

# Vitamine D en de preventie van COVID-19 en acute luchtweginfecties

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Nr. 2021/09, Den Haag, 3 maart 2021

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>01</b>	<b>Inleiding</b>	<b>6</b>
1.1	Aanleiding	7
1.2	Adviesvraag en afbakening	8
1.3	Voedingsnormen voor vitamine D	9
1.4	Werkwijze en leeswijzer	11
<b>02</b>	<b>COVID-19</b>	<b>13</b>
2.1	Beschikbaar onderzoek	14
2.2	Samenvatting bevindingen	14
2.3	Conclusie commissie	16
<b>03</b>	<b>Acute luchtweginfecties</b>	<b>17</b>
3.1	Beschikbaar onderzoek	18
3.2	Samenvatting bevindingen	18
3.3	Conclusie commissie	21
<b>04</b>	<b>Advies</b>	<b>23</b>
	<b>Literatuur</b>	<b>26</b>



# samenvatting

Sinds begin 2020 is er sprake van een COVID-19-pandemie, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2). Mensen met COVID-19 krijgen vaak ernstige problemen met de luchtwegen. Vitamine D speelt een rol bij een normale werking van het immuunsysteem. Hierdoor is vanuit de wetenschap en in de maatschappij aandacht ontstaan voor de mogelijke rol van vitamine D bij het bestrijden van de COVID-19-pandemie. De staatssecretaris van VWS heeft de Gezondheidsraad daarom gevraagd om op zo kort mogelijke termijn advies te geven over het gebruik van vitamine D-supplementen ten behoeve van de preventie van COVID-19 en van luchtweginfecties. Het advies gaat alleen over de vraag of vitamine D-suppletie COVID-19 en andere luchtweginfecties kan helpen voorkomen, niet over de klinische behandeling van COVID-19.

Vitamine D is van belang voor een goede botopbouw. Ook speelt vitamine D een rol bij de goede werking van spieren en van het immuunsysteem. Vitamine D komt van nature voor in een beperkt aantal voedingsmiddelen, zoals vette vis, lever, vlees, eieren en melkproducten en wordt al decennialang toegevoegd aan margarine, halvarine en bak- en braadvetten. Tussen maart en november wordt vitamine D onder invloed van zonlicht aangemaakt in de huid. Voor groepen die risico lopen op een tekort geldt het advies om het hele jaar door vitamine D-supplementen te gebruiken, zie tabel 1. Niet-risicogroepen hoeven geen vitamine D-supplementen te gebruiken, ook niet in de wintermaanden. Het uitgangspunt is dat deze groepen in de wintermaanden de voorraad in het lichaam kunnen benutten die ze de rest van het jaar hebben opgebouwd.

**Tabel 1.** Samenvatting bestaande suppletieadvies vitamine D

Groep	Aanbevolen hoeveelheid in µg per dag
Kinderen van 0 tot 4 jaar	10
Vrouwen van 4 tot 50 jaar en mannen van 4 tot 70 jaar met onvoldoende zonlichtblootstelling of met een donkere huid	10
Vrouwen van 50 tot 70 jaar	10
Mannen en vrouwen vanaf 70 jaar	20
Zwangere vrouwen	10

Naar aanleiding van de adviesvraag van de staatssecretaris is de vaste commissie Voeding van de Gezondheidsraad nagegaan of de huidige stand van wetenschap over de relatie tussen vitamine D-supplementen en risico's op het ontstaan of een ernstig beloop van COVID-19 of andere acute luchtweginfecties aanleiding is om ook voor de groepen voor wie op dit moment *geen* suppletieadvies geldt te adviseren extra vitamine D te nemen. Dit betreft mensen met voldoende zonlichtblootstelling,



een lichte huidskleur en in leeftijd tussen de 4 en 50 (vrouwen) of 70 (mannen).

Over vitamine D in relatie tot de preventie van COVID-19 is nog heel weinig onderzoek van voldoende kwaliteit beschikbaar. Er wordt op dit moment een aantal interventieonderzoeken (RCT's: *randomized controlled trials* met een interventiegroep en een controlegroep) uitgevoerd naar de preventie van COVID-19, maar de resultaten daarvan zijn nog niet beschikbaar. Er zijn wel observationele onderzoeken beschikbaar. In enkele daarvan is een verband gevonden tussen een tekort aan vitamine D en het ontstaan of een ernstig beloop van COVID-19, maar die studies kenden beperkingen. Zo was er in de resultaten onvoldoende rekening gehouden met de invloed van factoren die zowel het tekort aan vitamine D als het ernstige beloop van COVID-19 kunnen verklaren.

Doordat er te weinig onderzoek van voldoende kwaliteit beschikbaar is naar vitamine D en de preventie van COVID-19 kan de commissie daar geen uitspraak over doen. Zodra de resultaten van de lopende RCT's bekend zijn kan de commissie opnieuw advies uitbrengen.

De commissie is nagegaan of ze in afwachting van die resultaten wel een uitspraak kan doen over vitamine D en de preventie van andere acute luchtweginfecties en daarmee mogelijk indirect ook over de preventie van COVID-19. Over vitamine D in relatie tot acute luchtweginfecties is meer onderzoek beschikbaar en een groot deel daarvan is interventieonderzoek. Er zijn aanwijzingen dat dagelijkse vitamine D-supplementen in lage doseringen luchtweginfecties kunnen helpen voorkomen, maar het gaat om een klein effect en vooral bij kinderen tussen de 1 en 16 jaar oud, bij wie het beloop van een luchtweginfectie over het algemeen niet heel ernstig is. De te behalen gezondheidswinst lijkt dan ook beperkt. Ook vanuit COVID-19 bezien is deze leeftijdsgroep niet de meest kwetsbare groep.

De commissie concludeert dat ze op basis van de huidige stand van de wetenschap niet kan beoordelen of vitamine D-suppletie een gunstig effect kan hebben op de preventie van COVID-19. Op basis van het beschikbare onderzoek valt het niet aan te tonen of uit te sluiten. Over de preventie van COVID-19 is er te weinig onderzoek van voldoende kwaliteit beschikbaar. Het onderzoek over de preventie van andere acute luchtweginfecties is zowel voor de luchtweginfecties zelf als voor indirect bewijs voor een mogelijke preventieve werking bij COVID-19 onvoldoende aanleiding het bestaande suppletieadvies aan te passen.

Hoewel onvoldoende onderzoek beschikbaar is om te beoordelen of vitamine D-supplementen kunnen helpen om COVID-19 te voorkomen, merkt de commissie op dat het ten behoeve van optimale botgezondheid *wel* voor iedereen belangrijk is om de voedingsnorm voor vitamine D te halen. Niet voor niets bestaat er een suppletie-advies voor jonge kinderen, zwangere vrouwen, vrouwen vanaf 50 en mannen vanaf



70 jaar, mensen die weinig of niet in de zon komen en mensen met een donkere huidskleur. De commissie adviseert om meer aandacht te besteden aan de opvolging van dat suppletieadvies. Zo blijkt bijvoorbeeld dat de helft van de vrouwen vanaf 50 jaar en slechts een vijfde van de mannen boven de 70 jaar het huidige vitamine D-suppletieadvies opvolgt en het hele jaar door vitamine D slikt.

De commissie adviseert ook om binnen het huidige suppletieadvies meer aandacht te geven aan groepen die minder buiten komen vanwege de COVID-19-pandemie. Zij kunnen daardoor nu – zonder dat ze er erg in hebben – onder de risicogroep vallen van mensen met onvoldoende zonlichtblootstelling. Als het niet lukt om in de maanden maart tot november 15 à 30 minuten per dag buiten te zijn tussen 11.00 en 15.00 uur en met hoofd en handen ontbloot, is het verstandig om een vitamine D-supplement te nemen. Hierbij geldt dan het advies om een dagelijkse dosis van 10 µg aan te houden.



