

# Voorkomt men acute luchtweginfecties met vitamine D-supplementen?

## Referentie

Martineau AR, Joliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583

## Duiding

Gert Lackeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

## Klinische vraag

Wat is het effect van vitamine D-supplementen versus placebo bij ambulante patiënten van alle leeftijden om acute luchtweginfecties te voorkomen?

## Achtergrond

In observationele studies ziet men een verband tussen een laag serumgehalte van 25-hydroxyvitamine D en vatbaarheid voor acute luchtweginfecties (1,2). Volgens fundamenteel onderzoek speelt vitamine D een rol in verschillende immuunreacties (3). Op basis van deze gegevens onderzochten verschillende gerandomiseerde gecontroleerde studies of vitamine D-supplementen het risico op acute luchtweginfecties doen afnemen. Na pooling van hun resultaten in 5 verschillende meta-analyses (4-8) kon men tweemaal een statistisch significante relatieve risicoreductie in het aantal luchtweginfecties aantonen (4,5).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse met individuele patiëntgegevens

### Geraadpleegde bronnen

- Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science, ClinicalTrials.gov, International Standard Randomized Controlled Trials Number register, tot 31 december 2015
- reviews en referentielijsten van gepubliceerde studies
- aan medewerkers werd gevraagd of ze nog bijkomende studies kenden
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- 25 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies van gelijk welke duur, die het effect van orale vitamine D<sub>3</sub> (colecalfiferol)-supplementen prospectief onderzochten op de incidentie van acute luchtweginfecties als vooraf vastgelegde uitkomstmaat; de studieduur varieerde van 7 weken tot anderhalf jaar
- exclusie van opvolgstudies van primaire gerandomiseerde studies.

### Bestudeerde populatie

- 11 321 patiënten van 0 tot 95 jaar; zowel mannen als vrouwen; afkomstig uit 14 landen in 4 continenten
- met uiteenlopende basiskarakteristieken: schoolkinderen, kleuters, militairen, patiënten met verhoogde gevoeligheid voor luchtweginfecties, kinderen met herhaaldelijk optredende otitis media, hogeschoolstudenten, zwangere vrouwen, COPD- en astmapatiënten (bij deze laatste zowel volwassenen als kinderen), zelfstandig wonende geriatrische patiënten en hun mantelzorgers, geïnstitutionaliseerde geriatrische patiënten, adolescente zwemmers met

vitamine D-tekort, gezonde volwassenen; de gemiddelde vitamine D-serumconcentratie varieerde van 18,9 tot 88,9 nmol/l.

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: incidentie van acute luchtweginfecties
- secundaire uitkomstmaten: incidentie van acute bovenste luchtweginfecties, onderste luchtweginfecties, spoedgevallenbezoek en/of hospitalisatie omwille van acute luchtweginfectie, gebruik van antibiotica voor de behandeling van acute luchtweginfectie, werkverlet of schoolverzuim omwille van acute luchtweginfectie, incidentie en aard van ernstige ongewenste effecten, incidentie van potentieel ernstige reacties op vitamine D-gebruik (zoals hypercalcemie en nierstenen), globale mortaliteit en mortaliteit door acute luchtweginfectie
- subgroepanalyses volgens serumgehalte van 25-hydroxyvitamine D (<25 versus  $\geq$ 25 nmol/l), dosis (<800 IU, 800-1 999 IU,  $\geq$ 2 000 IU per dag) en doseringsregime (dagelijks of wekelijks, zonder of met minstens één bolusdosis van minstens 30 000 IU) van vitamine D-supplement, leeftijd ( $\leq$ 1 jaar, 1-15,9 jaar, 16-65 jaar, >65 jaar), BMI (<25 versus  $\geq$ 25), aan-versus afwezigheid van astma, chronische bronchitis, griepvaccinatie
- meta-analyse volgens random effects model met correctie voor leeftijd, geslacht en studieduur
- sensitiviteitsanalyse met uitsluiting van studies waarin acute luchtweginfecties een secundaire uitkomstmaat waren en waarin het risico op bias onduidelijk was.

