

Studies over relatie vitamine D-suppletie en preventie COVID-19 en andere acute luchtweginfecties

Nr. 2021/09A, Den Haag, 3 maart 2021

Achtergronddocument bij:

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

2021/09, Den Haag, 3 maart 2021

Gezondheidsraad



inhoud

01 Inleiding	3
02 COVID-19	4
2.1 Observationeel onderzoek vitamine D-status en COVID-19	4
2.2 Lopende interventieonderzoek naar vitamine D-suppletie en de preventie van COVID-19	7
03 Niet COVID-19-gerelateerde acute luchtweginfecties	9
Literatuur	12



01 inleiding

In dit achtergronddocument worden de resultaten samengevat van onderzoek over de relatie tussen vitamine D-suppletie en de bescherming tegen het ontstaan of een ernstig beloop van COVID-19. Voor COVID-19 zijn alleen de resultaten van observationele onderzoeken en quasi-experimentele (niet gerandomiseerde interventieonderzoeken) beschikbaar, die vatten we samen in 2.1. Er lopen momenteel verschillende gerandomiseerde interventieonderzoeken, die benoemen we in 2.2. In hoofdstuk 3 gaan we in op onderzoek over de relatie tussen vitamine D-suppletie en de bescherming tegen niet COVID-19-gerelateerde acute luchtweginfecties.



02 COVID-19

2.1 Observationeel onderzoek vitamine D-status en COVID-19

In het achtergronddocument¹ behorend bij het NICE rapport uit december 2020² 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-19,³⁻⁸ en 7 op de ernst van het beloop van COVID-19.⁸⁻¹⁴

In de onderstaande tabel staan de studies vermeld, waarbij de meting van vitamine D voorafging aan het wel of niet optreden van COVID-19. De studies waarbij de vitamine D-status is gemeten na het optreden van COVID-19 zijn buiten beschouwing gelaten.^{8-11,14} Dit omdat de commissie geïnteresseerd is of lage vitamine D-spiegels een risicofactor zijn voor het (later) optreden van COVID-19. Aan de tabel is de studie van Hastie et al (2020)¹⁵ toegevoegd. Deze was ten tijde van het NICE rapport nog niet ge-peer-reviewed, maar is dit inmiddels wel.



Tabel 1. Prospectief observationeel en niet-gerandomiseerd (quasi-experimenteel) onderzoek naar vitamine D-status en het risico op COVID-19 of het risico op ernstige COVID-19 in alfabetische volgorde en gegroepeerd per cohort^{a,b}

