Kan het toevoegen van vitamine D acute luchtweginfecties voorkomen bij de gezonde bevolking?

Een systemische review en meta-analyse die de effecten van vitamine D-suppletie vergelijkt met placebo op de incidentie van acute luchtweginfecties.

Jia Yuh Wong, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. Peter Decat, Universiteit Gent

Co-promotoren: Dr. Tom Poelman, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Academiejaar: 2023 – 2024

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u zich tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Inhoudstabel

Inhoudstabel **3**

Lijst van gebruikte afkortingen **4**

Abstract **5**

1. Inleiding **6**

2. Methodologie **8**

2.1 Onderzoeksvraag *8*

2.2 Zoekmethode *8*

2.3 Studieselectie *9*

2.4 Dataverwerking en data-analyse *9*

3. Resultaten **11**

3.1 Studie selectie *11*

3.2 Kenmerken van de studies *12*

3.3 Synthese van de resultaten *16*

3.3.1 Gecombineerde analyse 16

3.3.2 Subgroep Analyse 17

3.4 Conclusie van de resultaten *22*

4. Discussie **23**

4.1 Overzicht van de resultaten *23*

4.2 Vergelijking met bestaande studies *23*

4.3 Sterktes en Zwaktes *24*

4.4 Implicaties voor de praktijk, beleid en toekomstig onderzoek *25*

5. Conclusie **27**

Bronnenlijst **28**

Lijst van gebruikte afkortingen

A

ALI:	Acute luchtweginfecties

C

CI:	Betrouwbaarheidsinterval
COPD:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease

M

MeSH:	Medical Subject Headings

O

OR:	Odds ratio

P

PRISMA:	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

R

RCT:	Randomised controlled trial

S

SD:	Standaarddeviatie

V

VDR:	Vitamine D receptor

Abstract

Context: Acute luchtweginfecties (ALI) zijn veelvoorkomende aandoeningen in de huisartsgeneeskunde, met een grote belasting op de gezondheidszorg en een hoge morbiditeit en mortaliteit. Vitamine D, bekend om zijn rol in calciumbalans en botgezondheid, heeft ook immunomodulerende eigenschappen. Deze systematische review evalueert de effectiviteit van vitamine D-suppletie bij het voorkomen van ALI bij gezonde populaties.

Onderzoeksvraag: Deze meta-analyse onderzoekt of vitamine D-suppletie de incidentie van ALI bij gezonde personen kan verminderen. Secundaire doelstellingen zijn het beoordelen van verschillen in effectiviteit op basis van initiële vitamine D-gehaltes, leeftijd, frequentie van toediening en dosering.

Methoden: Een systematische rapid review werd uitgevoerd, gericht op RCT's gepubliceerd in de afgelopen vijf jaar. De PubMed-database werd doorzocht met MeSH-terminologie en sleutelwoorden gerelateerd aan vitamine D-suppletie en luchtweginfecties. De PRISMA 2020-richtlijnen werden gevolgd, met inclusie- en exclusiecriteria voor gezonde patiënten, gedocumenteerde dosissen vitamine D en duidelijke ALI-uitkomsten. Gegevens werden geëxtraheerd en geanalyseerd met Review Manager (RevMan).

Resultaten: Van de 466 aanvankelijk geïdentificeerde artikels werden 8 RCT's met 71.007 deelnemers opgenomen in de analyse. De studies varieerden in demografie, startniveaus van vitamine D, dosering en toedieningsfrequentie. De meta-analyse toonde geen statistisch significant effect van vitamine D-suppletie op de incidentie van ALI in vergelijking met placebo (OR 1,00, 95% CI 0,94-1,08). Subgroepanalyses gaven ook geen significante voordelen aan voor leeftijdsgroepen, toedieningsfrequenties en doseringen, hoewel er een lichte niet-significante trend naar een beschermend effect was in bepaalde subgroepen.

Conclusie: Vitamine D-suppletie vermindert de incidentie van acute luchtweginfecties in gezonde populaties niet significant. Verdere studies zijn nodig om mogelijke voordelen in specifieke subpopulaties te onderzoeken en de immunomodulerende mechanismen van vitamine D te begrijpen. Voorlopig blijven andere preventieve maatregelen zoals vaccinaties, hygiëne en sociale distantiëring effectiever.

Trefwoorden: Vitamine D, acute luchtweginfecties, suppletie, preventie, systematische review, meta-analyse.

1. Inleiding

In de huisartsenpraktijk ziet men regelmatig patiënten met een tekort aan vitamine D. Bij individuen met een vitamine D gehalte van 21-29 ng/mL is er sprake van een insufficiëntie; vanaf < 20 ng/mL wordt dit beschouwd als een deficiëntië (1). Dit is echter een globaal probleem. Wereldwijd heeft 47,9% van de mensen een vitamine D gehalte van minder dan 20 ng/mL (2). De aandacht voor vitamine D als immunomodulator schoot tijdens de COVID-19 pandemie de hoogte in. Zo toonden studies aan dat een verminderd vitamine D gehalte samen zou gaan met een verhoogd risico op COVID-19, alsook de ernst hiervan (3–5). Dit heeft ertoe geleid om met deze masterproef het verband tussen vitamine D en de preventie van luchtweginfecties te onderzoeken.

Acute luchtweginfecties (ALI) zijn frequent voorkomende aandoeningen die verschillende delen van de luchtwegen aantasten. Deze infecties worden veroorzaakt door zowel bacteriën als virussen en worden gekenmerkt door symptomen zoals hoest, koorts en kortademigheid (6). ALI vormen wereldwijd een probleem door hun aanzienlijke mortaliteit en morbiditeit alsook hun belasting op de gezondheidszorg. Zo behoren aandoeningen zoals pneumonie en griep globaal tot de belangrijkste doodsoorzaken bij kinderen (7). In 2015 was longonsteking alleen verantwoordelijk voor 16% van alle stergevallen bij kinderen jonger dan vijf jaar (7).

Niet alleen zijn deze infecties dodelijk, ook hebben zij een significante impact op de kwaliteit van leven (7). Dit wordt vooral gezien bij kwetsbare bevolkingsgroepen zoals ouderen en mensen met chronische aandoeningen zoals COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) (8). Het is belangrijk om manieren te vinden die ALI kunnen voorkomen, wegens de grote impact van deze infecties op de gezondheid (7).