# 01 inleiding



## 1.1 Aanleiding

Sinds begin 2020 is er sprake van een COVID-19-pandemie, veroorzaakt door het coronavirus dat bekend staat als het severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), waarbij vaak ernstige problemen ontstaan bij de luchtwegen. Omdat vitamine D een rol speelt bij de normale functie van het immuunsysteem<sup>1,2</sup> is er veel aandacht vanuit wetenschap en maatschappij voor de mogelijke rol van vitamine D bij het bestrijden, zowel voorkómen als behandelen, van de COVID-19 pandemie. Er zijn aanwijzingen dat vitamine D in relatie tot COVID-19 mogelijk orgaanschade, bijvoorbeeld aan de longblaasjes, zou kunnen helpen voorkomen en dat het een overmatige ontstekingsreactie zou kunnen tegengaan.<sup>3</sup> Omdat er nog relatief weinig onderzoek van goede kwaliteit beschikbaar is over specifiek COVID-19, wordt onderzoek naar andere acute luchtweginfecties vaak betrokken als indirect bewijs bij de wetenschappelijke discussie rondom de preventie van COVID-19. Het is echter nog onduidelijk in hoeverre COVID-19 vergelijkbaar is met andere luchtweginfecties.

Een luchtweginfectie is een ontsteking van het slijmvlies in de luchtwegen. Acute luchtweginfecties kunnen worden onderverdeeld in hoge luchtweginfecties (zoals verkoudheid en keelontsteking, ontsteking van het bovenste deel van de luchtpijp) en lage luchtweginfecties (zoals bronchitis en longontsteking).<sup>4</sup> Een verkoudheid en griep zijn de meest voorkomende luchtweginfecties. Bij kinderen jonger dan 5 jaar en ouderen

is de mortaliteit ten gevolge van lage luchtweginfecties relatief hoog.<sup>5</sup>

Ook in Nederland is longontsteking een belangrijke doodsoorzaak in deze groepen.<sup>4</sup> Vitamine D staat o.a. in de belangstelling omdat de acute luchtweginfecties een seizoensvariatie kennen. Als de vitamine D-spiegels laag zijn (aan het eind van de winter/ begin van het voorjaar), hebben veel mensen een luchtweginfectie, terwijl ze aanzienlijk minder voorkomen als de vitamine D-spiegels hoog zijn (in het late voorjaar, de zomer en het najaar). Dit betekent niet noodzakelijkerwijs dat het hier om een oorzakelijk verband gaat, dus dat de lage spiegels een oorzaak zijn van het optreden van luchtweginfecties.

In meta-analyses van observationeel onderzoek is gevonden dat een lagere vitamine D-status in het bloed samenhangt met een hoger risico op het krijgen van een luchtweginfectie.<sup>6,7</sup> Zo vonden Pham et al op basis van 24 observationele studies (8 prospectieve cohortonderzoeken, 3 case-controlle onderzoeken, 13 cross-sectionele onderzoeken) dat een lagere vitamine D-spiegel samenhangt met een hoger risico op een luchtweginfectie of een hogere risico op een meer ernstig beloop van zo'n infectie.<sup>6</sup> Bij dit onderzoek was sprake van aanzienlijke statistische heterogeniteit, wat betekent dat het gemiddelde (gepoolde) effect niet geïnterpreteerd kan worden. Ook was er mogelijk sprake van publicatiebias.



**Publicatiebias**

Bij het beoordelen van *peer reviewed* wetenschappelijk onderzoek kan zogenoemde publicatiebias een rol spelen. Dat wil zeggen dat de uitkomsten van de gepubliceerde onderzoeken een vertekend beeld geven omdat onderzoeken die verbanden laten zien gemakkelijker gepubliceerd worden dan onderzoeken die geen of onverwachte verbanden laten zien.

Zhou et al (2019)<sup>7</sup> rapporteerden op basis van 8 observationele onderzoeken ((1 prospectief cohortonderzoek, 4 case-controle onderzoeken, 2 retrospectieve onderzoeken, 1 cross-sectioneel onderzoek, n=20,966 deelnemers tussen 3 dagen tot 94 jaar oud) dat mensen met te lage vitamine D-spiegels (<20 ng/ml=50 nmol/l) een hoger risico hadden op het (buiten het ziekenhuis) oplopen van een longontsteking. Er was echter sprake van veel statistische heterogeniteit. Publicatiebias leek niet zo'n grote rol te spelen, hoewel de beoordeling hiervan bij minder dan 10 studies niet heel betrouwbaar is. Het observationele onderzoek heeft een verband laten zien tussen vitamine D en het risico op acute luchtweginfecties. Belangrijker echter, is te weten of extra vitamine D (supplementen) luchtweginfecties daadwerkelijk voorkómt, dus of er sprake is van een oorzaak-gevolgrelatie. Hiervoor is goed uitgevoerd gerandomiseerd en gecontroleerd interventieonderzoek (RCT) nodig.

In meta-analyses van RCT's<sup>8-11</sup> is gevonden dat vitamine D-suppletie het risico op acute luchtweginfecties verlaagde, hoewel niet alle meta-

analyses een gunstig effect lieten zien van vitamine D.<sup>12-15</sup> Met name het onderzoek van Martineau et al (2017),<sup>9</sup> waarin gemiddeld genomen over 25 RCT's een beschermend effect van vitamine D-supplementen werd gevonden, heeft sinds het begin van de COVID-19 pandemie veel aandacht gekregen, in 2020 gevolgd door de meta-analyse van Jolliffe et al (van dezelfde onderzoeksgroep) op basis 42 RCT's.<sup>10</sup>

## 1.2 Adviesvraag en afbakening

De staatssecretaris van Volksgezondheid heeft de Gezondheidsraad gevraagd advies te geven of het preventieve gebruik van vitamine D-supplementen door de algemene bevolking het risico op het optreden van acute luchtweginfecties, inclusief COVID-19, kan verlagen, en of preventief gebruik het beloop van COVID-19 positief kan beïnvloeden. Hierbij is verzocht in te gaan op de vraag of het huidige vitamine D-suppletieadvies aanvulling of aanpassing behoeft op basis van de nieuwe wetenschappelijke literatuur over dit onderwerp, bijvoorbeeld voor risicogroepen, of periode in het jaar. Ook is verzocht in te gaan op de eventuele wenselijkheid van het hanteren van een voorzorgsprincipe. Dit advies richt zich niet op de vraag of vitamine D-supplementen een rol kunnen spelen bij de klinische behandeling van patiënten die reeds een COVID-19 of andere acute luchtweginfectie hebben. De adviesaanvraag van de staatssecretaris staat op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).





### 1.3 Voedingsnormen voor vitamine D

In Nederland worden adviezen over voedingsnormen zoals de aanbevolen innames van voedingsstoffen opgesteld door de Gezondheidsraad.<sup>16</sup>

De behoefte aan een voedingsstof is de inname die bij gezonde personen met een gezond gewicht deficiëntieverschijnselen (verschijnselen van een tekort) voorkomt en de kans op chronische ziekten zo klein mogelijk houdt. Ook stelt de Gezondheidsraad zo nodig suppletieadviezen op voor voedingsstoffen, als blijkt dat gezonde voeding onvoldoende in de behoefte kan voorzien. Bij die suppletieadviezen wordt ook rekening gehouden met de bovengrens voor inname, want overdosering kan schadelijke gevolgen hebben.

#### *Belang van vitamine D*

Vitamine D is onder andere van belang voor een goede botopbouw. Een gebrek aan vitamine D veroorzaakt rachitis ('Engelse ziekte') bij kinderen. Bij volwassenen leidt een ernstig gebrek aan vitamine D tot osteomalacie. Bij deze aandoeningen is het bot zwak en pijnlijk. Ook kan vitamine D-gebrek spierzwakte en spierkrampen veroorzaken. Vitamine D komt van nature voor in een beperkt aantal voedingsmiddelen, zoals vette vis, lever, vlees, eieren en melkproducten. Het wordt verder al decennialang toegevoegd aan margarine, halvarine en bak- en braadproducten en mag inmiddels ook aan andere voedingsmiddelen worden toegevoegd. Daarnaast kunnen mensen in Nederland van maart tot november onder invloed van zonnestraling zelf vitamine D aanmaken in de huid.