Studie en studiedesign	Onderzoekspopulatie	Gecorrigeerd voor	Resultaten	Opmerkingen
Annweiler 2020, Frankrijk ¹² Niet-gerandomiseerde interventiestudie	COVID-19 patiënten, kwetsbare ouderen, gemiddeld 88 jaar, in een verpleeghuis n=66	Leeftijd, geslacht, aantal soorten medicatie, fysiek functioneren, voedingsstatus, COVID-19 behandeling met corticosteroiden en/of hydroxychloroquine en/of antibiotica, ziekenhuisopname voor COVID-19	Bolus vitamine D in de week volgend op het vermoeden van COVID-19 of het vaststellen van COVID-19 of in de maand daaraan voorafgaand (n=57) t.o.v. geen vitamine D-suppletie (n=9) COVID-19 sterfte (follow-up 2 maanden) vitamine D-groep t.o.v. referentiegroep HR: 0,11 (95% BI: 0,03-0,48) Ernst van COVID-19 (OSCI score, continue analyse) vitamine D-groep t.o.v. referentiegroep -3,84 (95% BI: -6,07 tot -1,62)	Geen randomisatie, geen placebogroep, geen informatie over vitamine D-status
Annweiler 2020a, Frankrijk ¹³ Niet-gerandomiseerde interventiestudie	COVID-19 patiënten, kwetsbare ouderen, gemiddeld 88 jaar van een geriatrische afdeling van een ziekenhuis, n=77	Leeftijd, geslacht, fysiek functioneren GIR score, ernstige ondervoeding, geschiedenis van kanker, hypertensie of, cardiomyopathie, HbA1c, aantal acute ziekten, gebruik van antibiotica, systemische corticosteroiden, behandeling tegen respiratoire aandoeningen.	Groep 1 (n=29): reguliere vitamine D-suppletie Bolus vitamine D elke 2-3 maanden in het afgelopen jaar Groep 2 (n=16): vitamine D-suppletie enkele uren na COVID-19-diagnose Groep 3 (n=32): geen vitamine D-suppletie COVID-19 sterfte (follow-up 14 dagen) groep 1 t.o.v. geen suppletie HR: 0,07 (95% BI: 0,01-0,61) Ernst van COVID-19 (OSCI score ≥5 t.o.v. <5) groep 1 t.o.v. geen suppletie OR: 0,08 (95% BI: 0,01-0,81)	Geen randomisatie, geen placebogroep, geen informatie over vitamine D-status
Hastie, 2020, UK ⁵ Retrospectieve cohortstudie	UK Biobank, 40-69 jr, n=449 gevallen van COVID-19 n=348.598 zonder COVID-19	Etniciteit, geslacht, maand van de meting, SES (<i>deprivation</i>), inkomen, zelfgerapporteerde gezondheid, roken BMI, leeftijd, diabetes, systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk, langdurige ziekte of handicap	SARS-CoV2 infectie Continue analyse: OR: 1,00 (95% BI: 0,998-1,01) Dichotome analyses: Vit D deficiëntie (25OHD <25 nmol/L) t.o.v. ≥25 nmol/L OR: 0,92 (95% BI: 0,71-1,21) Vit D insufficiëntie (25OHD <50 nmol/L) t.o.v. ≥50 nmol/L OR OR: 0,88 (95% BI: 0,72-1,08) Geen significante interactie met etniciteit (p: 0,515), maar auteurs geven mogelijk onvoldoende power hiervoor aan.	Vitamine D-status gemeten tussen 2006 en 2010



Studie en studiedesign	Onderzoekspopulatie	Gecorrigeerd voor	Resultaten	Opmerkingen
Hastie, Pell, Sattar 2020, UK ¹⁵ Retrospectieve cohortstudie	UK Biobank, 37-73 jr, n=341.484	Leeftijd, geslacht, etniciteit, maand vitamine D-bepaling, SES (<i>deprivation</i>)	COVID-19 sterfte (n=203) Continue analyse, per 10 nmol/L HR: 0,98 (95% BI: 0,91-1,06) Dichotome analyses: Vit D deficiëntie (25OHD <25 nmol/L) t.o.v. ≥25 nmol/L HR: 1,21 (95% BI: 0,83-1,76) Vit D insufficiëntie (25OHD <50 nmol/L) t.o.v. ≥50 nmol/L OR HR: 1,02 (95% BI: 0,75-1,38) Ernstige COVID-19 (opnames) (n=656) Continue analyse, per 10 nmol/L IRR: 1,00 (95% BI: 0,96-1,05) Dichotome analyses: Vit D deficiëntie (25OHD <25 nmol/L) t.o.v. ≥25 nmol/L IRR: 1,10 (95% BI: 0,88-1,37) Vit D insufficiëntie (25OHD <50 nmol/L) t.o.v. ≥50 nmol/L OR IRR: 1,06 (95% BI: 0,89-1,26)	Vitamine D-status gemeten tussen 2006 en 2010
Raisi-Estabragh 2020, UK ⁴ Genest case-controleonderzoek	UK Biobank, 40-69 jr, personen die een SARS-COV2 test hadden gedaan. n=1.326 positieve test n=3.184 negatieve test	Leeftijd, geslacht, etniciteit, seizoen van meting vitamine D	SARS-CoV2 infectie Continue analyse: OR: 1,00 (1,00-1,00)	Vitamine D-status gemeten tussen 2006 en 2010
Kaufman 2020, VS ⁶ Retrospectieve cohortstudie	N=191.779	Etniciteit, maand van vitamine D meting	SARS-CoV2 infectie Continue analyse: OR 0,984 (95% BI: 0,983-0,986)	Vitamine D waarde gemeten tot een jaar geleden
Meltzer 2020, VS ³ Retrospectieve cohortstudie	Cohort van een ziekenhuis; gemiddeld 49,2 (SD: 18,4) jaar N=71 COVID-19 positief N=418 COVID-19 negatief	Hypertensie, diabetes, chronische longziekte, hart- en longziekten, depressie, immunosuppressie, leverziekten, chronische nierziekten	SARS-CoV2 infectie Vit D deficiënt (25OHD <50 nmol/L) t.o.v. ≥50 nmol/L OR: 1,77 (95% BI: 1,12-2,81)	Vitamine D-waarde gemeten tot uiterlijk een jaar voor de COVID-19 test
Merzon 2020, Israel ⁷ Case-controle onderzoek (of nested case-controle onderzoek)	Personen tussen 2 maand en 103 jaar Cases 782 Controls 7025 (subgroep van mensen bij vitamine-D status was bepaald)	Leeftijd, geslacht, etniciteit, roken, depressie/angst, schizofrenie, dementie, diabetes, hypertensie, HVZ, chronische longziekten, obesitas, BMI, ses	SARS-CoV2 infectie 25OHD <75 nmol/L t.o.v. ≥75 nmol/L OR: 1,5 (95% BI: 1,13-1,98) Ziekenhuisopname voor COVID-19: OR: 1,95 (95% BI: 0,99-4,78)	Niet duidelijk wanneer vitamin D gemeten is ('previous measurement').