Vitamine D is een vetoplosbare vitamine die het meest gekend is voor zijn rol in het calciummetabolisme en botdensiteit (9). Naast deze functie heeft vitamine D ook immunomodulerende eigenschappen. De actieve vorm van vitamine D, bekend als 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol), verbindt zich met de vitamine D-receptor (VDR) die aanwezig is op verschillende immuuncellen zoals B-cellen, T-cellen en macrofagen. Via deze weg wordt zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem beïnvloed en gestimuleerd (9). Vitamine D versterkt bovendien de antimicrobiële functie van de monocyten en macrofagen en remt de synthese van onstekingsbevorderende cytokinen terwijl het de

productie van onstekingsremmende cytokinen verhoogt, waardoor de immuniteitsreactie een verminderde ontsteking vertoont (9).

Een tekort aan vitamine D zou de vatbaarheid voor infecties kunnen verhogen. Zo wordt er een hogere prevalentie van vitamine D-tekorten gezien bij patiënten met chronische aandoeningen zoals diabetes, astma en auto-immuunziekten (10). Deze aandoeningen zijn ook vaker gelinkt aan een verminderde immuniteitsfunctie (10).

Door zijn immunomodulerend effect wordt suppletie gezien als een mogelijke aanpak om ALI te voorkomen en zijn ziekteproces te beïnvloeden. Zowel randomised controlled trials (RCT's) alsook observationele studies hebben de effectiviteit van vitamine D-supplementatie in het verminderen van de incidentie alsook de ernst van deze infecties onderzocht. Desondanks zijn de bevindingen uiteenlopend, waarbij sommige studies een duidelijk beschermend effect van vitamine D-suppletie aantonen, terwijl andere slechts beperkte of verwaarloosbare effecten laten zien (9). Deze uiteenlopende resultaten zorgen ervoor dat verder onderzoek nodig is ter evaluatie van de rol van vitamine D bij het voorkomen van ALI.

Het doel van deze systematische review is de effectiviteit van vitamine D-suppletie in de preventie van ALI bij de gezonde populatie te onderzoeken en hierop mogelijks in de dagelijkse huisartsenpraktijk de adviezen aan te passen. Om dit te evalueren, wordt in dit onderzoek een antwoord gezocht op de onderstaande vragen.

1. Zorgt vitamine D-suppletie voor daling van de incidentie van ALI?

2. Is er een verschil in effectiviteit op basis van de startwaarde van het vitamine D gehalte in het bloed?

3. Is er een verschil in de effectiviteit van vitamine D-supplementen tussen jongeren en ouderen?

4. Is frequentere inname van vitamine D effectiever?

5. Heeft dosage van vitamine D invloed op de effectiviteit van vitamine D in de preventie van ALI?

2. Methodologie

In deze masterproef werd er geopteerd voor een rapid systematische review. Dit houdt in dat, in tegenstelling tot bij een gangbare systematische review, dit literatuuronderzoek beperkt wordt tot studies van de laatste vijf jaar alsook tot één database (PubMed). Om dit op een gestructureerde manier uit te voeren, werd gekozen om de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) protocol te volgen via de PRISMA 2020 checklist (11).

2.1 Onderzoeksvraag

De PICOS-criteria (Tabel 1) werd gebruikt voor het operationaliseren van de onderzoeksvraag: Kan het toevoegen van vitamine D acute luchtweginfecties voorkomen bij de gezonde bevolking?

Population	Gezonde patiënten zonder onderliggende co-morbiditeiten
Intervention	Vitamine D supplement
Comparison	Placebo
Outcome	Incidentie van ALI
Setting	RCT's

Tabel 1: PICOS-criteria voor het operationaliseren van de onderzoeksvraag.

2.2 Zoekmethode

PubMed werd geconsulteerd voor het vinden van relevante RCT's. Hiervoor werd een combinatie van Medical Subject Headings (MeSH) en zoektermen gebruikt gerelateerd aan vitamine D suppletie, respiratoire infecties en gezonde patiënten zonder co-morbiditeiten. Artikels werden gezocht met behulp van de volgende kernwoorden: "vitamin D", "respiratory infection", "acute", "supplementation", "prevention", "upper tract respiratory infection", "lower tract respiratory infection" en "healthy patients". Booleaanse operatoren (AND,OR) werden gecombineerd met bovenstaande trefwoorden om de zoekresultaten te verfijnen.

Inclusiecriteria

- Gezonde patiënten zonder co-morbiditeiten
- Dosis van het vitamine D supplement moet vermeld zijn

- Studies die de incidentie van ALI als primaire of secundaire outcome bestudeerd hebben
- Studies van de laatste vijf jaar (2019-2024)
- Studies waar de PDF beschikbaar is in het Engels of Nederlands

Exclusiecriteria

- Patiënten met co-morbiditeiten
- Geen vermelde dosis van vitamine D supplement
- Gebrek aan duidelijke uitkomsten gerelateerd aan ALI
- Studies die niet in het Engels of Nederlands beschikbaar zijn
- Studies die geen RCT's zijn
- Studies die vitamine D vergelijken met andere vitamines
- Studies waarvan de standaarddeviatie (SD) of het betrouwbaarheidsinterval 95% niet werden gerapporteerd

2.3 Studieselectie

Volgens protocol is het aangeraden om de studieselectie door twee onafhankelijke beoordelaars te laten gebeuren. In het kader van deze masterproef was dit echter niet mogelijk. Slechts één persoon, de auteur, heeft de verschillende studies beoordeeld.

De studies werden geselecteerd in twee fases. In een eerste fase werden ze geselecteerd op basis van titels en abstracts, en in de tweede fase werden de studies volledig gelezen om zo tot een finale selectie te komen. Een PRISMA flowchart is gebruikt om de selectieprocedure te visualiseren (Figuur 1).

2.4 Dataverwerking en data-analyse

Voor deze systematische review is een gestandaardiseerd data extractie formulier opgemaakt in Excel. De onderstaande informatie werd geëxtraheerd uit elke studie:

- Eigenschappen van de studie: Auteur, jaar van publicatie, land, studiegrootte
- Eigenschappen van de populatie: Demografie van de deelnemers (geslacht, gemiddelde leeftijd), gemiddelde startwaarde van vitamine D (uitgedrukt in ng/mL)

- Eigenschappen van de interventie: Frequentie van toediening, hoeveelheid vitamine D uitgedrukt in IU/dag, duur van de studie en bereikte vitamine D gehaltes in de interventiegroep (uitgedrukt in ng/mL)
- Eigenschappen van de controle: Waarmee wordt de interventie vergeleken?
- Eigenschappen van de uitkomst: Definities waarop ALI werden beoordeeld. Is deze parameter een primaire of secundaire uitkomst?
- Waarden uitgedrukt in nmol/L werden omgerekend naar ng/mL door deze te delen door 2,496.