De voorraad vitamine D die in die periode wordt opgebouwd, wordt opgeslagen in het lichaam en wordt buiten deze periode gebruikt. Zonlichtblootstelling draagt bij mensen met een lichte huidskleur die regelmatig buiten komen gemiddeld over het gehele jaar voor ruwweg twee derde bij aan de vitamine D-voorziening en de voeding voor een derde.<sup>17,18</sup> Voldoende zonlichtblootstelling betekent een kwartier tot een half uur blootstelling aan een hoogstaande zon (tussen 11.00 en 15.00 uur) met hoofd en handen ontbloot bij alledaagse activiteiten. Als een groter gedeelte van het lichaam wordt blootgesteld, volstaat kortere tijd. Zonnebadend in de felle zomerzon volstaan enkele minuten. Wel is het hierbij van groot belang de aanbevelingen van de KWF Kankerbestrijding op te volgen voor de preventie van huidkanker. Een langere blootstellings-tijd levert slechts weinig extra vitamine D op, maar veroorzaakt wel extra schade aan de huid.

De indicator van de vitamine D-voorziening is het calcidiolgehalte (of 25hydroxy-vitamine D; afgekort: 25OHD) in het bloed, wat een indicator is van vitamine D-blootstelling op basis van zowel voeding als zonlicht. De waarde van 25OHD fluctueert vanwege de seizoenen over het jaar en is het laagst aan het eind van de winter.

#### *Aanbevolen hoeveelheid*

De aanbevolen hoeveelheid en adequate inname zijn hoeveelheden die in de behoefte voorzien van vrijwel de hele (gezonde) bevolking.



Voor vitamine D zijn deze voedingsnormen gericht op de handhaving van bepaalde streefwaardes voor het calcidiolgehalte (of 25hydroxy-vitamine D; afgekort: 25OHD) in het bloed.<sup>17</sup> Voor ouderen vanaf 70 jaar wordt een streefwaarde van ten minste 50 nmol/l gehanteerd en voor de andere leeftijdsgroepen een streefwaarde vanaf 30 nmol/l (hierbij geldt: 1 ng/ml = 2,5 nmol/l).<sup>17</sup> In 2018 zijn de aanbevolen hoeveelheid en adequate inname van vitamine D voor volwassenen herzien, waarbij geconcludeerd werd dat de waarden uit het advies uit 2012 nog steeds geldig waren.<sup>17,19,20</sup> Van een inname boven de aanbevolen hoeveelheid, of boven de adequate inname, is geen verdere gezondheidswinst te verwachten.

#### *Aanvaardbare bovengrens*

Voor vitamine D geldt dat de veilige bovengrens van inname (aanvaardbare bovengrens) 100 microgram ( $\mu\text{g}$ ) per dag is voor volwassenen en kinderen vanaf 11 jaar, 50  $\mu\text{g}$  voor kinderen van 1 tot en met 10 jaar, 35  $\mu\text{g}$  voor kinderen van 6 tot 12 maanden, en 25  $\mu\text{g}$  kinderen van 0 tot 6 maanden.<sup>21,22</sup> De aanvaardbare bovengrens is het hoogste niveau van inname waarbij geen schadelijke effecten van overdosering te verwachten zijn, bij langdurige blootstelling. Een hogere inname dan de aanvaardbare bovengrens is potentieel ongezond. NB Een eventueel teveel aan vitamine D kan niet ontstaan door blootstelling aan zonlicht.

#### *Vitamine D-supplementen aanbevolen voor aantal groepen*

Bij onvoldoende zonlichtblootstelling (dat wil zeggen: minder dan 15 a 30 minuten per dag, tussen 11.00 en 15.00 uur, van maart tot november, en met hoofd en handen ontbloot) is een gezonde voeding volgens de Richtlijnen goede voeding onvoldoende om in de behoefte van vitamine D te voorzien. In 2012 heeft de Gezondheidsraad een aantal groepen aangeraden om dagelijks een vitamine D-supplement te nemen van 10  $\mu\text{g}$  per dag, zie tabel 1. Voor personen vanaf 70 jaar geldt het advies om een supplement van 20  $\mu\text{g}$  vitamine D per dag te nemen ter voorkoming van fracturen en het verkleinen van het risico te vallen.<sup>17</sup>



**Tabel 1.** Samenvatting suppletieadvies van de Gezondheidsraad voor vitamine D

Groep	Aanbevolen dosis van het supplement in µg per dag
Kinderen van 0 tot 4 jaar	10
Vrouwen van 4 tot 50 jaar en mannen van 4 tot 70 jaar met onvoldoende zonlichtblootstelling of met een donkere huid	10
Vrouwen van 50 tot 70 jaar	10
Mannen en vrouwen vanaf 70 jaar	20
Zwangere vrouwen	10

Het voorgaande betekent dat in Nederland géén vitamine D-suppletieadvies geldt voor mannen van 4 tot 70 jaar en niet-zwangere vrouwen van 4 tot 50 jaar met een lichte huidskleur en voldoende zonlichtblootstelling.

#### 1.4 Werkwijze en leeswijzer

Dit advies is opgesteld door de vaste Commissie Voeding van de Gezondheidsraad. De samenstelling van de commissie staat achter in dit advies. De commissie heeft zich voor het identificeren van de relevante literatuur over vitamine D en COVID-19 grotendeels gebaseerd op beschikbare recente rapporten uit het Verenigd Koninkrijk van de Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) en het National Institute for Health and Care Excellence (NICE) die zich recent over het onderwerp vitamine D en COVID-10 hebben gebogen.<sup>23-26</sup> Ook de Hoge Gezondheidsraad (België) heeft onlangs een advies uitgebracht over vitamine D (en zink) in relatie tot de preventie en behandeling van COVID-19 (en acute luchtweginfecties).<sup>27</sup> De commissie heeft vooral de

documenten van SACN/NICE benut omdat deze rapporten beter aansluiten de werkwijze van de commissie. Eventuele recentere individuele studies, bijvoorbeeld uit het Belgische rapport, zijn ook meegenomen.

De commissie heeft zich in eerste instantie gericht op RCT's. In (RCT's worden deelnemers op basis van loting in groepen verdeeld, waarbij de ene groep het vitamine D-supplement krijgt, terwijl de andere groep als controle dient. Dit type onderzoek geeft de sterkste aanwijzingen voor een oorzaak-gevolg relatie (een effect). Er is ook observationeel onderzoek naar vitamine D-spiegels en het (daarna) optreden van COVID-19 beschikbaar (prospectief of retrospectief cohortonderzoek). Bij dit onderzoek wordt het verband tussen in dit geval vitamine D-spiegels en het later optreden van COVID-19 onderzocht door een groep mensen langere tijd te volgen. Bij deze vorm van onderzoek is het belangrijk dat er rekening wordt gehouden met confounding en andere vormen van vertekening van resultaten. Confounding is een vorm van systematische vertekening van onderzoeksresultaten, die vooral voorkomt in observationeel onderzoek. Omdat er nog weinig interventieonderzoek beschikbaar is over COVID-19, heeft de commissie aanvullend gezocht naar prospectief en retrospectief cohortonderzoek (zie hoofdstuk 2). Bij retrospectief cohortonderzoek zijn bloedwaarden van vitamine D 'achteraf' gemeten, maar representeren ze de vitamine D-status voorafgaand aan het wel of niet optreden van COVID-19.



**Confounders**

Een confounder is een factor die samenhangt met zowel de blootstelling (in dit geval vitamine D-bloedspiegels) als met de uitkomstmaat (in dit geval COVID-19) terwijl deze factor geen ‘tussenschakel’ is tussen de blootstelling en de uitkomstmaat. Door confounding kan een gevonden relatie tussen blootstelling en uitkomstmaat verkeerd worden ingeschat of kan zelfs ten onrechte de indruk ontstaan dat er een verband is tussen blootstelling en uitkomstmaat. Het is dus van groot belang dat eventuele confounders geïdentificeerd worden en dat hiermee rekening wordt gehouden bij de opzet, analyse en interpretatie van de onderzoeksresultaten.

De komende tijd zal er veel nieuw onderzoek beschikbaar komen over COVID-19. Dit nieuwe onderzoek kan een aanleiding zijn om dit onderwerp opnieuw te bezien. Dit spoedadvies heeft daardoor meer een tijdelijk karakter dan een regulier Gezondheidsraadadvies.

De commissie heeft zich ook gericht op onderzoek naar het effect van vitamine D-supplementen op andere acute luchtweginfecties, als indirect bewijs voor een mogelijk effect op de preventie van COVID-19.