Afkortingen: BMI: body mass index, BI: confidence interval (betrouwbaarheidsinterval), GFR: glomerulaire filtratie snelheid, HbA1c: geglyceerd hemoglobine, HR: hazard ratio, HVZ: hart- en vaatziekten, IRR: incidence rate ratio, OR: odds ratio, OSCI: World Health Organisation Ordinal Scale for Clinical Improvement, SES: sociaal-economische status.

Voetnoten:

^a Alleen studies waarbij vitamine D-status waarden bekend zijn van een moment voorafgaand aan het optreden van COVID-19, en quasi-experimenteel onderzoek.

^b Alle studies werden door NICE gescoord als van erg lage kwaliteit (NB Hastie, Pell, Sattar 2020 was geen onderdeel van het NICE rapport, omdat het destijds nog niet peer-reviewed was).



2.2 Lopende interventieonderzoek naar vitamine D-suppletie en de preventie van COVID-19

In het register van klinische interventiestudies (www.clinicaltrials.gov) staat een aantal studies geregistreerd die specifiek opgezet zijn om te testen of vitamine D, vitamine D COVID-19 kan voorkómen.

Studies die momenteel worden uitgevoerd:

- **RAID-CoV-2, Engeland**

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04476680>

Dit dubbelblinde gerandomiseerde onderzoek wordt uitgevoerd bij 4.400 jongvolwassenen van 18 tot 30 jaar die nog niet eerder geïnfecteerd zijn geweest met het SARS-CoV-2-virus. Zij krijgen gedurende 24 weken dagelijks een vitamine D supplement van 1000 internationale eenheden (25 microgram; µg) of een placebosupplement. Primaire uitkomstmaat: asymptomatische seroconversie (zonder symptomen)

- **PROTECT, Canada**

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483635>

Dit triple geblindeerde gerandomiseerde onderzoek wordt uitgevoerd bij zorgmedewerkers van 18 tot en met 69 jaar die in een omgeving werken met een hoog risico op coronabesmetting. Zij zijn nog niet eerder besmet met het coronavirus.

Aan het begin van het onderzoek krijgen ze een hoge dosis vitamine D van 100.000 internationale eenheden (=2500 µg) en daarna wekelijks

20.000 internationale eenheden (=500 µg) gedurende 16 weken, of een placebo

Primaire uitkomstmaat: COVID-19 besmetting

- **‘Oral 25-hydroxyvitamin D3 and COVID-19’-studie, Iran**

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04386850>

Een dubbelblind gerandomiseerd multi-center onderzoek bij volwassenen van 18 tot 75 jaar die ofwel zorgmedewerkers/ ziekenhuispersoneel of directe familie van een COVID-19-patiënt, die negatief getest zijn.

