook hier betrof het vooral risico op overlijden.

3.2 Risicovermindering voor sterfte en ernst van het beloop bij late behandeling met cholecalciferol of calcifediol

Studies met late behandeling met cholecalciferol of met calcifediol zijn apart uitgewerkt in Tabel 2 en 3. De meeste studies waren peer-reviewed; slechts één kleine studie uit Tabel 2 was niet peer-reviewed (Leal *et al.*).

De resultaten lieten een groot verschil tussen late behandeling met cholecalciferol en calcifediol zien. Bij late behandeling had calcifediol een duidelijk voordeel, zoals getoond in Tabel 2 en Tabel 3:

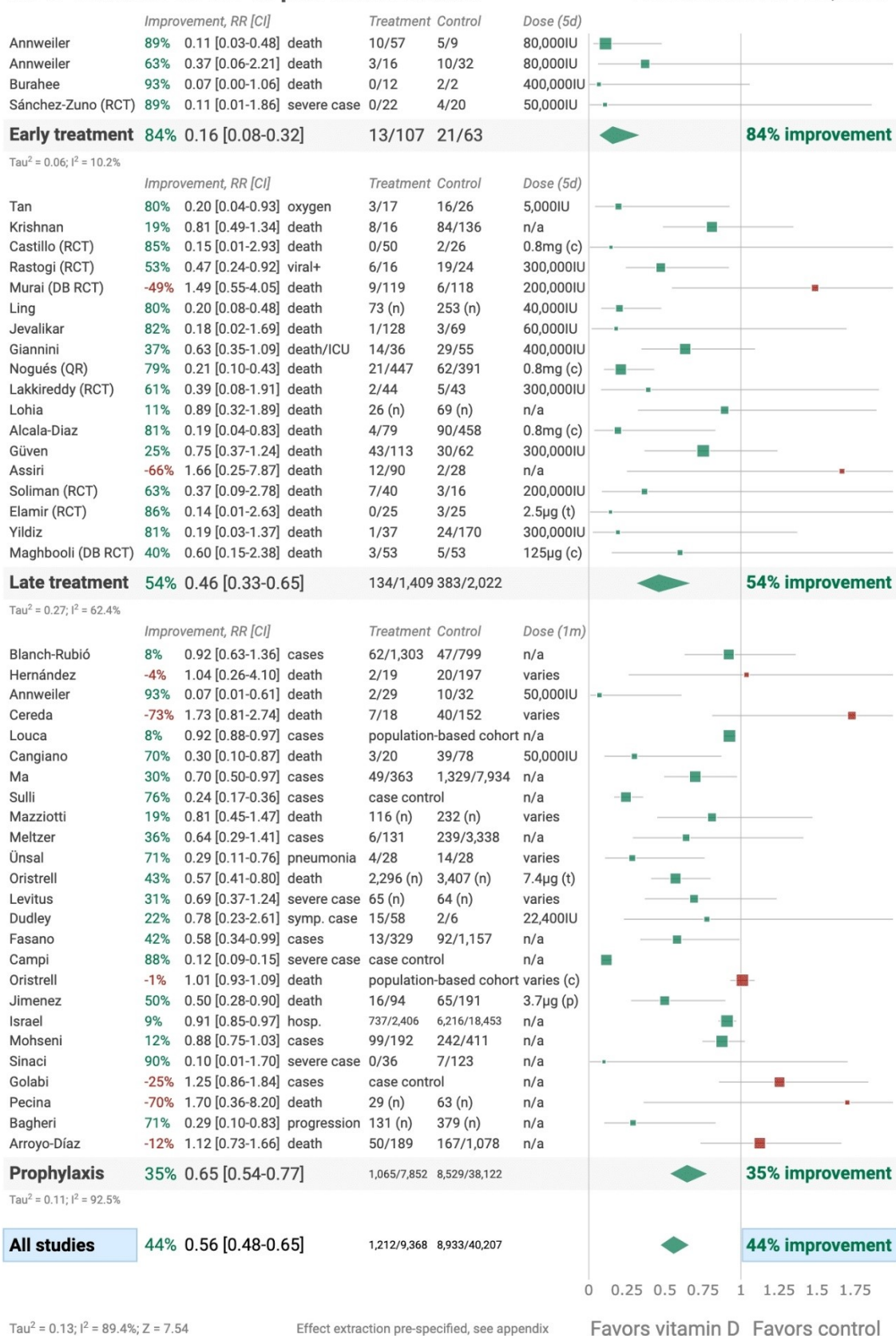
- Een meta-analysis voor de 14 studies (waaronder de kleine niet peer-review studie van Leal) liet voor late behandeling met cholecalciferol een significante risicovermindering zien (vooral met betrekking tot kans op overlijden) van 45% (RR 0.55 [0.40 – 0.76]), zoals getoond in Tabel 2.
- Een meta-analysis voor de vijf peer-review studies met late behandeling met calcifediol liet een significante risicovermindering zien voor de kans op overlijden van 78% (RR 0.22 [0.15 – 0.33]), zoals getoond in Tabel 3.