Voor de kwaliteitscontrole van de geïncludeerde studies voor bias is de Cochrane Risk of Bias (RoB) als hulpmiddel gebruikt. Hiermee werden de studies geëvalueerd op verschillende biasrisico's waaronder selectiebias, prestatiebias, detectie bias, uitvalsbias en rapportagebias (12).

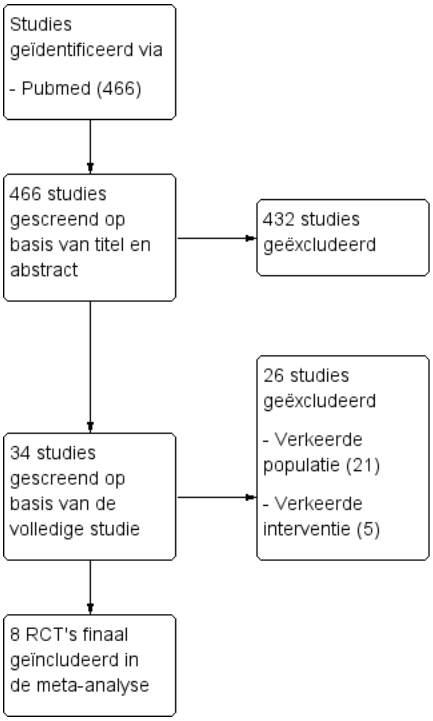
De data van de geïncludeerde studies zijn statistisch geanalyseerd met behulp van Review Manager (RevMan) (13). Gezien het gaat om dichotome uitkomsten (incidentie van ALI) werden de odds ratio's berekend van deze studies met 95% betrouwbaarheidsinterval (CI). De resultaten van de studies werden vervolgens samengevoegd om daarna een meta-analyse te verrichten met behulp van een forest plot. Voor deze statistische analyse werd het random-effects model gebruikt. Hierdoor kunnen de resultaten toegepast worden voor de gehele populatie. Analyses van subgroepen werden uitgevoerd om de invloed van verschillende paramameters te bestuderen (leeftijd, dosage, startwaarde vitamine D, bereikte waarde vitamine D, frequentie van toediening).

3. Resultaten

In dit hoofdstuk worden de resultaten van het onderzoek weergegeven. Dit onderzoek omvat de gegevens van RCT's van de laatste vijf jaar na een uitgebreide zoekactie in de PubMed-database. De geselecteerde onderzoeken werden beoordeeld op kwaliteit en relevante gegevens werden geëxtraheerd en geanalyseerd. Een samenvatting van deze resultaten wordt hieronder weergegeven.

3.1 Studie selectie

Initieel werden er 466 artikels gevonden via PubMed (Figuur 1). Van de 466 artikels bleven er finaal 34 over na het screenen op basis van titel en abstract. Deze 34 artikels werden volledig nagelezen om uiteindelijk op acht artikels uit te komen die voldoen aan de inclusie- en exclusiecriteria (14–21). Van de geëxcludeerde artikels zijn er 21 uitgesloten doordat de bestudeerde populatie niet kwalificeerde als "gezond zonder co-morbiditeiten". Vijf artikels werden geëxcludeerd omdat de onderzochte interventie meer dan enkel vitamine D-suppletie inhield.



Figuur 1. PRISMA flowchart voor de geïncludeerde studies

3.2 Kenmerken van de studies

Van de acht geïncludeerde RCT's zijn de kenmerken weergeven in tabel 2. De totale grootte van deze meta-analyse is 71.007 deelnemers, waarvan er uiteindelijk van 70.777 deelnemers resultaten werden gerapporteerd.

Populatie

Alle kandidaten van de geïncludeerde studies zijn gezond en omvatten zowel jonge als oudere deelnemers. Van de totale populatie zijn er meer vrouwen (58%) die meedoen dan mannen (42%). Dit komt voornamelijk doordat in de studie van Brunvoll et al. (19) alsook bij Jolliffe et al. (14) er bijna twee keer zo veel vrouwen meedoen als mannen. Het aantal deelnemers verdeeld over de interventie, alsook de controlegroep, is nagenoeg gelijk.

De gemiddelde startwaarde van vitamine D waarmee de deelnemers de studie begonnen, bleek enkel bij de studie van Camargo et al. (15) adequaat (> 30 ng/mL). Een deficiënt gemiddeld vitamine D gehalte (<20 ng/mL) werd gezien bij de populatie van Haroson et al., Shimizu et al. en Ganmaa et al. (17,18,21). Singh et al. rapporteerde geen startwaarde (16). De resterende studies toonden een startwaarde geklasseerd als hypovitaminose (tussen 20 en 29,9 ng/mL) (14,19,20).

Interventie

Bij alle acht studies werd vitamine D oraal toegediend. Vijf studies deden dit dagelijks (14,15,17–19). Drie studies hadden een andere toedieningsfrequentie: Wekelijks (21), maandelijks (20) en driemaandelijks (16).

Vier studies bestudeerden een dosis hoger dan 2000 IU/dag (15,16,20,21). Drie studies bestudeerden een dosis lager dan 800 IU/dag (17–19). Jolliffe et al. vergeleek placebo met zowel een hoge (3200 IU/dag) als een lage dosis (800 IU/dag) vitamine D (14).
De bereikte vitamine D niveaus op het einde van de studie waren, indien gerapporteerd, ongeveer rond de 30 ng/mL of hoger. Drie studies rapporteerden waarden boven de 40 ng/mL (14,15,20). Alle acht studies hebben vitamine D toevoeging vergeleken met placebo.

Uitkomst

ALI werden in de studies verschillend gedefinieerd. De oorzaak hiervan ligt hoofdzakelijk bij de manier waarop het effect van vitamine D-suppletie op ALI werd vastgesteld. De meest frequente manier was via zelfrapportage (15,20,21) of door middel van een vragenlijst (17,18). Beoordeling door een arts (14,16) of een objectieve test (14,19) werd ook gebruikt. ALI werden bestudeerd op zowel primaire (14,16–19) als secundaire (15,20,21) uitkomsten.