Dosis: 25 µg, gedurende 2 maanden

Een tweede arm van dit onderzoek is gericht op de behandeling van COVID-19-patiënten met een acute luchtweginfectie.

Primaire uitkomstmaten: COVID-19 besmetting, ernst beloop, ziekenhuisopname, ziekteduur, overlijden, noodzaak beademing

- **COVID-19, Mexico**

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04535791>

Geblindeerd gerandomiseerd onderzoek

400 Zorgmedewerkers die COVID-19-patiënten verzorgen, die nog geen COVID-19 hebben gehad.

30 dagen dagelijks 4000 IU (=100 µg) of placebo

Primaire uitkomstmaten: besmetting met COVID-19, aantal ziekenhuisopnames vanwege COVID-19

- **CORONAVIT, Engeland**

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04579640>



Gerandomiseerd, gecontroleerde 'open label' onderzoek
6200 deelnemers, met een vitamine D status op baseline van
<75 nmol/l.

Interventie: Lage dosis: 20 microgram/d; Hoge dosis: 80 microgram/d.

Primaire uitkomstmaat: acute luchtweginfecties (any cause)

Secundaire uitkomstmaten gerelateerd aan COVID-19: aantal
COVID-19 besmettingen (o.b.v. seroconversie, een positieve
antigeentest, of 'waarschijnlijk COVID-19 gebaseerd op symptomen).

- **VIVID, VS**

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04536298>

2700 deelnemers

Interventie: 3x80 µg op dag 1 en 2, 80 µg van dag 3 tot dag 28

Primaire uitkomstmaat: ernst (ziekenhuisopname of overlijden) t.g.v.
COVID-19 (interventie start na diagnose). Secundaire (een van
meerdere) uitkomstmaat: voorkómen van besmetting van huisgenoten
van patiënten



03 niet COVID-19-gerelateerde acute luchtweginfecties

Tabel 2a Meta-analyse Jolliffe 2020¹⁶ gerandomiseerd interventieonderzoek vitamine D-suppletie en luchtweginfecties, bij gezonde mensen en mensen met onderliggende aandoeningen*

Populaties	Geïnccludeerde studies (personen) in meta-analyse	Resultaten Relatief risico o.b.v. proportie met ≥ 1 acute luchtweginfectie	I ² en p voor heterogeniteit	Toelichting
Alle studies	36 (n=44.009)	OR: 0,91 (95% BI: 0,84-0,99)	I ² :37.2%, p: 0,01	
Kinderen en volwassenen uit 18 landen uit 5 continenten				
Subgroepanalyses frequentie suppletie: dagelijks	18 (n=4.005)	OR: 0,75 (95% BI: 0,61-0,93)	I ² :52.5%, p: 0,005	
Subgroepanalyses dagelijkse dosis equivalent: 400-1000 IU (=10-25 $\mu\text{mol/L}$)	10 (n=2.305)	OR: 0,70 (95% BI: 0,55-0,89)	I ² :31.2%, p: 0,16	
Subgroepanalyses interventieduur: ≤ 12 mnd	29 (n=9.255)	OR: 0,82 (95% BI: 0,72-0,93)	I ² :38.1%, p: 0,02	
Subgroepanalyses leeftijd: 1-15,9 jaar	15 (n=11.871)	OR: 0,71 (95% BI: 0,57-0,90)	I ² :46.0%, p: 0,03	4 groepen: ≤ 1 jr, 1-15,9 jr, 16-65 jr, > 65 jr
Subgroepanalyses populaties niet beperkt tot astma of COPD	30 (n=26.635)	OR: 0,91 (95% BI: 0,94-0,99)	I ² :35.0%, p: 0,03	Er waren 4 RCT's met alleen astmapatiënten: RR: 0,73 (95% BI: 0,36-1,49) Er waren 2 RCT's met alleen COPD-patiënten: RR: 1,01 (95% BI: 0,68-1,51)
Subgroepanalyses extra verkennende analyse Dagelijkse dosis van 400-1000 IU, ≤ 12 mnd	8 (n=1.232)	OR: 0,58 (95% BI: 0,45-0,75)	I ² :0%, p: 0,67	

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, OR: odds ratio, RR: relatief risico.