Wat betreft het effect van vitamine D-supplementen op andere acute luchtweginfecties, als indirect bewijs voor COVID-19, zijn er inmiddels meerdere meta-analyses van RCT's beschikbaar.<sup>8-15</sup> De commissie heeft zich daarom voor dat onderwerp beperkt tot het interventieonderzoek (zie hoofdstuk 3). In het achtergronddocument *Studies over relatie vitamine D-suppletie en preventie van COVID-19 en andere acute luchtweginfecties* staan aanvullende details vermeld over het beoordeelde onderzoek en onderzoek dat op dit moment wordt uitgevoerd.



# 02 COVID-19



Er is onvoldoende onderzoek om een uitspraak te kunnen doen over het effect van vitamine D-suppletie op de preventie van een COVID-19-infectie of de preventie van een ernstig beloop van de ziekte. Geen van de beschikbare onderzoeken was een interventiestudie en de beschikbare observationele onderzoeken waren van onvoldoende kwaliteit.

## 2.1 Beschikbaar onderzoek

In juni 2020 heeft NICE in opdracht van Public Health England een *rapid evidence summary* uitgebracht over vitamine D en de preventie (en behandeling) van COVID-19.<sup>24</sup> Het rapport beschrijft vijf *peer reviewed* observationele studies. RCT's waren niet beschikbaar.<sup>28-32</sup> Ook in een rapport van dezelfde organisatie gepubliceerd in december 2020 werd geconcludeerd dat er nog geen RCT's beschikbaar waren naar het preventieve effect van het slikken van vitamine D-supplementen op het voorkomen van COVID-19 of het voorkomen van een ernstig beloop ervan.<sup>25</sup> Dit rapport was gebaseerd op een uitgebreide zoekstrategie naar RCT's en observationeel onderzoek (met publicaties tot 27 oktober 2020) en een uitgebreide omschrijving van het beschikbare onderzoek. Doordat er geen RCT's beschikbaar waren naar de preventie van COVID-19 en het observationele onderzoek te veel beperkingen kende, kon er geen uitspraak worden gedaan worden over het effect van vitamine D-suppletie op het voorkomen van COVID-19 of daaraan gerelateerde uitkomstmaten.<sup>25</sup> Inmiddels zijn er RCT's opgezet waarvan de resultaten in de loop van 2021 verwacht worden. Zie voor een korte omschrijving van

deze studies het achtergronddocument. Ook zijn er inmiddels drie RCT's gepubliceerd gebaseerd op COVID-19 patiënten,<sup>33-35</sup> maar deze vallen buiten de adviesvraag.

## 2.2 Samenvatting bevindingen

In vier van de vijf door NICE (juni 2020) vermelde<sup>24</sup> observationele studies (waaronder ecologische studies) werd een verband of correlatie gevonden tussen vitamine D-status en het krijgen van COVID-19<sup>28,29,31,32</sup> maar in deze vier studies was geen rekening gehouden met zogenoemde potentiële confounders. Er was bijvoorbeeld geen rekening gehouden met body mass index (BMI), betere socio-economische positie, en slechtere algemene gezondheid. In de grootste studie (Hastie et al, 2020), gebaseerd op gegevens van de 'UK Biobank' van 502.624 volwassenen tussen 37 en 73 jaar, afkomstig uit Engeland, Schotland en Wales, werd wél rekening gehouden met confounders. Rekening houdend met comorbiditeit, sociaal economische factoren, etniciteit, BMI en andere baselinekarakteristieken was er geen sprake van een verband tussen een lagere vitamine D-status (gemeten ongeveer 10 jaar voor de COVID-19 pandemie) en het optreden van COVID-19, terwijl er wél een verband tussen lagere vitamine D-spiegels en het vaker optreden van COVID-19 was, als deze factoren niet werden meegewogen.<sup>30</sup>

In december 2020 publiceerde NICE een *rapid guideline* over vitamine D in relatie tot COVID-19, waarbij onderzoek naar andere acute luchtweg-



infecties ook werd meegewogen als indirect bewijs.<sup>23</sup> De aanbevelingen in dat advies worden onderbouwd door een achtergronddocument met een systematisch overzicht van de literatuur (tot 27 oktober 2020) over vitamine D en COVID-19.<sup>25</sup> NICE concludeerde dat er geen bewijs was dat vitamine D-supplementen COVID-19 zouden kunnen voorkómen omdat er onvoldoende onderzoek van voldoende kwaliteit was om dit te beoordelen. Het beschikbare observationele onderzoek had te veel beperkingen om inzicht te geven in een oorzakelijk verband, onder andere omdat veel risicofactoren voor (een ernstig beloop van) COVID-19 ook risicofactoren voor een lage vitamine D-status zijn. Verder kan de vitamine D-status ook dalen als *gevolg* van een onstekingsreactie.<sup>23-25</sup> Wel werd benadrukt om de bestaande suppletieadviezen in het Verenigd Koninkrijk<sup>36-38</sup> voor vitamine D op te volgen voor behoud van bot- en spiergezondheid. Hierbij werd benadrukt dat het opvolgen van de suppletieadviezen met name belangrijk was als mensen vanwege de pandemie tijdens het voorjaar en de zomer van 2020 minder buitenshuis waren geweest. In het Verenigd Koninkrijk is het suppletieadvies deels vergelijkbaar met het advies in Nederland. Alle groepen met een risico op een vitamine D-tekort (mensen in verpleeg- of verzorgingshuizen, mensen die hun huid bedekken, mensen met een donkere huid, en kinderen tot 4 jaar) krijgen in het Verenigd Koninkrijk het advies dagelijks 10 µg te slikken. Wat anders is, is dat in het Verenigd Koninkrijk de mensen die niet in de risicogroepen vallen geadviseerd wordt om tussen oktober en begin maart *ook* een supplement van 10 µg te gebruiken.<sup>36,39</sup>

Dit om te waarborgen dat de vitamine D-status in het bloed tijdens de hele winterperiode op peil wordt gehouden. Dit advies werd in 2016 al gegeven,<sup>36</sup> maar werd in 2020 wat sterker aangezet en uitgedragen.<sup>39</sup> In Nederland is het uitgangspunt dat de mensen die niet in de risicogroepen vallen, hun lichaamsvoorraad opgebouwd tijdens de rest van het jaar benutten, en dat suppletie voor hen niet nodig is.<sup>17</sup>

#### *Nadere toelichting beschikbaar observationeel onderzoek*

In het achtergronddocument<sup>23</sup> behorend bij het NICE rapport uit december 2020<sup>23</sup> is het op dat moment beschikbare *peer reviewed* observationele onderzoek vermeld, waarbij het onderzoek dat geen rekening hield met confounding buiten beschouwing is gelaten. Dit resulteerde in 12 studies, waarvan 6 studies gericht waren op het verband tussen vitamine D-status en het risico op COVID-19,<sup>30,40-44</sup> en 7 op de ernst van het beloop van COVID-19.<sup>44-50</sup> Voor alle beschikbare uitkomstmaten werd het onderzoek geclassificeerd als van zeer lage kwaliteit volgens de GRADE methode,<sup>25</sup> bijvoorbeeld vanwege een groot of zeer groot risico op vertekende resultaten (*bias*).

In de meeste van de bovenstaande 12 studies, vooral bij de studies naar ernst van het beloop, werd de vitamine D-status gemeten in bloed dat al (ruim) voor de diagnose van COVID-19 verzameld was. De confounders waarvoor in de analyses is geadjusteerd, verschillen sterk tussen de onderzoeken. Een bijkomend nadeel van observationeel onderzoek



over vitamine D is, dat er waarschijnlijk veel sprake is van ongemeten confounding. Dit kan bijvoorbeeld komen doordat mensen die buiten (en in de zon) komen, ook de mensen zijn die fysiek actiever zijn en over het algemeen al gezonder zijn. Aan de andere kant zouden dit ook weer de mensen kunnen zijn met meer sociale contacten, wat weer het risico op het krijgen van COVID-19 verhoogt. Verder zijn sommige onderzoeken gebaseerd op een selectie van mensen die hun vitamine D-status hebben laten bepalen, wat de generaliseerbaarheid van de resultaten voor de algemene bevolking mogelijk beperkt.