	Deelnemers (eig, M/V, gem leeftijd)	Aantal in interventie-encontrole group	Gem. startconcentratie vitamine D (ng/mL)	Orale dosis vitamine D in interventiegroep (IU/dag)	Frequentie toediening	Controlegroep	Studie duur (maanden)	Gem. eindwaarde vitamine D in interventiegroep (ng/mL)	Def. ALI	ALI uitkomst in studie	Conclusie
Camargo et al. (2024)(15), VS	15.804 gezonde ouderen (7772M/8033V, 68)	I: 7905 C: 7899	31	2000	Dagelijks	Placebo	12	42	Zelfrapportage BWLI na 1 jaar follow up	Secundair	Dagelijkse vitamine D-suppletie verlaagt het risico op infectie van BLW bij ouderen niet.
Jolliffe et al (2022)(14), VK	6.200 gezonde mensen zonder vit D suppl. (2044M/4156V, 60,2)	I: 3100 C: 3100	22,4	800 en 3200	Dagelijks	Placebo	6	31,76 (800IU) 41,16 (3200 IU)	Swab test positief of dokter bevestigde ALI	Primair	Geen significante vermindering van het risico op acute luchtweginfecties of covid-19.
Brunvoll et al. (2022)(19), Noorwegen	34.601 gezonde volwassenen (12255M/22346V, 44,9)	I: 17278 C: 17323	28,2	400	Dagelijks	Placebo	6	29,7	Covid PCR test, Hospitalisatie door covid, Rapportage door de arts en zelfrapportage	Primair	Suppletie met vitamine D verminderde niet de incidentie van SARS-CoV-2 infectie, ernstige covid-19 of andere acute luchtweginfecties.
Harrison et al. (2021)(17), VK	128 fysiek actieve jonge mannelijke militairen (128M/0V, 22)	I: 63 C: 65	17	600	Dagelijks	Placebo	3	29	Jackson common cold vragenlijst	Primair	Geen verschil in aantal luchtweginfecties, maar vitamine D zou de ernst van de symptomen verminderen.
Shimizu et al. (2020)(18), Japan	215 volwassenen met vitamine D tekort (<30 ng/ml) (66M/149V, 52,7)	I: 110 C: 105	19,6	400	Dagelijks	Placebo	4	n.v.t.	BLWI enquête van Wisconsin	Primair	Er was geen significant verschil in het aantal BLWI-voorvallen tussen de interventiegroep en de placebogroep. Toont wel dat inname van vitamine D de ernst van symptomen kan verminderen.
Ganmaa et al. (2020)(21), Mongolië	8.851 kinderen negatief voor TBC (4485M/4366V, 9,4)	I: 4418 C: 4433	11,9	2000	Wekelijks	Placebo	36	31	Bevraging bij follow-up	Secundair	Toonde geen effect aan van vitamine D-suppletie op de incidentie van acute luchtweginfecties en geen significant effect op het risico van QFT-conversie voor tuberculose-infectie.
Scragg (2020)(20), Nieuw-Zeeland	5.108 gezonde ouderen (2969M/2139V, 65,9)	I: 2558 C: 2550	25,6	3280	Maandelijks	Placebo	39	54,1	Zelfrapportage	Secundair	Geen significante effecten van vitamine D op hart- en vaatziekten, acute luchtweginfecties, niet-wervelfracturen, vallen of kanker.
Singh et al. (2019)(16), Indië	100 kinderen onder de 5 jaar (42M/58V, n.v.t.)	I: 50 C: 50	n.v.t.	3300	3 maandelijks	Placebo	12	n.v.t.	Dokter gedefinieerd	Primair	Gunstig effect in het voorkomen van pneumonie, maar niet significant. Episodes van BLWI-en LLWI waren lager in de interventiegroep, maar niet statistisch significant.

Tabel 2: Eigenschappen van de geïncludeerde studies

Risk of Bias

Over het algemeen hebben de geïncludeerde studies een laag risico op bias, zoals zichtbaar in figuur 2 en 3. Bij de studie van Jolliffe et al.(14) was er sprake van een open-label design studie, waardoor zowel de onderzoekers als de deelnemers wisten welke interventie er werd toegediend. Dit werd als onduidelijk risico beschouwd, doordat het waarschijnlijk weinig impact had op de bekomen resultaten.

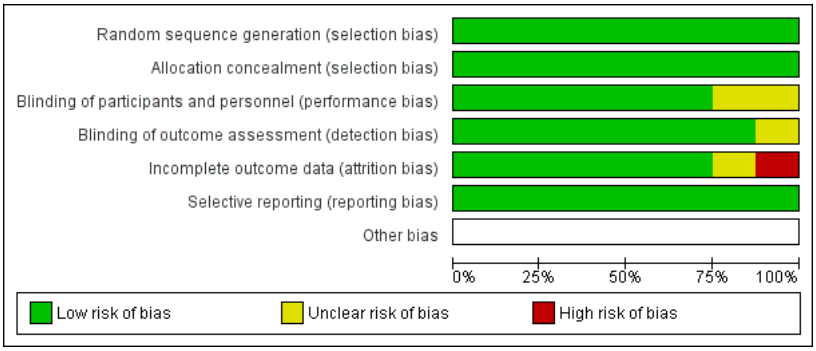
In de studie van Sing et al. (16) werden zowel de blindering van de verschillende partijen, blindering van de uitkomstbeoordeling, alsook hoe er met ontbrekende gegevens omgegaan is, niet vermeld. Wegens het gebrek aan deze gegevens is het onduidelijk of er sprake is van prestatiebias, detectie bias en uitvalsbias.

In de studie van Harrison et al. (17) heeft slechts 60% van de startende deelnemers op het einde de vragenlijst ingevuld. Exacte redenen voor deze hoge mate van uitval werden niet vermeld. Dit zorgt voor een hoog risico voor uitvalsbias. Doordat de studie procentueel maar een klein aantal deelnemers omvat, zal dit geen invloed hebben op het eindresultaat van de meta-analyse.

Samenvattend is er een laag risico voor bias voor de analyse van de geïncludeerde studies.



Figuur 2: Samenvatting van het risico op bias, beoordeeld door de auteur



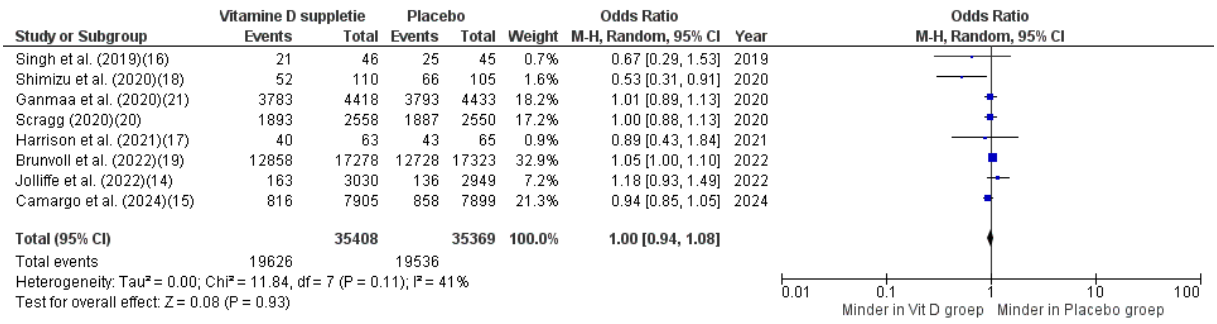
Figuur 3: Overzicht van welke bias in de meta-analyse kan voorkomen

3.3 Synthese van de resultaten

Een statistische meta-analyse van de geëxtraheerde gegevens wordt hieronder samengevat en weergegeven.