Het resultaat met late behandeling met calcifediol is vergelijkbaar met het resultaat voor vroege of tijdige behandeling met cholecalciferol uit Tabel 1, welke alle studies waren met cholecalciferol; deze lieten een risicovermindering zien van 84% (RR 0.16 [0.08 - 0.32]).

Tabel 1. Peer-reviewed trials bij behandeling met vitamine D. (Figuur 9 uit ref. [1]).
(Alle bijbehorende referenties zijn gegeven in ref. [1]).

All 47 vitamin D COVID-19 peer reviewed trials

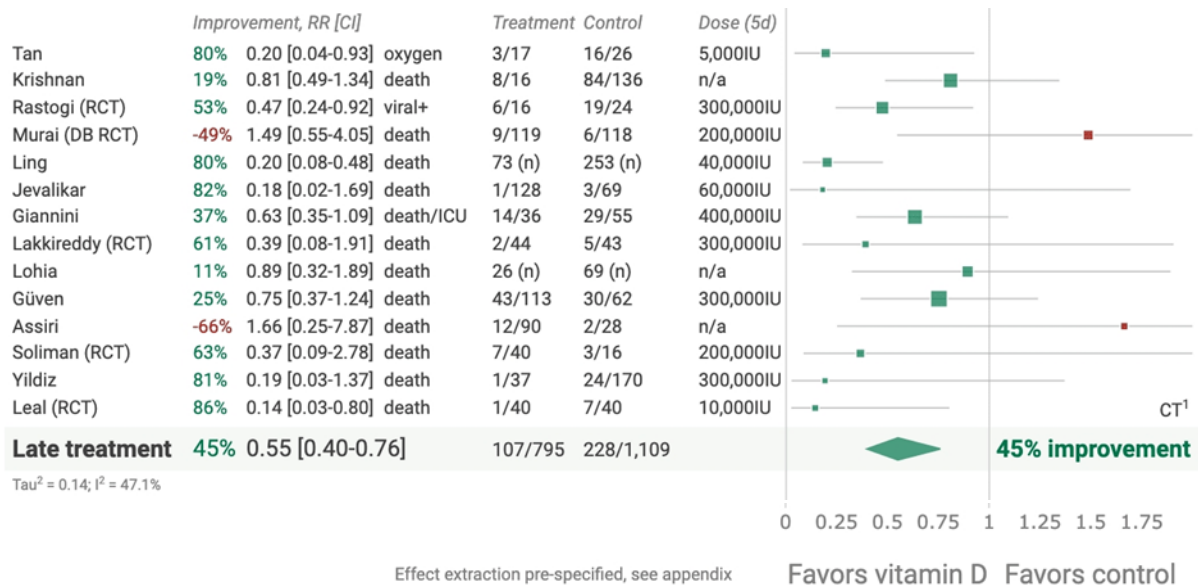
vdm-meta.com Nov 23, 2021



Tabel 2. Trials met late cholecalciferol behandeling. (Deel van Figuur 10 uit ref. [1]).