Recent is er een meta-analyse verschenen (Pereira 2020)<sup>51</sup> van observationeel onderzoek (diverse observationele onderzoeksdesigns) over het verband tussen vitamine D-status en het optreden van COVID-19. In deze publicatie zijn, in tegenstelling tot het NICE rapport ook onderzoeken opgenomen die (helemaal) niet voor confounders hebben gecorrigeerd. Verder staan univariabele resultaten vermeld van studies die wél hebben gecorrigeerd voor confounders. Ook is er geen rekening gehouden met overlappende resultaten (er zijn meerdere publicaties verschenen over dezelfde studiepopulatie van de UK biobank, en deze resultaten zijn dubbel meegewogen). Daarom worden de resultaten van die meta-analyse hier niet besproken. De voor dit advies relevante, en *peer-reviewed*, studies uit deze meta-analyse zijn grotendeels onderdeel van de rapportage van NICE. Zie voor meer informatie over het observationele onderzoek, het achtergronddocument. In aanvulling op dit

observationele onderzoek is er recent een publicatie verschenen gebaseerd op mendeliaanse randomisatie, waarin geen aanwijzingen zijn gevonden dat vitamine D een rol speelt bij het voorkomen van COVID-19 of de ernst van het beloop.<sup>52</sup>

Alles samengenomen is het observationele onderzoek niet van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de werking van vitamine D in relatie tot het voorkomen van COVID-19 of het beloop ervan en mendeliaans randomisatieonderzoek ondersteunt geen rol voor vitamine D.

### 2.3 Conclusie commissie

De commissie merkt op dat er geen RCT's zijn naar vitamine D-supplementen en het risico op COVID-19 en dat het beschikbare prospectieve (of retrospectieve) observationele onderzoek naar vitamine D-status van onvoldoende kwaliteit is om een uitspraak te doen over de werking van vitamine D in relatie tot het voorkomen van COVID-19 of het beloop ervan. De commissie concludeert daarom dat er onvoldoende onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van vitamine D-suppletie op de preventie van het ontstaan van COVID-19 of de preventie van een ernstig beloop van de ziekte.





# 03 acute luchtweginfecties



Vitamine D-supplementen kunnen in beperkte mate acute luchtweginfecties voorkomen, vooral bij kinderen tussen de 1 en 16 jaar. Dat is niet de risicogroep voor een ernstig beloop van een luchtweginfectie. Voor een deel van deze groep (kinderen tot vier jaar) geldt al een vitamine D-suppletieadvies.

### 3.1 Beschikbaar onderzoek

Wat betreft het effect van vitamine D-supplementen op acute luchtweginfecties anders dan COVID-19 zijn er acht meta-analyses van RCT's beschikbaar.<sup>8-15</sup> De commissie heeft zich daarom primair daarop gericht.

In juni 2020 heeft SACN in opdracht van Public Health England een *rapid review* uitgebracht over vitamine D en luchtweginfecties op basis van RCT's gepubliceerd tot 22 april 2020.<sup>9</sup> In aanmerking kwamen studies gericht op preventie, dus uitgevoerd in de algemene bevolking, en niet de studies naar behandeling van ziekte. De conclusie van SACN luidde "Overall, the evidence at this time does not support recommending vitamin D supplementation to prevent ARTIs (red. *Acute respiratory tract infections*) in the general UK population."

In december 2020 volgde een update van dit rapport, waaraan RCT's (of meta-analyses naar RCT's) verschenen na 22 april 2020 (zoekdatum 26 oktober 2020) waren toegevoegd, inclusief *pre-prints*.<sup>26</sup> Dit leverde drie nieuwe publicaties op, twee meta-analyses en 1 RCT.<sup>10,15,53</sup> Op basis

van het rapport uit december 2020 werd geconcludeerd dat een dagelijks vitamine D-supplement met een lage dosis (tussen 10 en 25 µg/d) mogelijk enig voordeel (*some additional benefit*) zou kunnen bieden bij de preventie van acute luchtweginfecties. Op basis van gestratificeerde analyses naar leeftijd werd dit gunstige effect alleen bij kinderen tussen de 1 en 16 jaar gevonden, en niet bij baby's of personen boven de 16 jaar. Alles samen genomen veranderde de uitkomst van dit rapport het suppletieadvies in het Verenigd Koninkrijk (zie ook 2.2) niet.<sup>23,26</sup>

### 3.2 Samenvatting bevindingen

Er zijn acht meta-analyses beschikbaar van RCT's naar vitamine D-suppletie en acute luchtweginfecties.<sup>8-15,54</sup> De meta-analyse van Martineau (2017) is in 2019 ook verschenen als rapport, maar de inhoud is gelijk aan de publicatie uit 2017.<sup>54</sup> Sinds de laatste meta-analyse is er nog een enkele nieuwe RCT verschenen. Dit betrof een RCT bij atleten die een intensief trainingsprogramma volgden.<sup>55</sup>

De commissie laat de meta-analyses van Charan et al (2012)<sup>11</sup> en Bergman et al (2013)<sup>8</sup> buiten beschouwing omdat de (meeste) geïnccludeerde studies ook zijn opgenomen in recentere meta-analyses. Twee studies in de meta-analyse van Bergman et al zijn niet opgenomen in latere meta-analyses, maar dit is omdat bij deze twee studies het optreden van luchtweginfecties achteraf is nagevraagd (de RCT's waren hier in eerste instantie niet voor opgezet). De meta-analyse van Xiao et al,<sup>13</sup> specifiek



gericht op kinderen is ook uitgesloten, omdat alle studies, op 1 na (uitkomstmaat totale sterfte), opgenomen zijn in latere meta-analyses.

De meta-analyses van Mao et al,<sup>12</sup> Vuichard et al<sup>14</sup> en Wang et al<sup>15</sup> zijn uitgevoerd bij gezonde mensen. In deze drie meta-analyses werden geen significante effecten van vitamine D-suppletie gevonden op luchtweginfecties<sup>12,14</sup> of verkoudheid.<sup>15</sup> Sinds de meta-analyses van Mao et al<sup>12</sup> en Vuichard et al<sup>14</sup> zijn er veel meer RCT's bij gezonde personen uitgevoerd waardoor deze meta-analyses niet meer up-to-date zijn. De meta-analyse van Jolliffe (2020) is het meest compleet (deze bevat ook vrijwel alle studies van Wang et al),<sup>10</sup> maar ook Martineau et al (2017) bevat al flink meer studies.<sup>9</sup> Een nadeel is dat Martineau et al en Jolliffe et al veel RCT's bevatten gebaseerd op deelnemers met een onderliggende ziekte; ze bevatten een grote variatie aan onderzoekspopulaties.

#### *Martineau et al 2017*

Martineau et al (2017) hebben 25 RCT's (gepubliceerd tot eind 2015) naar het effect van vitamine D (ten opzichte van een placebo) op acute luchtweginfecties samengevoegd. Vervolgens zijn de gegevens van alle 11 duizend individuele deelnemers gecombineerd (op basis van een zogenaamde *individual participant data*; IPD' analyse). Tien van de 25 RCT's (40%) waren uitgevoerd bij mensen met een bestaande ziekte, zoals astma, COPD en longontsteking. Verder was één RCT uitgevoerd bij kinderen met een laag geboortegewicht en één RCT bij ouderen in

verzorgings/verpleeghuizen (*care home residents*) die verschillende ziekten hadden (astma, COPD, hartfalen, diabetes of dementie). Er waren grote verschillen in de onderzochte doses van vitamine D, variërend van dagelijks 7,5 tot 100 µg, wekelijks 35 tot 500 µg, een 'bolus' (grote hoeveelheid in één of enkele keren, in plaats van een dagelijks of wekelijks supplement) van 750 tot 5000 µg. Uit de hoofdanalyse op basis van alle 25 RCT's bleek dat vitamine D-supplementgebruik het risico op acute luchtwegaandoeningen significant verlaagde. Het percentage mensen met tenminste één acute luchtweginfectie was in de interventiegroep 40,3% en in de controlegroep 42,2%. Het relatieve risico (odds ratio) van de interventiegroep was 0,88 (dus een 12% lager risico ten opzichte van de controlegroep) met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 0,81-0,96 (een 4-19% lager risico).