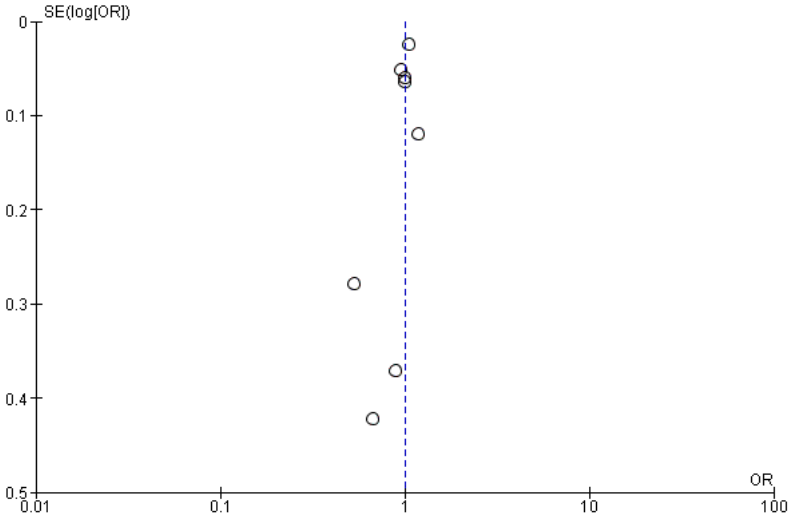
3.3.1 Gecombineerde analyse

Deze meta-analyse toonde geen statistisch significant effect aan van vitamine D suppletie vergeleken met placebo wat betreft het verminderen van de incidentie van ALI. De gepoolde odds ratio (OR) was 1,00 (95% CI, 0,94 tot 1,08) (Figuur 4), wat duidt op geen verschil tussen de vitamine D en placebo groep. De heterogeniteit was matig ($I^2 = 41\%$). Dit wijst op enige variabiliteit in de waargenomen effecten tussen de onderzoeken. Om de oorzaak van de heterogeniteit te zoeken, worden voor deze studie enkele subgroepen onderzocht.



Figuur 4: Forest plot van de meta-analyse van de geïncludeerde RCT's die vitamine D suppletie vergelijken met placebo op de incidentie van ALI

De funnel plot (Figuur 5) van de meta-analyse toont een symmetrische verdeling rond de verticale lijn (OR = 1). De plotpunten zijn verspreid rond deze lijn, wat aangeeft dat er mogelijk geen aanzienlijke publicatiebias is. De funnel plot lijkt relatief symmetrisch, wat wijst op geen significante publicatie bias.



Figuur 5: Funnel plot van de meta-analyse van de geïncludeerde RCT's

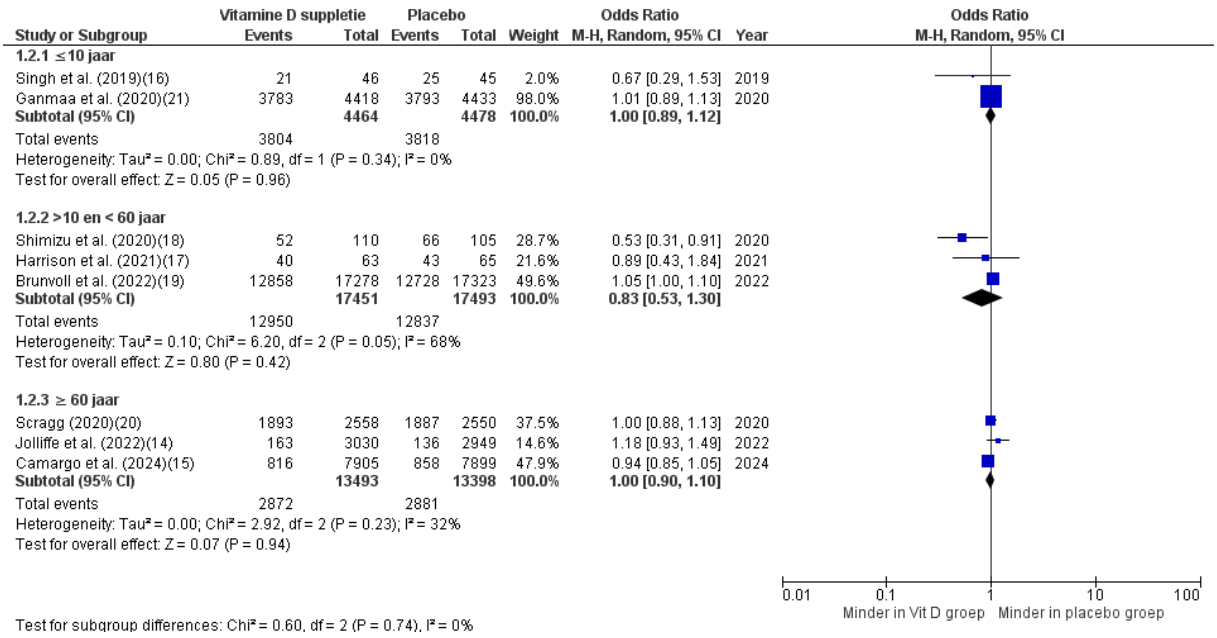
3.3.2 Subgroep Analyse

Resultaten van verschillende subgroepen, worden hieronder weergegeven

Leeftijd

In figuur 6 is de forest plot zichtbaar die de volgende leeftijdscategorieën onderzoekt.

1. **Kinderen: ≤ 10 jaar**:
    - Gepoolde OR: 1.00 (95% CI, 0.89 to 1.12)
    - Er werd geen significant verschil aangetoond tussen de vitamine D en placebo groepen.
2. **Volwassenen: > 10 jaar tot < 60 jaar**:
    - Gepoolde OR: 0.83 (95% CI, 0.53 to 1.30)
    - De resultaten wijzen op een niet significante trend richting een beschermend effect van vitamine D in deze leeftijdscategorie, hoewel het een brede betrouwbaarheidsinterval heeft die ook de mogelijkheid van geen effect omvat.
3. **Ouderen: ≥ 60 jaar**:
    - Gepoolde OR: 1.00 (95% CI, 0.90 to 1.10)
    - Vergelijkbaar met de algemene meta-analyse, werd er geen significant effect gevonden bij ouderen.