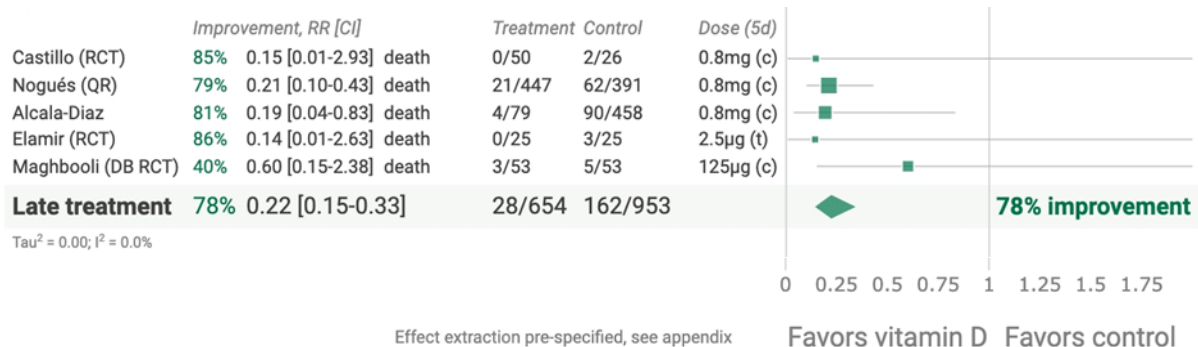
Let op: de trial van Leal *et al.* was als enige niet peer-reviewed.

(Alle bijbehorende referenties zijn gegeven in ref. [1]).



Tabel 3. Peer-reviewed trials bij late calcifediol behandeling (Figuur 11 uit ref. [1]).

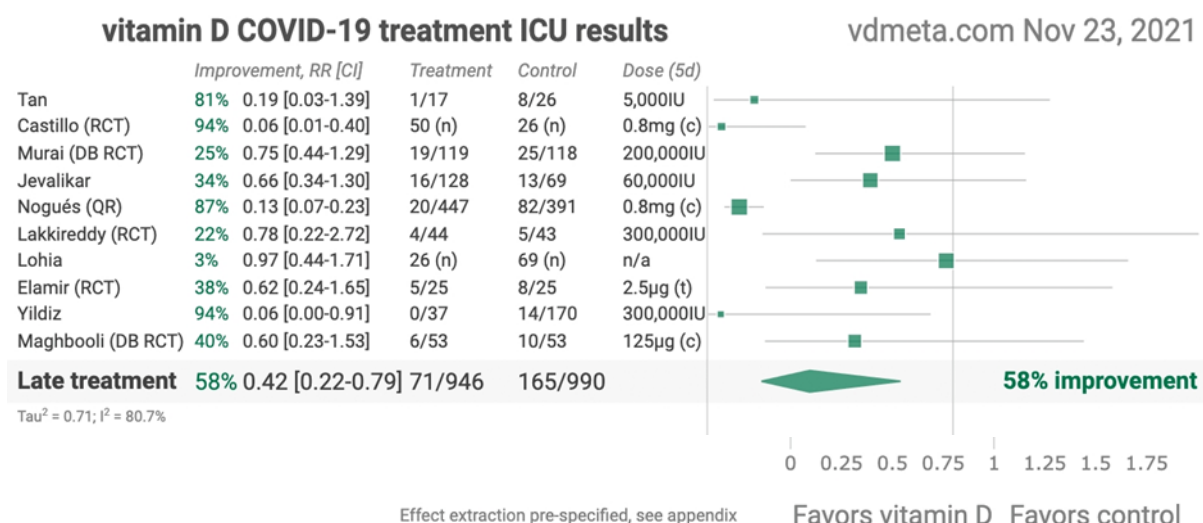
(Alle bijbehorende referenties zijn gegeven in ref. [1]).



3.3 Risicovermindering voor IC opname bij late behandeling met cholecalciferol of calcifediol

Behalve de hierboven genoemde meta-analyses is ook het risico op IC-opname onderzocht. Er waren 10 peer-reviewed studies die het risico op IC opname na late behandeling hebben bestudeerd. Een meta-analyse van deze trials in Tabel 4 liet een significante risicovermindering zien van 58% (RR 0.42 [0.22-0.79]).

Tabel 4. Peer-reviewed trials voor risico op IC opname bij late behandeling met cholecalciferol of calcifediol. (Deel van Figuur 14 uit ref. [1]).
(Alle bijbehorende referenties zijn gegeven in ref. [1]).