#### **Betrouwbaarheidsinterval**

Het betrouwbaarheidsinterval (BI) is van belang voor de zeggingskracht van een uitkomst. Het betrouwbaarheidsinterval geeft aan tussen welke waarden de onderzoeksuitkomst waarschijnlijk zal zitten. Een 95%-BI betekent dat de gepresenteerde uitkomsten met 95% zekerheid tussen de eveneens gepresenteerde onderste en bovenste waarden ligt. Ook is van belang hoe ver het betrouwbaarheidsinterval van 1 (=geen verschil tussen de groepen) verwijderd ligt.



Er was sprake van aanzienlijke statistische heterogeniteit ( $I^2=53,3\%$ ,  $p: 0,001$ ), die bijvoorbeeld veroorzaakt zou kunnen zijn door verschillen in opzet van studies, deelnemers, metingen, duur van de behandeling etc. De auteurs geven nog aan dat er mogelijk ook sprake was van publicatiebias, maar dat ze niet verwachtten dat eventuele kleine gemiste studies (zonder gunstig effect) de uiteindelijke conclusies beïnvloed zouden hebben.

De statistische heterogeniteit werd onder andere onderzocht door gestratificeerde analyses uit te voeren. Als er nader werd gekeken naar subgroepen van deze 25 studies, dan bleek het gunstige effect van vitamine D-supplementen vooral aanwezig te zijn bij mensen met te lage ( $25\text{OHD}<25\text{ nmol/L}$ ) vitamine D-spiegels in het bloed (RR: 0,58; 95% BI: 0,40-0,82), bij kinderen tussen 1 en 16 jaar (RR: 0,60; 95% BI: 0,46-0,77), en bij mensen die dagelijks of wekelijks een supplement namen (RR: 0,81; 95% BI: 0,72-0,91), in plaats van een grote hoeveelheid ('bolus') in 1 of enkele keren.

Binnen de subgroup van RCT's op basis van dagelijks of wekelijks supplementgebruik werden wederom de sterkste effecten gevonden bij de groep met de laagste vitamine D-spiegels ( $<25\text{ nmol/L}$ ), maar was het effect ook significant bij de groep met hogere spiegels ( $\geq 25\text{ nmol/L}$ ). Binnen dezelfde subgroup was opnieuw het effect bij kinderen tussen 1 en 16 jaar het sterkst, maar was er ook een significant gunstig effect bij

mensen tussen 16 en 65 jaar (niet bij kinderen jonger dan 1 jaar of ouderen boven de 65 jaar). Een nadeel van deze aanvullende subgroup-analyses is dat het aantal personen in deze analyses een stuk lager is. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor schadelijke effecten van suppletie van vitamine D.

#### *Jolliffe et al 2020*

Dezelfde onderzoeksgroep heeft in 2020 een nieuwe meta-analyse gepubliceerd met in totaal 42 RCT's en deze kan dus worden beschouwd als een update.<sup>10</sup> Deze meta-analyse omvat 36 RCT's met een placebo-groep en aanvullend nog zes RCT's waar de referentiegroep een lagere vitamine D-dosis kreeg in plaats van een placebo. Dit keer zijn de gegevens van de studies gecombineerd zoals oorspronkelijk gepubliceerd, waarbij weer vergelijkbare subgroepen zijn bekeken als door Martineau et al. Een nadeel van deze analyse ten opzichte van de hiervoor genoemde IPD-analyse is dat de verdeling van alle deelnemers over de subgroepen minder precies is. Dertien RCT's (31%) waren uitgevoerd bij mensen met een bestaande ziekte. Ook waren er twee RCT's uitgevoerd bij te vroeg geboren baby's.

Uit de analyse op basis van alle onderzoeken samen bleek dat de proportie mensen met tenminste één acute luchtweginfectie in de interventiegroep 61,4% was en in de controlegroep 62,5%. Het relatieve risico (odds ratio) van de interventiegroep was 0,91 (dat wil zeggen een 9% lager risico ten



opzichte van het risico van de controlegroep) met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 0,84-0,99. De heterogeniteit was minder sterk (37,2%) dan bij de analyse van Martineau et al (53,3%).

Ook in de nieuwe meta-analyse werd nader onderzoek naar bronnen van heterogeniteit gedaan. In de subgroep van mensen met lage vitamine D-spiegels, werd in tegenstelling tot het onderzoek van Martineau et al geen statistisch significant gunstig effect van vitamine D-supplementen meer gevonden (RR: 0.78; 95% BI: 0.53-1.16), maar mogelijk komt dit doordat de subgroepanalyses minder precies zijn uitgevoerd dan door Martineau et al. of doordat in nieuwe grote studies, die geen effect vonden, de interventie uit een bolus vitamine D bestond, in plaats van een dagelijkse dosis. Daarentegen werden wederom de gunstige effecten vooral gevonden binnen de subgroepen van kinderen tussen de 1 en 16 jaar (RR: 0,71; 95% BI: 0,57-0,90) waarbij sprake was van aanzienlijke statistische heterogeniteit ( $I^2$ : 46%, p-waarde voor heterogeniteit: 0,03) en de subgroep die dagelijks een supplement nam (RR: 0,75; 95% BI: 0,61-0,93,  $I^2$ : 47,2%, p-waarde voor heterogeniteit: 0,01). Een gunstig effect werd verder ook vooral gevonden bij een dagelijkse dosis van 10-25  $\mu\text{g}/\text{d}$  (RR: 0,70; 95% BI: 0,55-0,89). Een aanvullende *exploratory* analyse op basis van de subgroep van 8 studies (n=1.232) met een dagelijkse dosis van 10-25  $\mu\text{g}/\text{d}$  en een studieduur tot 1 jaar resulteerde in een relatief risico van 0,58 (95% BI: 0,45-0,75) zonder aanwijzingen voor statistische heterogeniteit. Voor de subgroep van 30 RCT's die niet in

zijn geheel gebaseerd waren op mensen met astma of COPD werd een relatief risico gevonden van 0,91 (95% BI: 0,84-0,99). Er werden geen statistisch significante effecten gevonden van vitamine D-supplementen op overlijden aan acute luchtweginfecties (RR: 1,04; 95% BI 0,61-1,78) of op (ernstige) bijwerkingen (*serious adverse events of any cause*, overlijden, hypercalcemie of nierstenen).

De resultaten van de meest complete meta-analyse van Jolliffe et al 2020<sup>10</sup> zijn vergelijkbaar met die van Martineau et al.<sup>9</sup> Wel zijn de effecten over het algemeen wat zwakker, maar dit zou ook door de wijze van analyseren kunnen komen. De auteurs geven verder ook aan dat er sprake kan zijn van overschatting van de gunstige effecten omdat er aanwijzingen waren voor publicatiebias. De kwaliteit van de analyses op basis van de GRADE methode werden beoordeeld als 'moderate', mede vanwege mogelijke publicatiebias terwijl de kwaliteit bij Martineau et al als 'sterk' werd gewaardeerd.

### 3.3 Conclusie commissie

Op basis van de stand van de wetenschap blijkt dat vitamine D-supplementen het relatieve risico op acute luchtweginfecties kunnen verlagen met gemiddeld ongeveer 10% en een betrouwbaarheidsinterval van ongeveer 1-15%. Er is daarbij sprake van een grote variatie in onderzoekspopulaties, met relatief veel interventieonderzoek uitgevoerd bij mensen met een onderliggende ziekte. Het (absolute) effect is over het



geheel genomen niet zo groot, en verder lijkt het effect wat betreft leeftijdsgroepen vooral aanwezig te zijn bij kinderen tussen 1 en 16 jaar, en bij dagelijkse doseringen van 10-25 µg/d.



# 04 advies



Naar aanleiding van de adviesvraag van de staatssecretaris is de vaste Commissie Voeding van de Gezondheidsraad nagegaan of de huidige stand van wetenschap over de relatie tussen vitamine D-supplementen en risico's op het ontstaan of een ernstig beloop van COVID-19 of andere acute luchtweginfecties aanleiding is om ook voor de groepen voor wie op dit moment *geen* suppletieadvies geldt te adviseren extra vitamine D te nemen.