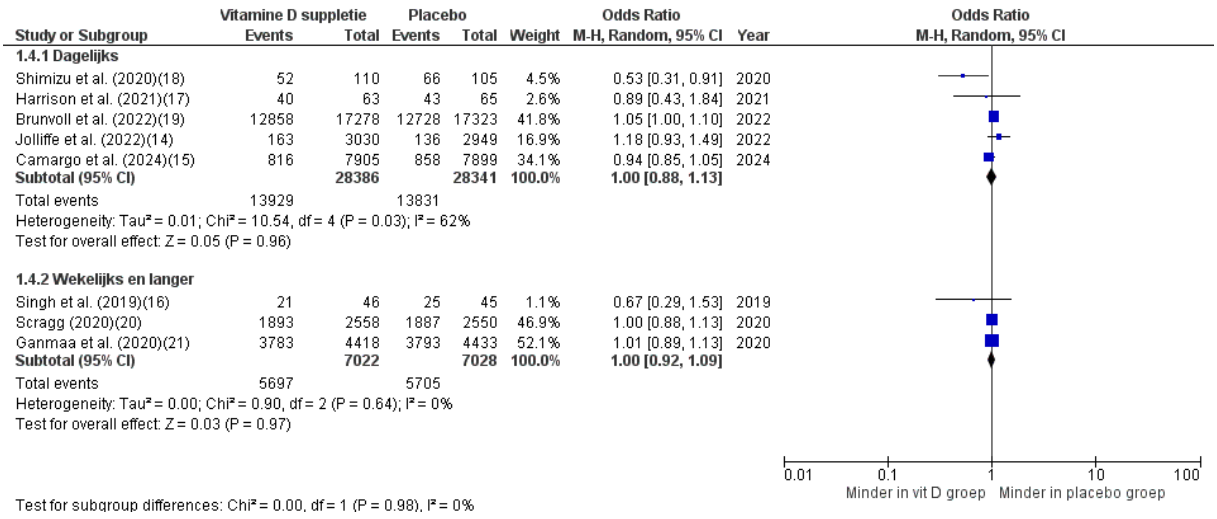


Figuur 6: Forest plot: Subgroep analyse op basis van leeftijd om het effect van vitamine D suppletie te vergelijken met placebo op de incidentie van ALI

Toedieningsfrequentie

In figuur 7 is een forest plot van de toedieningsfrequentie opgenomen die de volgende toedieningsfrequenties onderzocht.

1. **Dagelijkse dosering**
    - Gepoolde OR: 1.00 (95% CI, 0.88 to 1.13)
    - Geen significant verschil waargenomen tussen de interventie en controle groep.
2. **Wekelijks of met langere intervallen**:
    - Gepoolde OR: 1.00 (95% CI, 0.92 to 1.09)
    - Bij minder frequente doseringsschema's werd er eveneens geen significant effect gevonden.

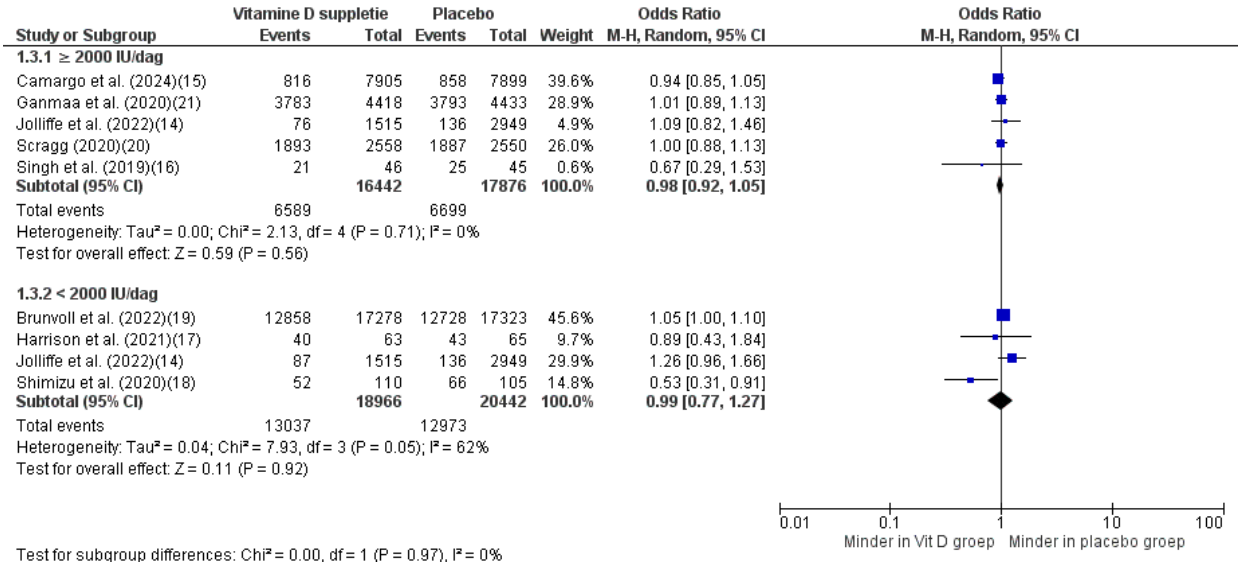


Figuur 7: Forest plot: Subgroep analyse op basis van de toedieningsfrequentie om het effect van vitamine D suppletie te vergelijken met placebo op de incidentie van ALI

Doseringsgrootte

De doseringsgrootte is ook onderzocht en uitgezet in een forest plot (Figuur 8).

1. **≥ 2000 IU/dag**:
    - Gepoolde OR: 0.98 (95% CI, 0.92 to 1.05)
    - Hoge dosis vitamin D-suppletie verminderde de incidentie van ALI, maar niet significant.
2. **< 2000 IU/dag**:
    - Gepoolde OR: 0.99 (95% CI, 0.77 to 1.27)
    - Een lagere dosis toonde ook een niet significante bescherming voor ALI aan.