Vier van de peer-reviewed studies uit Tabel 4 analyseerden het risico op IC opname bij late behandeling met calcifediol.[8-11] De resultaten van de behandeling met calcifediol zijn herhaald in Tabel 5 in volgorde van afnemende dosis gedurende de eerste vijf dagen. Een dosis zoals toegepast in trials van Castillo *et al.* en Nogués *et al.* leidde tot het gunstigste resultaat. De behandeling bestond uit 2 capsules Hidroferol op dag 1, 1 capsule op dag 3, en vervolgens 1 capsule op dagen 7, 15 en 30. De toegediende doses in de trials van Elamir *et al.* en Maghbooli *et al.* waren echter veel lager en leidden tot een grotere kans op IC opname ten opzichte van de studie van Nogués *et al.* Het risico op overlijden in het geval van deze interventie studies in Tabel 6 waren onderling vergelijkbaar. Echter, vanwege de beperkte studiegrootten, leidde alleen de studie van Nogués *et al.* tot een significant resultaat voor wat betreft het verminderde risico op overlijden. In de trial van Alcala-Díaz *et al.* uit Tabel 3 werden vergelijkbare doses gebruikt als bij Nogués *et al.* Ook het risico op overlijden was vergelijkbaar voor deze twee studies.

Tabel 5. Peer-reviewed trials voor risico op IC opname bij Late vitamine D behandeling. (Deel van Figuur 14 uit ref. [1]).

	Improvement	RR [CI]	Treatment	Control	Dose (5d)	Reference
Castillo (RCT)	94%	0.06 [0.01-0.40]	50 (n)	26 (n)	0.8 m	[8]
Nogués (QR)	87%	0.13 [0.07-0.23]	20/447	83/391	0.8 mg	[9]
Elamir (RCT)	38%	0.62 [0.24-1.65]	5/25	8/25	0.0025 mg (t)	[10]
Maghbooli (DB RCT)	40%	0.60 [0.23-1.53]	6/53	10/53	0.125 mg (c)	[11]

Tabel 6. Peer-reviewed trials voor risico op overlijden of ernstig beloop bij late behandeling met calcifediol. Selectie uit Tabel 1 (Figuur 9 van ref. [1]).

	Improvement	RR[CI]	Treatment	Control	Dose (5d)	Reference
Castillo (RCT)	85%	0.15 [0.01-2.93]	0/50	2/26	0.8 mg	[8]
Nogués (QR)	79%	0.21 [0.10-0.43]	21/447	62/391	0.8 mg	[9]
Elamir (RCT)	86%	0.14 [0.01-2.63]	0/25	3/25	0.0025 mg	[10]
Maghbooli (DB RCT)	40%	0.60 [0.15-2.38]	3/53	5/53	0.125 mg	[11]

4. Wetenschappelijk bewijs

Wetenschappelijk bewijs is er op verschillende niveau's. [12] De hierboven weergegeven trials zijn allemaal wetenschappelijke peer-reviewed publicaties, waarin het effect van behandelen werd vergeleken met het effect van niet-behandelen. Een sterke selectie wordt veelal toegepast waarbij alleen de resultaten van gerandomiseerde studies worden beschouwd, dat wil zeggen dat de patiënten willekeurig in aanmerking kwamen voor al dan geen behandeling. Slechts negen van de 47 besproken trials werd aangemerkt als RCT.

Het hoogste niveau van wetenschappelijk bewijs wordt geleverd na acceptatie door Cochrane Database of Systematic Reviews. Ethische overwegingen worden daarin niet meegenomen. In deze hectische tijd van pandemie is een ernstig ander bezwaar dat de laatste analyse omtrent vitamine D en COVID-19 begin december 2021 slechts up-to-date is tot 11 maart 2021. In die analyse werden slechts drie RCT's betrokken (Castillo, Nogues en Murai). De studie van Nogués werd niet meegenomen omdat de patiënten niet waren gerandomiseerd per persoon, maar waren gerandomiseerd op basis van COVID-afdeling in het ziekenhuis in Barcelona. Bovendien was gedurende de laatste analyse door Cochrane een eerdere versie van het artikel van Nogués teruggetrokken van de preprint server. [13] Inmiddels is de belangrijke studie van Nogués na peer-review al vanaf 7 juni online beschikbaar. Vanwege de zorgvuldige maar langdurige procedures zijn de analyses van nog vijf andere RCT's die na 11 maart verschenen nog niet beschikbaar.