De commissie concludeert dat er geen onderzoek van voldoende kwaliteit beschikbaar is om te beoordelen of vitamine D-supplementen helpen om COVID-19 te voorkomen. RCT's zijn nog niet beschikbaar en het beschikbare observationele onderzoek heeft te veel beperkingen.

Op basis van de huidige stand van de wetenschap valt een gunstig effect dus niet te bewijzen of uit te sluiten. Op dit moment worden er, voor zover bekend, zes RCT's naar vitamine D-suppletie en COVID-19 uitgevoerd (zie achtergronddocument). Zodra dit onderzoek beschikbaar komt, kan de commissie hierover opnieuw adviseren.

De commissie heeft ook het indirecte bewijs voor een mogelijk gunstig effect van vitamine D-supplementen op de COVID-19-pandemie op basis van andere luchtweginfecties beoordeeld. Ze concludeert op basis daarvan dat er beperkt bewijs is dat vitamine D-supplementen het risico op luchtweginfecties kunnen verlagen in de algemene bevolking.

In gestratificeerde analyses naar leeftijd zijn de sterkste gunstige effecten

gevonden bij kinderen van 1 tot 16 jaar. De te behalen gezondheidswinst voor deze leeftijdsgroep lijkt echter beperkt. Een luchtweginfectie zoals een longontsteking kan namelijk vooral bij zeer jonge kinderen en oudere volwassenen een fatale afloop hebben en voor deze groepen geldt al een vitamine D-suppletieadvies. Ook zijn de 1 tot 16-jarigen niet de meest kwetsbare groep voor een ernstig beloop van COVID-19. De commissie is daarom van mening dat de gevonden effecten op andere luchtweginfecties als indirect bewijs in afwachting van onderzoek naar COVID-19 onvoldoende wetenschappelijke aanleiding is om het huidige suppletieadvies van vitamine D aan te passen en *iedereen* te adviseren een vitamine D-supplement te nemen.

Hoewel onvoldoende onderzoek beschikbaar is om te beoordelen of vitamine D-supplementen kunnen helpen om COVID-19 te voorkomen, merkt de commissie op dat het ten behoeve van optimale botgezondheid wél voor iedereen belangrijk is om de voedingsnorm voor vitamine D te halen. Niet voor niets bestaat er een suppletie-advies voor risicogroepen. De commissie vraagt aandacht voor de opvolging van dat suppletieadvies. Uit onderzoek blijkt namelijk dat lang niet iedereen die onder een risicogroep valt iedere dag een vitamine D-supplement neemt. Uit de Voedselconsumptiepeiling van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) blijkt bijvoorbeeld dat de helft van de vrouwen vanaf 50 jaar en slechts een vijfde van de mannen boven de 70 jaar het huidige vitamine D-suppletieadvies opvolgt en het hele jaar door vitamine D slikt.<sup>56</sup>





Ook kinderen die onvoldoende buiten komen of een donkere huid hebben volgen het suppletieadvies niet altijd op.<sup>57</sup>

Als mensen naar buiten gaan, is het van belang te zorgen dat ze voldoende blootgesteld worden aan de zon, dus 15 à 30 minuten per dag, tussen 11.00 en 15.00 uur, van maart tot november, en met hoofd en handen ontbloot. Mogelijk geldt nu voor meer mensen dat ze te weinig worden blootgesteld aan zonlicht omdat ze door de beperkingen die gelden vanwege de COVID-19 pandemie minder buiten komen. Deze mensen vallen daardoor nu mogelijk onder een risicogroep voor wie het suppletieadvies geldt, zonder dat ze het zich realiseren. In het geval van twijfel over bovenstaande is het gebruik van een vitamine D-supplement in een lage dosis een veilige en gemakkelijke manier om de norm te halen. Hierbij geldt dan het advies om een dagelijkse dosis van 10 µg aan te houden.



# literatuur



- <sup>1</sup> EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies. *Vitamin D and contribution to the normal function of the immune system: evaluation of a health claim pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006*. EFSA Journal 2015; 13(7): 4182.
- <sup>2</sup> Calder PC. *Nutrition, immunity and COVID-19*. BMJ Nutr Prev Health 2020; 3(1): 74-92.
- <sup>3</sup> Siddiqui M, Manansala JS, Abdulrahman HA, Nasrallah GK, Smatti MK, Younes N, et al. *Immune Modulatory Effects of Vitamin D on Viral Infections*. Nutrients 2020; 12(9):
- <sup>4</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *Luchtweginfecties*. <https://www.rivm.nl/luchtweginfecties>. Geraadpleegd: 8 februari 2021.
- <sup>5</sup> GBD 2015 LRI Collaborators. *Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. Lancet Infect Dis 2017; 17(11): 1133-61.
- <sup>6</sup> Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. *Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Int J Environ Res Public Health 2019; 16(17): 3020.
- <sup>7</sup> Zhou YF, Luo BA, Qin LL. *The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies*. Medicine (Baltimore) 2019; 98(38): e17252.
- <sup>8</sup> Bergman P, Lindh AU, Bjorkhem-Bergman L, Lindh JD. *Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. PLoS One 2013; 8(6): e65835.
- <sup>9</sup> Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. *Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data*. BMJ 2017; 356: i6583.
- <sup>10</sup> Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. *Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials*. medRxiv 2020:
- <sup>11</sup> Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. *Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis*. J Pharmacol Pharmacother 2012; 3(4): 300-3.
- <sup>12</sup> Mao S, Huang S. *Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Scand J Infect Dis 2013; 45(9): 696-702.
- <sup>13</sup> Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, et al. *Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials*. Br J Nutr 2015; 114(7): 1026-34.
- <sup>14</sup> Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb M. *Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy*



- Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. PLoS One 2016; 11(9): e0162996.
- <sup>15</sup> Wang MX, Win SS, Pang J. *Zinc Supplementation Reduces Common Cold Duration among Healthy Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials with Micronutrients Supplementation*. Am J Trop Med Hyg 2020; 103(1): 86-99.
- <sup>16</sup> Gezondheidsraad. *Werkprogramma 2019*. Den Haag, 2019.
- <sup>17</sup> Gezondheidsraad. *Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D*. Den Haag, 2012; publicatienr. 2012/15.
- <sup>18</sup> Signaleringscommissie Kanker van de KWF Kankerbestrijding. *De relatie tussen kanker, zonnestraling en vitamine D*. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding, 2010.
- <sup>19</sup> Gezondheidsraad. *Voedingsnormen voor vitamines en mineralen voor volwassenen*. Den Haag, 2018; publicatienr. 2018/19.
- <sup>20</sup> Gezondheidsraad. *An evaluation of the EFSA's dietary reference values (DRVs), Part 1*. The Hague, 2018; publication no. 2018/19A.
- <sup>21</sup> EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies. *Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D*. EFSA Journal 2012; 10(7): 2813.
- <sup>22</sup> EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies, Turck D, Bresson J-L, Burlingame B, Dean T, et al. *Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants*. EFSA Journal 2018; 16(8): e05365.
- <sup>23</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Public Health England (PHE), Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). *COVID-19 rapid guideline: vitamin D*. 17 December 2020; NICE guideline 187. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187>.
- <sup>24</sup> NICE National Institute for Health and Care Excellence. *COVID-19 rapid evidence summary; vitamin D for COVID-19*. 29 June 2020:
- <sup>25</sup> National Institute for Health and Care Excellence. *Vitamin D for COVID-19. [A] Evidence reviews for the use of vitamin D supplementation as prevention and treatment of COVID-19. NICE guideline NG 187. Evidence reviews underpinning recommendations 1.1 to 1.3 and research recommendations in the NICE guideline*. December 2020.
- <sup>26</sup> Scientific Advisory Committee on Nutrition. *Update of rapid review: Vitamin D and acute respiratory tract infections*. December 2020.
- <sup>27</sup> Hoge Gezondheidsraad. *Vitamine D, Zink en COVID-19*. Brussel: HGR, 2021; Advies nr. 9620. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/210119\\_hgr-9620\\_vitd\\_zn\\_covid\\_vweb.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/210119_hgr-9620_vitd_zn_covid_vweb.pdf).
- <sup>28</sup> D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolo A, Lucchini R, et al. *25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2*. Nutrients 2020; 12(5): 1359.
- <sup>29</sup> Fasano A, Cereda E, Barichella M, Cassani E, Ferri V, Zecchinelli AL, et al. *COVID-19 in Parkinson's Disease Patients Living in Lombardy, Italy*. Mov Disord 2020; 35(7): 1089-93.
- <sup>30</sup> Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. *Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank*. Diabetes Metab Syndr 2020; 14(4): 561-5.