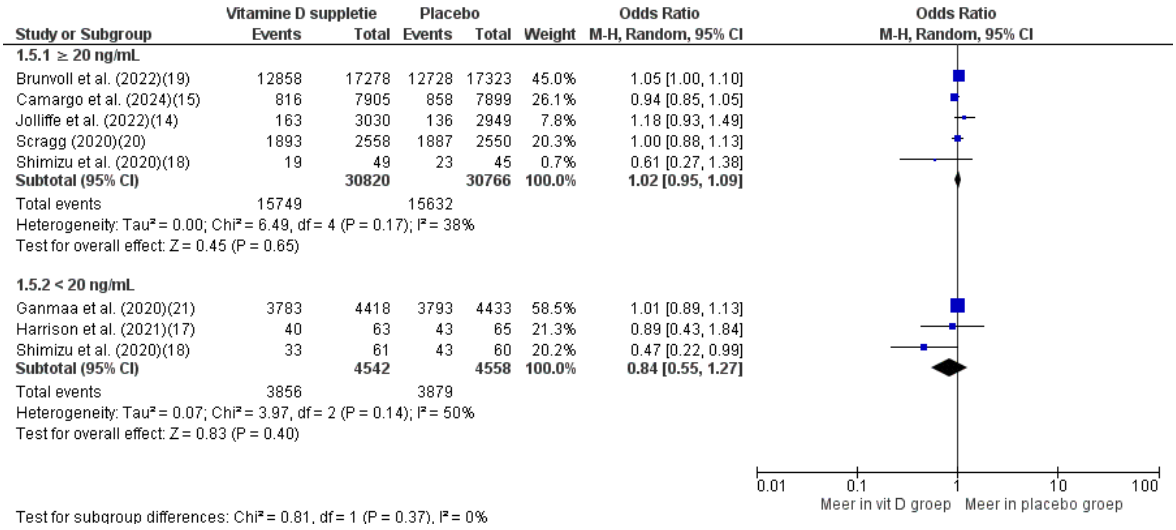


Figuur 8: Forest plot: Subgroep analyse op basis van doseringsgrootte om het effect van vitamine D suppletie te vergelijken met placebo op de incidentie van ALI

Vitamine D startwaarde

De startwaarde van vitamine D is tevens onderzocht en zichtbaar in de forest plot in figuur 9.

1. **Startwaarde < 20 ng/mL**:
    - Gepoolde OR: 0.84 (95% CI, 0.55 to 1.27)
    - Een beschermend effect werd waargenomen, maar niet significant.
2. **Startwaarde ≥ 20 ng/mL**:
    - Gepoolde OR: 1.02 (95% CI, 0.95 to 1.09)
    - Er werd geen significant effect waargenomen bij deelnemers met voldoende uitgangswaarden.

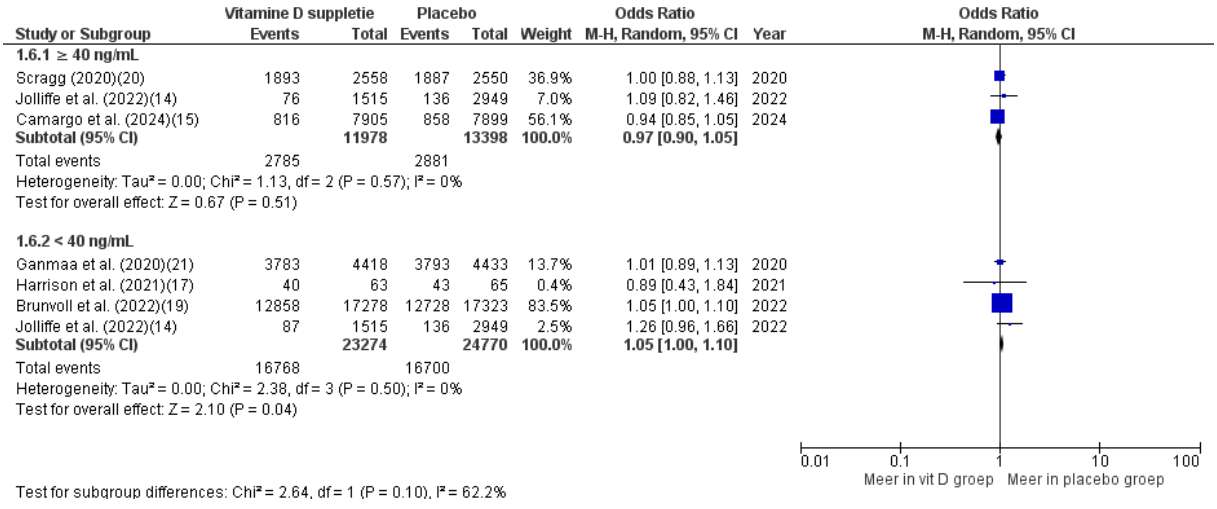


Figuur 9: Forest plot: Subgroep analyse op basis van de startwaarde van vitamine D om het effect van vitamine D suppletie te vergelijken met placebo op de incidentie van ALI

Behaalde vitamine D niveaus

In figuur 10 is zichtbaar welke behaalde vitamine D niveaus zijn onderzocht.

1. **Behaalde niveau ≥ 40 ng/mL**:
    - Gepoolde OR: 0.97 (95% CI, 0.90 to 1.05)
    - Hogere behaalde niveaus vermindert de incidentie van ALI niet significant.
2. **Behaalde niveau < 40 ng/mL**:
    - Gepoolde OR: 1.05 (95% CI, 1.00 to 1.10)
    - Er was een lichte, maar statistisch significante toename in de incidentie van ALI onder degenen met lagere bereikte niveaus.



Figuur 10: Forest plot: Subgroep analyse op basis van de behaalde vitamine D niveaus in de

interventiegroep om het effect van vitamine D suppletie te vergelijken met placebo op de incidentie van ALI.

3.4 Conclusie van de resultaten

De resultaten van de sub-analyse waren consistent met de algemene meta-analyse: vitamine D-suppletie, ongeacht dosering, frequentie, uitgangsniveaus of bereikte niveaus van vitamine D, vermindert de incidentie van ALI niet significant in vergelijking met placebo. Hoewel bepaalde subgroepen een niet-significante trend in het voordeel van vitamine D lieten zien, ondersteunt het algehele bewijs geen beschermend effect van vitamine D-suppletie bij de preventie van ALI.

4. Discussie

In dit hoofdstuk volgt de interpretatie van de bovenstaande resultaten. Deze worden vergeleken met bestaande literatuur, eventuele discrepanties worden besproken en de sterktes en zwaktes van deze studie worden aangekaart. Tot slot worden de implicaties voor de klinische praktijk en richtingen voor verder onderzoek besproken.

4.1 Overzicht van de resultaten

Een totaal van 8 RCT's, gepubliceerd tussen 2019 en 2024, werd opgenomen in de meta-analyse. De gepoolde resultaten toonden geen statistisch significant effect van vitamine D-suppletie in het verminderen van het risico op ALI in vergelijking met placebo (OR 1,00, 95% CI 0,94-1,08). Subgroepanalyses op basis van leeftijd, doseringsfrequentie, doseringsgrootte en vitamine D start- en eindniveaus toonden ook geen significante voordelen.