Andere organisaties in Nederland die studieresultaten voor ondermeer vitamine D aan klinici aanleveren zijn de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) en de Federatie Medische Specialisten (FMS).

- SWAB vermeldt in haar meest recente overzicht op de website (1 december 2021) alleen de RCT studies van Castillo, Rastogi, Murai en Elamir. Verder staat hier nog niet vermeld dat calcidiol in Nederland inmiddels als Hidroferol op de markt is.
- FMS vermeldt in haar uitgebreide overzicht van RCT's ook alleen de studies van Castillo, Rastogi, Murai en Elamir. Met de aanvulling van vermeldingen van RCT's betreffende ondermeer vitamines C en D zijn zij overigens gestopt vanaf 2 september 2021.

5. Discussie en conclusie

De beschikbare peer-reviewed interventiestudies met vroege of late aanvullende behandeling met cholecalciferol of calcifediol laten een significant voordeel voor de patiënt zien wat betreft sterfte risico en kans op opname op de IC. Voor late behandeling geeft een directe behandeling met calcifediol volgens Castillo *et al.* [8] en Nogués *et al.* [9] bij opname vanwege COVID-19 zowel een significante daling van het risico op overlijden als de grootste kans om niet op de IC terecht te komen. Gezien de gesignaleerde knelpunten in de patiëntenzorg lijkt dit een waardevolle optie ondanks het niet voldoen aan de meest strikte eisen van randomisatie. Ook ethische overwegingen kunnen mede het fundament vormen voor een beslissing tot vervroegde toepassing. [14]

De interventiestudies zijn verricht voordat er sprake was van vaccinaties. Geen van de studies laat zien dat het toedienen van cholecalciferol of calcifediol significant nadelig is voor de patiënt. De meta-analyses tonen aan dat vitamine D suppletie een gunstig effect had op het beloop van COVID-19. Een belangrijke constatering daarbij is dat het immuunsysteem ook zonder vaccin in staat was om bij te dragen aan een gunstig beloop na een besmetting met COVID-19 zonder voorafgaande

kennis van dit virus. Het is te verwachten dat vitamine D suppletie ook bij het optreden van nieuwe varianten zoals de omikron-variant een beschermende rol speelt.

De eerdere vraag van de commissie van de Gezondheidsraad of vitamine D-suppletie een gunstig effect kan hebben op de preventie van COVID-19 zijn in de trials uit Tabel 1 ter preventie lijken positief significant beantwoord, alhoewel niet in de vorm van RCT's. De trials met late behandeling met vooral calcifediol geven een veel duidelijk bewijs voor een gunstiger beloop.

Ook in de huidige situatie met een hoge vaccinatiegraad nam vanaf oktober niet alleen het aantal besmettingen toe, maar ook het aantal ziekenhuis- en IC-opnames vanwege COVID-19 en de sterfte weer toe. Dit hoeft wellicht niet in zijn geheel verklaard te worden door toename van het aantal besmettingen bij ongevaccineerden en gevaccineerden en afname van de werking van het vaccin, maar in veel gevallen ook door verminderde afweer door een vitamine D tekort.

Dat een vitamine D tekort vooral optreedt bij personen met overgewicht en personen met een donkerder huidskleur, moge bekend zijn uit het rapport van de Gezondheidsraad uit 2012 (p. 70 en 71). [15] De bevindingen met de IC populatie met COVID-19 klachten van vorig jaar lijkt het verband met de resultaten van het behandelen van een vitamine D tekort te bevestigen.

Analyse van beschikbare data uit het PREVEND onderzoek in Groningen uit 1997-1998 laat zien dat te verwachten is dat het aantal mensen met een vitamine D tekort vanaf oktober stijgt (zie de onderste grafiek; 25(OH)D) [16] Dit past goed in het patroon van ziekenhuis- en IC-opnames die in afgelopen weken werden gezien, en die in elk geval in de zomermaanden van 2021 uitbleef.