- <sup>31</sup> Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. *The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality*. Aging Clin Exp Res 2020; 32(7): 1195-8.
- <sup>32</sup> Laird E, Rhodes J, Kenny RA. *Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19*. Ir Med J 2020; 113(5): 81.
- <sup>33</sup> Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. *“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”*. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2020; 203:
- <sup>34</sup> Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, 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: doi:10.1001/jama.2020.26848.
- <sup>35</sup> Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. *Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study)*. Postgrad Med J 2020:
- <sup>36</sup> Public Health England. *PHE publishes new advice on vitamin D (21 July 2016)*. <https://www.gov.uk/government/news/phe-publishes-new-advice-on-vitamin-d>. Geraadpleegd: 18 februari 2021.
- <sup>37</sup> *Vitamin D*. National Health Service (NHS): <https://www.nhs.uk/conditions/vitamins-and-minerals/vitamin-d/>. Geraadpleegd: 26 februari 2021.
- <sup>38</sup> Scientific Advisory Committee on Nutrition. *SACN (2016) Vitamin D and health report*. 2016. <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report>.
- <sup>39</sup> Public Health England. *Statement from PHE and NICE on vitamin D supplementation during winter*. <https://www.gov.uk/government/publications/vitamin-d-supplementation-during-winter-phe-and-nice-statement/statement-from-phe-and-nice-on-vitamin-d-supplementation-during-winter>. Geraadpleegd: 18 februari 2021.
- <sup>40</sup> Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. *Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results*. JAMA Netw Open 2020; 3(9): e2019722.
- <sup>41</sup> Raisi-Estabragh Z, McCracken C, Bethell MS, Cooper J, Cooper C, Caulfield MJ, et al. *Greater risk of severe COVID-19 in Black, Asian and Minority Ethnic populations is not explained by cardiometabolic, socioeconomic or behavioural factors, or by 25(OH)-vitamin D status: study of 1326 cases from the UK Biobank*. J Public Health (Oxf) 2020; 42(3): 451-60.
- <sup>42</sup> Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. *SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels*. PLoS One 2020; 15(9): e0239252.



- <sup>43</sup> Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, et al. *Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study.* FEBS J 2020; 287(17): 3693-702.
- <sup>44</sup> Hernandez JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, Garcia-Unzueta M, Hernandez-Hernandez MA, Lopez-Hoyos M, et al. *Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection.* J Clin Endocrinol Metab 2020: doi: 10.1210/clinem/dgaa733. Online ahead of print.
- <sup>45</sup> Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. *Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients.* Nutrients 2020; 12(9): 2757.
- <sup>46</sup> Ye K, Tang F, Liao X, Shaw BA, Deng M, Huang G, et al. *Does Serum Vitamin D Level Affect COVID-19 Infection and Its Severity?-A Case-Control Study.* Journal of the American College of Nutrition 2020: 1-8.
- <sup>47</sup> Macaya F, Espejo Paeres C, Valls A, Fernandez-Ortiz A, Gonzalez Del Castillo J, Martin-Sanchez FJ, et al. *Interaction between age and vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection.* Nutr Hosp 2020; 37(5): 1039-42.
- <sup>48</sup> Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Eprevier C, Sabatier JM, Lafaie L, Celarier T. *Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study.* J Steroid Biochem Mol Biol 2020; 204: 105771.
- <sup>49</sup> Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubee V, Legrand E, Sacco G, et al. *Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study.* Nutrients 2020; 12(11): 3377.
- <sup>50</sup> Karahan S, Katkat F. *Impact of Serum 25(OH) Vitamin D Level on Mortality in Patients with COVID-19 in Turkey.* J Nutr Health Aging 2021; 25(2): 189-96.
- <sup>51</sup> Pereira M, Dantas Damascena A, Galvao Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. *Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis.* Crit Rev Food Sci Nutr 2020: 1-9.
- <sup>52</sup> Amin HA, Drenos F. *No evidence that vitamin D is able to prevent or affect the severity of COVID-19 in individuals with European ancestry: a Mendelian randomisation study of open data.* BMJ Nutrition, Prevention and Health 2021: doi:10.1136/bmjnph-2020-000151.
- <sup>53</sup> Ganmaa D, Uyanga B, Zhou X, Gantsetseg G, Delgerekh B, Enkhmaa D, et al. *Vitamin D Supplements for Prevention of Tuberculosis Infection and Disease.* N Engl J Med 2020; 383(4): 359-68.
- <sup>54</sup> Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al. *Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis.* Health Technol Assess 2019; 23(2): 1-44.
- <sup>55</sup> Jung HC, Seo MW, Lee S, Kim SW, Song JK. *Vitamin D(3) Supplementation Reduces the Symptoms of Upper Respiratory Tract Infection during Winter Training in Vitamin D-Insufficient Taekwondo*



*Athletes: A Randomized Controlled Trial*. Int J Environ Res Public Health 2018; 15(9):

- <sup>56</sup> Van Rossum C, Buurma E, Dinnissen C, Beukers M, Brants H, ALM D, et al. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *The diet of the Dutch. Results of the Dutch National Food Consumption Survey 2012-2016*. Bilthoven; RIVM report 2020-0083. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2020-0083.pdf>.
- <sup>57</sup> van der Meer IM, van der Harst SE, van Plateringen MM, de Wilde JA. *Large part of The Hague children taking too little vitamin D*. NTVG 2017; 161: D1019.



## Commissie

### Samenstelling Commissie Voeding voor het advies Vitamine D en de preventie van COVID-19 en acute luchtweginfecties:

- prof. dr. ir. M. Visser, hoogleraar gezond ouder worden, Vrije Universiteit Amsterdam (*voorzitter*)
- dr. ir. L.A. Afman, universitair hoofddocent moleculaire voeding, Wageningen UR
- prof. dr. S.J.L. Bakker, hoogleraar interne geneeskunde, UMCG, Groningen
- prof. dr. J.W.J. Beulens, hoogleraar epidemiologie van leefstijl en cardiometabole ziekten, Amsterdam UMC
- prof. dr. E.E. Blaak, hoogleraar fysiologie van het vetmetabolisme, Maastricht University
- prof. dr. ir. H. Boersma, hoogleraar klinische epidemiologie van hart- en vaatziekten, Erasmus MC, Rotterdam (lid sinds 4 februari 2020)
- prof. dr. J.B. van Goudoever, hoogleraar kindergeneeskunde, Amsterdam UMC
- prof. dr. M.T.E. Hopman hoogleraar integratieve fysiologie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. S.P.J. Kremers, hoogleraar preventie van obesitas, Maastricht UMC+
- prof. dr. ir. R.P. Mensink, hoogleraar moleculaire voedingskunde, Maastricht University
- dr. ir. N.M. de Roos, universitair docent voeding en ziekte, Wageningen UR
- prof. dr. C.D.A. Stehouwer, hoogleraar interne geneeskunde, Maastricht UMC+
- prof. dr. E. de Vet, hoogleraar consumptie en gezonde leefstijl, Wageningen UR
- dr. ir. J. Verkaik-Kloosterman, voedingskundige, RIVM, Bilthoven (*structureel geraadpleegd deskundige*)

### Incidenteel geraadpleegd deskundige:

- prof. dr. ir. H.F.J. Savelkoul, hoogleraar celbiologie en immunologie, Wageningen UR

### Waarnemers:

- dr. ir. E. Brink, Voedingscentrum, Den Haag
- ir. B.H. Smale, VWS, Den Haag

### Secretarissen:

- dr. ir. J. de Goede, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. ir. C.J.K. Spaaij, Gezondheidsraad, Den Haag





De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Vitamine D en de preventie van COVID-19 en acute luchtweginfecties.

Den Haag: Gezondheidsraad, 2021; publicatienr. 2021/09.

Auteursrecht voorbehouden