### **Resultaten**

- voor 10 933 patiënten waren gegevens over minstens 1 acute luchtweginfectie bekend
- met vitamine D-suppletie zag men een statistisch significante daling van het percentage patiënten met minstens 1 acute luchtweginfectie (OR 0,88 met 95% BI van 0,81 tot 0,96 en NNT=33 met 95% BI van 20 tot 101; N=25 studies;  $p < 0,001$  voor statistische heterogeniteit); de daling was enkel statistisch significant wanneer de serumconcentratie 25-hydroxyvitamine D lager was dan 25 nmol/l (N=14 studies) en wanneer vitamine D niet in bolus maar wel in een dagelijkse (N=12 studies) of wekelijkse (N=3 studies) dosis gegeven werd
- geen statistisch significant effect van vitamine D op het percentage patiënten met minstens 1 acute bovenste luchtweginfectie, onderste luchtweginfectie, spoedgevallenbezoek en/of hospitalisatie voor acute luchtweginfectie, gebruik van antibiotica voor de behandeling van acute luchtweginfectie, werkverlet of schoolverzuim wegens acute luchtweginfectie, incidentie en aard van ernstige ongewenste effecten
- geen statistisch significante toename van incidentie van potentieel ernstige reacties op vitamine D-gebruik, globale mortaliteit en mortaliteit door acute luchtweginfectie met vitamine D.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat vitamine D-suppletie op een veilige manier beschermt tegen acute luchtweginfecties. Patiënten met ernstige vitamine D-deficiënte en patiënten die een dagelijkse of wekelijkse dosis zonder bolusdosis krijgen, hebben het meeste voordeel.

### **Financiering van de studie**

De studie werd bekostigd met een onderzoekskrediet vanwege de National Institute for Health Research.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Geen enkele van de auteurs heeft enige belangenvermenging.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze systematische review en meta-analyse met individuele patiëntgegevens werd geregistreerd in PROSPERO, het internationaal prospectief register van systematische reviews. De zoektocht naar literatuur en de selectie van artikels gebeurde door 3 onderzoekers. Twee onderzoekers evalueerden de methodologische kwaliteit met behulp van de Cochrane Collaboration risk of bias tool (9). Op 2 studies na hadden alle studies een laag risico op bias. Bij 2 studies was het risico op bias onzeker door een grote studie-uitval. Voor alle studies samen was de uitval echter beperkt (slechts 3,4%). Studies die de serumconcentratie 25-hydroxyvitamine D bepaalden, gebruikten een gevalideerde test. Dat is belangrijk want reeds eerder maakte Minerva melding van grote variabiliteit in serumwaarden tussen verschillende testen (10,11).

Op een systematische manier verzamelde men van alle studies de geanonimiseerde individuele patiëntgegevens. Drie reviewers controleerden de betrouwbaarheid van deze gegevens en bij een vermoeden van onjuiste of ontbrekende gegevens werden de onderzoekers van de geïncludeerde studie opnieuw gecontacteerd. Voor slechts 3 studies waren er minimale verschillen tussen individuele patiëntgegevens en gepubliceerde gegevens. De meta-analyse van de verzamelde gegevens gebeurde op een correcte manier (9,12). Zo werd er gecorrigeerd voor clustering van patiënten in de verschillende studies.

De subgroepanalyses waren vooraf beschreven in het protocol. Een steekproefgrootteberekening is niet gebeurd en voor sommige subgroepen vrezden de onderzoekers voor een tekort aan power.

### Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont aan dat vitamine D-supplementen het relatieve risico op een acute luchtweginfectie statistisch significant doen dalen met ongeveer 20% versus placebo. Deze daling is kleiner dan in vroegere meta-analyses met een statistisch significant resultaat (4,5). In absolute cijfers komt deze daling overeen met een NNT van 33 (95% BI van 20 tot 101). Maar, net zoals in vroegere meta-analyses (4-8) gaat het resultaat gepaard met een hoge statistische heterogeniteit. Dankzij de individuele patiëntgegevens kunnen de onderzoekers van deze systematische review op een betrouwbare manier achterhalen welke factoren het resultaat beïnvloeden (12). Uit hun subgroepanalyse blijken de serumconcentratie van 25-hydroxyvitamine D en het doseringsregime twee onafhankelijke variabelen te zijn die het effect van vitamine D bepalen. Na stratificatie voor doseringsregime (wel of geen bolus) kon men vaststellen dat bij een dagelijks of wekelijks doseringsregime zowel bij personen met een serumgehalte 25-hydroxyvitamine D lager als hoger dan 25 nmol/l het risico op een acute luchtweginfectie verlaagd was (respectievelijk OR 0,30 met 95% BI van 0,17 tot 0,53 en OR 0,75 met 95% BI van 0,60 tot 0,95). Het effect was wel statistisch significant groter in de groep met een laag serumgehalte 25-hydroxyvitamine D ( $p=0,006$ ). De andere onderzochte variabelen (dosering, leeftijd, BMI, astma, COPD, griepvaccinatie) hadden geen invloed op het resultaat. Wel opmerkelijk is dat men zelfs bij patiënten met een serumgehalte 25-hydroxyvitamine D lager dan 25 nmol/l geen voordeel van bolusdoses kon vaststellen. Voor sommige secundaire uitkomstmaten en voor sommige subgroepanalyses was de power vermoedelijk wel te klein.

Met vitamine D was er geen toename van ernstige ongewenste effecten. Door de asymmetrie van de funnel plot wijzen de auteurs erop dat kleinere studies met een belangrijke toename van ernstige ongewenste effecten misschien over het hoofd gezien zijn. Vraag is echter welke invloed dit zou kunnen hebben op het huidige staal van ongeveer 11 000 personen.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens toont aan dat vitamine D-supplementen acute luchtweginfecties kunnen voorkomen. Patiënten met ernstige vitamine D-deficiëntie en patiënten die een dagelijkse of wekelijkse dosis krijgen zonder bolusdosis, blijken het

grootste voordeel te hebben. Over de grootte van het effect in andere subgroepen kunnen we op basis van deze studie geen uitspraken doen.

## Voor de praktijk

Het gebruik van vitamine D ter preventie van luchtweginfecties komt niet aan bod in de huidige richtlijnen over luchtweginfecties (14). Op basis van de bevindingen van deze meta-analyse zou het nuttig kunnen zijn om vitamine D-supplementen in een dagelijks of wekelijks doseringsregime toe te dienen aan personen met een serumgehalte 25-hydroxyvitamine D minder dan 25 nmol/l. Deze vaststelling opent opnieuw de discussie in verband met het belang van vitamine D-screening (10,11,15).

### Referenties

1. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129-40. DOI: 10.1017/S0950268806007175
2. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:321-9. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2012.11.017
3. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:337-45. DOI: 10.1038/nrendo.2010.226
4. 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:e65835. DOI: 10.1371/journal.pone.0065835
5. 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;3:300-3. DOI: 10.4103/0976-500X.103685
6. 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;45:696-702. DOI: 10.3109/00365548.2013.803293
7. Xiao L, Xing C, Yang Z, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2015;114:1026-34. DOI: 10.1017/S000711451500207X
8. Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, et al. 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:e0162996. DOI: 10.1371/journal.pone.0162996
9. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. DOI:10.1136/bmj.d5928
10. La Rédaction Minerva. Vitamine D bepaling: andere resultaten naargelang de gebruikte test? *Minerva bondig* 28/01/2013.
11. Barake M, Daher RT, Salti I, et al. 25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:835-43. DOI: 10.1210/jc.2011-2584
12. Chevalier P. Meta-analyse op basis van individuele gegevens: voordelen en beperkingen. *Minerva* 2010;9(8):96.
13. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010;340:c221. DOI: 10.1136/bmj.c221
14. Art B, Coenen S, De Meyere M. Acute luchtweginfecties bij volwassenen. *BAPCOC* 2013.
15. Avonts M, Cloetens H, Leyns C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen. Deel 1 & 2. *Domus Medica* 2011.