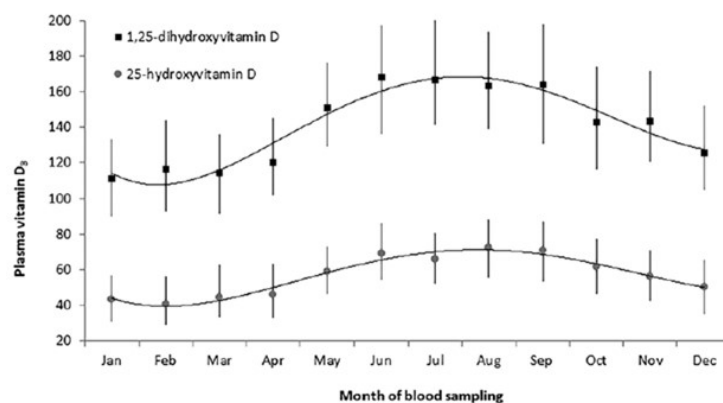


Figure 1. Plasma 1,25-dihydroxyvitamin D and 25-hydroxyvitamin D concentrations by month of blood sampling in 5066 Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease participants. Values are mean and error bars represent the SD. Black squares represent 1,25-dihydroxyvitamin D in picomole per liter; grey circles represent 25-hydroxyvitamin D in nanomole per liter.

Figuur 1. 25(OH)D en 1,25(OH)₂D bij deelnemers PREVEND studie in Groningen.[16]

Ter preventie van een vitamine D tekort heeft het gebruik van vitamine D supplementen natuurlijk de voorkeur. Maar de huidige resultaten laten zien dat ook herstel van de vitamine D status met behulp van calcifediol goede kansen biedt. Deze vorm is reeds opgenomen bij de geneesmiddelen voor behandeling van een vitamine D tekort, en toepassing zou kunnen worden uitgebreid tot opgenomen patiënten met COVID-19.[5]

Ook bij vaccinatie is het treffen van aanvullende van maatregelen van groot belang. Interventies met vitamine D vormen een belangrijk instrument om het immuunsysteem te ondersteunen bij degenen die zijn gevaccineerd om de vaccinatierespons te verbeteren. Nu we ons in een crisis bevinden, doen we er goed aan om voort te bouwen op alle factoren die een goed functionerend immuunsysteem

ondersteunen en helpen om de risico's voor infecties, de ernst en de duur ervan te verminderen. [17,18]

Geconcludeerd mag worden dat suppletie met vitamine D en/of hidroferol een veilige, effectieve en goedkope manier is om een optimale immuunfunctie en vaccineffectiviteit te ondersteunen. Dit ter vermindering van het risico en vooral ernstige gevolgen van infecties zoals COVID-19. Ons inziens is het voor zowel de patiënten als de IC capaciteit wenselijk om aanvullend aan de gebruikelijke medicatie toepassing van calcifediol bij ziekenhuisopname met COVID-19 klachten mogelijk te maken, en daarbij de doses te hanteren zoals die werden toegepast bij Castillo *et al.* en Nogués *et al.* (2 capsules Hidroferol met 0,266 mg calcifediol op dag 1, 1 capsule op dag 3, en vervolgens 1 capsule op dagen 7, 15 en 30). [8,9] Daarnaast lijkt het ons wenselijk om in ruime kring publiekelijk bekend te maken dat vitamine D niet alleen goed is voor de botgezondheid, maar ook voor het versterken van het afweersysteem. Daarmee worden de kansen verhoogd op een minder ernstig verloop bij een infectie met COVID-19 en een vermindering van de druk op de zorg.