Voetnoten:

^a Subgroepanalyses met een statistisch significant effect.



Tabel 2b Meta-analyse Martineau 2017¹⁷ IPD gerandomiseerd interventieonderzoek vitamine D-suppletie en luchtweginfecties, bij gezonde mensen en mensen met onderliggende aandoeningen^{ab}

Populaties	Geïnccludeerde studies (personen) in meta-analyse	Resultaten Relatief risico o.b.v. proportie met ≥ 1 acute luchtweginfectie	I ² en p voor interactie	Toelichting
Alle studies ^a Kinderen en volwassenen uit 14 landen en 4 continenten (0-95 jaar)	25 (n=11.321)	OR: 0,88; 95% BI: 0,81-0,96		Analyse o.b.v. IRR (25 studies; n=10.703) IRR: 0.96 (95% BI: 0.92-0.997) Analyse o.b.v. <i>time to first event</i> (18 studies; n=9.108) HR: 0.95 (95% BI: 0.89-1.01)
Subgroepanalyse Baseline 25OHD: <25 nmol/L	14 (n=538)	OR: 0,58 (95% BI: 0,40-0,82)	p interactie 25OHD: 0,01	Analyse o.b.v. IRR (14 studies; n=509) IRR: 0.78 (95% BI: 0.66-0.93) Analyse o.b.v. <i>time to first event</i> (10 studies; n=229) HR: 0.92 (95% BI: 0.66-1.28)
Subgroepanalyse baseline 25OHD: ≥ 75 nmol/L	16 (n=733)	OR: 0,68 (95% BI: 0,46-0,99)		
Subgroepanalyse geen bolus dosis	15 (n=5.133)	OR: 0,81 (95% BI: 0,72-0,91)	p interactie wel/geen bolus: 0,05	Analyse o.b.v. IRR (15 studies; n=5.133) IRR: 0.93 (95% BI: 0.88-0.98) Analyse o.b.v. <i>time to first event</i> (10 studies; 4.313) HR: 0.91 (95% BI: 0.84-0.99)
Subgroepanalyse dagelijkse dosis equivalent: <20 μ g	5 (n=2.756)	OR: 0,80 (95% BI: 0,68-0,94)	p interactie dosis: 0,12	
Subgroepanalyse leeftijd: 1-15,9 jaar	8 (n=1.079)	OR: 0,60 (95% BI: 0,46-0,77)	p interactie 4 leeftijdsgroepen: 0,61	4 groepen: ≤ 1 jr, 1-15,9 jr, 16-65 jr, >65 jr
Subgroepanalyse BMI: <25 kg/m ²	19 (n=4.017)	OR: 0,85 (95% BI: 0,74-0,97)	p interactie BMI: 0,29	
Subgroepanalyse personen zonder astma	11 (n=2.109)	OR: 0,82 (95% BI: 0,68-0,99)	p interactie astma: 0,48	
Subgroepanalyse baseline 25OHD: <25 nmol/L én dagelijks of wekelijks supplement	6 (n=234)	OR: 0,30 (95% BI: 0,17-0,53)	p interactie 25OHD: <0,001	
Subgroepanalyse baseline 25OHD: ≥ 25 nmol/L én dagelijks of wekelijks supplement	11 (n=1.603)	OR: 0,75 (95% BI: 0,60-0,95)	-	
Subgroepanalyse leeftijd 1-15,9 jaar én dagelijks of wekelijks supplement	7 (n=886)	OR: 0,59 (95% BI: 0,45-0,79)	p interactie 4 leeftijdsgroepen: 0,37	
Subgroepanalyse leeftijd 16-65 jaar én dagelijks of wekelijks supplement	9 (n=1657)	OR: 0,79 (95% BI: 0,63-0,99)	-	

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, HR: hazard ratio, IPD: individual participant data, IRR: incident rate ratio, OR: odds ratio, 25OHD: 25-hydroxy vitamine D (calcidiol), RR: relatief risico.

