



Vitamine D nuttig om COPD-exacerbaties te voorkomen?

Referentie

Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019;74:337-45. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212092

Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

Virussen en bacteriën veroorzaken een inflammatie van de luchtwegen (1). Experimenteel onderzoek toonde aan dat vitamine D-metabolieten deze inflammatoire respons kunnen afzwakken (2,3). In Minerva bespraken we reeds een systematische review en meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens die aantoonde dat vitamine D-supplementen acute luchtweginfecties kunnen voorkomen (4,5). Patiënten met ernstige vitamine D-deficiëntie en patiënten die een dagelijkse of wekelijkse dosis kregen, bleken het grootste voordeel te hebben (4,5).

Een recentere systematische review en meta-analyse met individuele patiëntgegevens uit drie gerandomiseerde gecontroleerde studies onderzocht het effect van de toediening van vitamine D als enige extra nutriënt versus placebo bij 469 COPD-patiënten (6). Twee onderzoekers zochten tot 5 oktober 2017 naar bruikbare RCT's in PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) en Web of Science. De data-extractie gebeurde door drie onderzoekers en de beoordeling van de methodologische kwaliteit met de Cochrane Collaboration risk of bias tool werd door twee onafhankelijke auteurs uitgevoerd. De drie studies in de meta-analyse hadden voor alle domeinen een laag risico van bias.

De incidentie van matige tot ernstige opstoten van COPD (primaire uitkomstmaat) was niet verschillend tussen patiënten die wel versus patiënten die geen vitamine D-supplementen kregen. Bij patiënten met een 25-hydroxyvitamine D-serumspiegel <25 nmol/l bij aanvang ($n=87$) zag men met vitamine D-suppletie wel een daling van de incidentie van matige tot ernstige COPD-opstoten. De **incidence rate ratio (IRR)** bedroeg 0,55 (95% BI van 0,36 tot 0,84; $p=0,006$) na correctie voor leeftijd, geslacht en GOLD-stadium. Vitamine D-suppletie had geen invloed op de incidentie van matige tot ernstige COPD-opstoten bij patiënten met een 25-hydroxyvitamine D-serumspiegel ≥ 25 nmol/l bij aanvang ($n=382$). Deze bevinding komt overeen met twee eerder uitgevoerde meta-analyses die het nut van vitamine D onderzochten ter preventie van exacerbaties van astma (7) en van acute luchtweginfecties (4,5). De auteurs raden daarom aan om bij COPD-patiënten systematisch de 25-hydroxyvitamine D-serumspiegel te bepalen en bij een spiegel lager dan 25 nmol/l vitamine D-supplementen toe te voegen. Ze wijzen in dit verband op de hoge prevalentie van vitamine D-tekort bij COPD-patiënten. Dat laatste strookt echter niet met de hier onderzochte studiepopulatie: amper 87 patiënten op een totaal van 469 had een serumspiegel lager dan 25 nmol/l (19%). Deze lage prevalentie van vitamine D-tekort is misschien ook de reden waarom in sommige observationele studies geen verband tussen vitamine D-deficiëntie en toegenomen risico van exacerbaties werd gezien (8).

Het GOLD-stadium, gebruik van inhalatiecorticosteroïden, dosisschema van vitamine D (dagelijks of in bolus), BMI en genotype hadden geen invloed op de resultaten. Ook wat betreft de secundaire uitkomstmaten (percentage patiënten met minstens één matige tot ernstige COPD-opstoot of met minstens één ernstige COPD-opstoot, tijd tot de eerste matige tot ernstige COPD-opstoot) zag men geen verschillen tussen vitamine D en placebo. Tussen beide onderzoeksgroepen was er verder geen verschil in ernstige ongewenste effecten en hypercalciëmie.

Behalve de drie RCT's die opgenomen zijn in de meta-analyse leverde de literatuurzoektocht nog een extra studie op met positief effect van vitamine D in de preventie van ernstige tot zeer ernstige COPD-exacerbaties (9). Deze studie was echter klein, had belangrijke methodologische tekortkomingen en miste de noodzakelijke individuele patiëntgegevens voor inclusie in de meta-analyse. De resultaten van een recente studie waarin vitamine D preventief werd toegediend aan 240 COPD-patiënten zijn tot heden nog niet bekend (10). Het toevoegen van de individuele patiëntgegevens van deze studie aan de huidige meta-analyse zal de power van sommige interessante subgroepanalyses mogelijk versterken.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de huidige richtlijnen heeft systematische toediening van vitamine D geen plaats bij patiënten met COPD (11,12). De GOLD-richtlijn baseert zich wel op de hier besproken systematische review en meta-analyse om vitamine D-suppletie aan te bevelen bij COPD-patiënten met een lage 25-hydroxyvitamine D-serumspiegel.

Besluit

Uit deze systematische review en meta-analyse van drie methodologisch correct uitgevoerde RCT's bij patiënten met COPD kunnen we besluiten dat het systematisch toedienen van vitamine D het aantal matige tot ernstige exacerbaties niet deed afnemen ten opzichte van placebo. In een kleine subgroep van patiënten met een 25-hydroxyvitamine D-serumspiegel <25 nmol/l zag men wel een statistisch significante daling van de incidentie van matige tot ernstige COPD-opstoten versus placebo. Verder correct uitgevoerd gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met stratificatie voor een 25-hydroxyvitamine D-serumspiegel <25 nmol/l bij aanvang van de studie is nodig om deze bevinding te bevestigen.

Referenties

1. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370:786-96. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61382-8
2. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015;7:4240-70. DOI: 10.3390/nu7064240
3. Greiller CL, Suri R, Jolliffe DA, et al. Vitamin D attenuates rhinovirus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and platelet-activating factor receptor (PaFr) in respiratory epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019;187:152-9. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.11.013
4. Laekeman G. Voorkomt men acute luchtweginfecties met vitamine D-supplementen? *Minerva* 2017;16(6):154-7.
5. Martineau AR, Jolliffe 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
6. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019;74:337-45. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212092
7. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017;5:881-90. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30306-5
8. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Connett JE; COPD clinical research network. Vitamin D levels and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:286-90. DOI: 10.1164/rccm.201109-1644OC
9. Zendedel A, Gholami M, Anbari K, et al. Effects of vitamin D intake on FEV1 and COPD exacerbation: a randomized clinical trial study. *Glob J Health Sci* 2015;7:243-8. DOI: 10.5539/gjhs.v7n4p243
10. Rafiq R, Aleva FE, Schrupf JA, et al. Prevention of exacerbations in patients with COPD and vitamin D deficiency through vitamin D supplementation (PRECOVID): a study protocol. *BMC Pulm Med* 2015;15:106. DOI: 10.1186/s12890-015-0101-4
11. Aanpak van acute exacerbaties van COPD. Ebpracticenet. BAPCOC 1/10/2008. Laatste contextnazicht: 6/02/2020.
12. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - 2020 report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease November 2019 (p.53).