Referenties

1. Vitamin D for COVID-19: real-time meta analysis of 142 studies. <https://vdmata.com> (geraadpleegd op 23 November 2021)
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMr070553
3. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutr. 2003 Jan;77(1):204-10. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204. Erratum in: Am J Clin Nutr. 2003 Nov;78(5):1047.
4. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, Urbanic Purkart T, Waltensdorfer A, Münch A, Warnkross H, Stojakovic T, Bisping E, Toller W, Smolle KH, Berghold A, Pieber TR, Dobnig H. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. JAMA. 2014 Oct 15;312(15):1520-30. doi: 10.1001/jama.2014.13204. Erratum in: JAMA. 2014 Nov 12;312(18):1932.
5. Calcifediol, Geneesmiddelen. Farmacotherapeutisch Kompas. <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/calcifediol>. (Geraadpleegd op 23 november 2021).
6. Negre S, Faes Farma, S.A. Patent Application Publication US 2017/0348249 A1. Dec. 7, 2017. <https://www.freepatentsonline.com/y2017/0348249.html>
7. GVS-advies calcifediol (Hidroferol®), Zorginstituut Nederland, 1 juli 2021. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/07/01/gvs-advies-calcifediol-hidroferol>.
8. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, Quesada Gomez JM. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". J Steroid Biochem Mol Biol. 2020 Oct;203:105751. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751.
9. Nogues X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M, Bouillon R, Arenas D, Pascual J, Ribes A, Guerri-Fernandez R, Villar-Garcia J, Rial A, Gimenez-Argente C, Cos ML, Rodriguez-Morera J, Campodarve I, Quesada-Gomez JM, Garcia-Giralt N. Calcifediol Treatment and COVID-19-Related Outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Sep 27;106(10):e4017-e4027. doi: 10.1210/clinem/dgab405.
10. Elamir YM, Amir H, Lim S, Rana YP, Lopez CG, Feliciano NV, Omar A, Grist WP, Via MA. A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized COVID-19 patients. Bone. 2021 Sep 8;154:116175. doi: 10.1016/j.bone.2021.116175.
11. Maghbooli Z, Sahraian MA, Jamalimoghadamsiahkali S, Asadi A, Zarei A, Zendeheel A, Varzandi T, Mohammadnabi S, Alijani N, Karimi M, Shirvani A, Holick MF. Treatment With 25-Hydroxyvitamin

- D₃ (Calcifediol) Is Associated With a Reduction in the Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Marker of Disease Severity in Hospitalized Patients With COVID-19: A Pilot Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Clinical Trial. *Endocr Pract*. 2021 Oct 13;S1530-891X(21)01259-3. doi: 10.1016/j.eprac.2021.09.016.
12. CEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford Levels of Evidence 2". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebmllevels-of-evidence>.
 13. Stroehlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C, Mikolajewska A, Metzendorf MI, Benstoem C, Meybohm P, Becker M, Skoetz N, Stegemann M, Piechotta V. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 24;5(5):CD015043. doi: 10.1002/14651858.CD015043.
 14. Van der Meulen J, Graaff R. Ingezonden reactie: Vitamine D deficiëntie bij covid-19: een ethisch dilemma? <https://www.medischcontact.nl/opinie/reacties/ingezonden-reactie/vitamine-d-deficientie-bij-covid-19-een-ethisch-dilemma.htm>
 15. Gezondheidsraad. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatienr. 2012/15.
 16. van Ballegooijen AJ, Gansevoort RT, Lambers-Heerspink HJ, de Zeeuw D, Visser M, Brouwer IA, Kema IP, de Borst MH, Bakker SJ, Joosten MM. Plasma 1,25-Dihydroxyvitamin D and the Risk of Developing Hypertension: The Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease Study. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):563-70. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05837.
 17. Lee MD, Lin CH, Lei WT, Chang HY, Lee HC, Yeung CY, Chiu NC, Chi H, Liu JM, Hsu RJ, Cheng YJ, Yeh TL, Lin CY. Does Vitamin D Deficiency Affect the Immunogenic Responses to Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 Mar 26;10(4):409. doi: 10.3390/nu10040409. PMID: 29587438; PMCID: PMC5946194.
 18. Patel N, Penkert RR, Jones BG, Sealy RE, Surman SL, Sun Y, Tang L, DeBeauchamp J, Webb A, Richardson J, Heine R, Dallas RH, Ross AC, Webby R, Hurwitz JL. Baseline Serum Vitamin A and D Levels Determine Benefit of Oral Vitamin A&D Supplements to Humoral Immune Responses Following Pediatric Influenza Vaccination. *Viruses*. 2019 Sep 30;11(10):907. doi: 10.3390/v11100907.