Voetnoten:

^a Analyse gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en interventieduur.

^b Subgroepanalyses met een statistisch significant effect.



Tabel 2c Meta-analyses gerandomiseerd interventieonderzoek vitamine D-suppletie en luchtweginfecties, alleen bij gezonde mensen

Studie	Populaties	Geïnccludeerde studies (personen) in meta-analyse	Resultaten	I ² en p voor heterogeniteit	Toelichting
Wang 2020 ¹⁸	Gezonde volwassenen uit 7 landen (18-65 jaar)	8 (n=2.204)	Incidentie verkoudheid: RR: 0,95 (95% BI: 0,90-1,01)	I ² : 13%, p: 0,33	Uitkomstmaten o.b.v. zelfrapportage in 6 van de 8 studies
Wang 2020 ¹⁸	Gezonde volwassenen uit 7 landen (18-65 jaar)	5 (n=1.022)	Duur verkoudheid = 1022 Verschil tussen de groepen: -0,14 dagen; (95% BI: -0,48 tot 0,20)	I ² : 0%, p: 0,65	
Wang 2020 ¹⁸	Gezonde volwassenen uit 7 landen (18-65 jaar)	5 (n=1.022)	Ernst verkoudheid Geen verschillen gevonden in de 5 afzonderlijke studies (geen MA)		
Vuichard 2016 ¹⁹	Gezonde kinderen en volwassenen uit 10 landen (0-84 jaar)	14 (n=6.985)	Acute luchtweginfecties: RR: 0,94 (95% BI: 0,88-1,00)	I ² : 57%, p: 0,005	Bevat ook 3 publicaties die bij de andere MA's zijn geëxcludeerd (bijv. geen controlegroep, ²⁰ of resultaten (nog) niet peer-reviewed ^{21,22})
Vuichard 2016 ¹⁹	Subgroepanalyse infecties bevestigd op basis van laboratoriumonderzoek	4 (n=1.392)	Acute luchtweginfecties: RR: 0,94 (95% BI: 0,88-1,00)	I ² : 57%, p: 0,03	
Mao 2013 ²³	Gezonde kinderen en volwassenen	7 (n=4,827)	Luchtweginfecties RR: 0,98 (95% BI: 0,93-1,03)	I ² : 35%, p: 0,161	Dosis, studieduur en leeftijd hadden geen effect op de conclusies. Het weglaten van individuele studies veranderde de conclusies niet.

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval, MA: meta-analyse, RR: relatief risico.



literatuur

- ¹ 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.
- ² 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>.
- ³ 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.
- ⁴ 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.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.
- ⁸ 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.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.



- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Hastie CE, Pell JP, Sattar N. *Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank*. Eur J Nutr 2021; 60(1): 545-8.
- ¹⁶ 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: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.14.20152728v3>
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ de Gruijl FR, Pavel S. *The effects of a mid-winter 8-week course of sub-sunburn sunbed exposures on tanning, vitamin D status and colds*. Photochem Photobiol Sci 2012; 11(12): 1848-54.
- ²¹ Aloia JF, Li-Ng M. *Re: epidemic influenza and vitamin D*. Epidemiol Infect 2007; 135(7): 1095-6; author reply 7-8.
- ²² Tran B, Armstrong BK, Ebeling PR, English DR, Kimlin MG, van der Pols JC, et al. *Effect of vitamin D supplementation on antibiotic use: a randomized controlled trial*. Am J Clin Nutr 2014; 99(1): 156-61.
- ²³ 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.



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.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Studies over relatie vitamine D-suppletie en preventie COVID-19 en andere acute luchtweginfecties

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

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

Auteursrecht voorbehouden