4.2 Vergelijking met bestaande studies

Enkele systematische reviews hebben ook een beperkt of geen effect van vitamine D suppletie op het voorkomen van ALI aangetoond. Zo vond een meta-analyse van Cho et al. (22) geen significante vermindering vergeleken met placebo bij het analyseren van 30 RCT (RR 0,96, 95% CI 0,91-1,01). Uit een subanalyse van deze studie werd aanvankelijk een significant effect gevonden bij dagelijkse toediening van vitamine D (RR 0,83, 95% CI 0,73-0,95). Na een selectie van enkel hoge kwaliteitsstudies (op basis van de Jadad schaal), verdween echter het voordeel bij vitamine D-suppletie (RR 0,89, 95 CI% 0,78-1,02)(22).
Ook Fang et al. (23) vond geen significant voordeel voor vitamin D-suppletie bij de gezonde pediatrische populatie. (OR 0,98, 95% CI 0,90-1,08).

Eerdere meta-analyses, zoals die van Jolliffe et al. (24) en Martineau et al. (25), suggereerden daarentegen een beschermend effect van vitamine D. Respectievelijk (OR 0,92, 95% CI 0,86-0,99) en (OR 0,88, 95% CI 0,81-0,96) (24). Volgens Jolliffe et al. zou voornamelijk de frequentie, dosis en duratie van vitamine D belangrijk zijn in het potentieel beschermende effect (24). De reden van deze discrepantie zou mogelijk publicatiebias kunnen zijn. Zo vermeldt Jolliffe et al. dat er linkszijdige asymmetrie in de funnel plot is, waardoor er een risico voor publicatiebias ontstaat, en daarmee een overschatting in het beschermend effect (24). Dit werd ook gezien bij Martineau et al. (25).

Een tweede mogelijke verklaring zou volgens Cho et al. het includeren van lage kwaliteitsstudies zijn (22). Zo werd er in de studie zoals hierboven vermeld aanvankelijk een significant beschermend effect gezien, wat uiteindelijk afwezig bleek bij een heranalyse met enkel studies van hoge kwaliteit.

De studiegrootte kan ook een verklaring zijn voor deze discrepantie. Zoals gezien in de funnel plot (Figuur 5), zijn de grote studies veel dichter bij de verticale lijn, doordat er minder variatie is. Deze meta-analyse omvat een populatie van 71.004 deelnemers. De studie van Jolliffe et al. omvat 48.488 deelnemers (24) en die van Martineau et al. omvat 11.321 deelnemers (25). Bij Martineau et al. werd er ook een groter effect gezien in vergelijking met Jolliffe et al. (24,25). Jolliffe et al. heeft weliswaar de eigen bevindingen getoetst in een latere RCT (geïncludeerd in deze studie), waar men geen significant effect heeft gevonden (14).

4.3 Sterktes en Zwaktes

Ondanks de beperkingen van deze meta-analyse, zijn er ook sterke punten. Om te beginnen zijn de geïncludeerde studies zeer recent en omvat deze meta-analyse studies die voorheen nog niet geïncludeerd werden in andere meta-analyses. De studies zijn bovendien groot qua omvang en ook kwalitatief. Dit zorgt ervoor dat de conclusies beter geëxtrapoleerd kunnen worden naar de algemene bevolking.

Een meta-analyse zorgt ervoor dat het resultaat van de gepoolde studies een duidelijk beeld geeft van de werkzaamheid van vitamine D-suppletie bij het voorkomen van ALI. Ook uitgebreide subgroepanalyses naar factoren die het resultaat kunnen beïnvloeden dragen bij aan de kracht van de resultaten.

Een grondige beoordeling van de bias scores draagt bij aan een geloofwaardiger resultaat. Het gebruik van de PRISMA-richtlijnen voor deze meta-analyse zorgt voor een systematische aanpak van dit onderzoek. Inclusie van een populatie van alle leeftijden leidt tot inzichten die relevant zijn in de huisartsenpraktijk.

Deze masterproef kent echter ook verschillende beperkingen waar men rekening mee moet

houden bij het interpreteren van de resultaten. Ten eerste betreft dit onderzoek een rapid review. Dit impliceert dat, om de omvang van de studie beperkt te houden, er werd gekozen om slechts gebruik te maken van één database en het onderzoek te beperken tot studies van de laatste vijf jaar. Dit kan leiden tot uitsluiting van relevante studies uit andere databases of voor deze tijdsperiode. De zoekopdracht alsook de selectieprocedure werd slechts uitgevoerd door één onderzoeker, wat het risico op missen van relevante studies of het verkeerd classificeren van de studiekwaliteit zou kunnen vergroten. Ten tweede vertonen de geïncludeerde studies een grote variatie aan studiepopulatie, dosering en frequentie van toediening, wat kan bijdragen aan de heterogeniteit. Tot slot blijft ook de kans op publicatiebias bestaan, ondanks het feit dat de funnel plot-analyse een lage waarschijnlijkheid suggereert. Negatieve of nulresultaten worden minder vaak gepubliceerd waardoor de algemene bevindingen vertekend kan worden weergegeven.

4.4 Implicaties voor de praktijk, beleid en toekomstig onderzoek

Voor de praktijk blijkt vitamine D-suppletie op basis van dit onderzoek geen significant voordeel te hebben in de preventie van ALI. Vitamine D blijft echter een beschermende rol spelen in het lichaam. Zo werd gezien dat vitamine D de pro-oxidatie en onstekingsmarkers vermindert die betrokken zijn bij de progressie van hart- en vaatziekten en kanker (26). Zo vermindert vitamine D de kans op ontwikkeling van diabetes (27) en werd er een verbetering van de mentale gezondheid geconstateerd (28). Er zijn dus voldoende redenen om vitamine D deficiënties te behandelen. Een review toonde aan dat indien men onder de 4000 IU/dag blijft, er geen nadelige effecten worden gezien zoals hypercalcemie (29).

Er blijken op basis van dit onderzoek geen argumenten te zijn om vitamine D-suppletie te geven met als doel het voorkomen van ALI. Middelen zoals vaccinaties (30–32), hygiënemaatregelen (33) en afstand houden (34) zullen effectiever zijn in het voorkomen van infecties.

Toekomstige onderzoeken moeten groot genoeg zijn om deze resultaten te kunnen bevestigen. Daarnaast moet verder onderzoek zich richten op specifieke populaties en omstandigheden waarbij vitamine D meer uitgesproken effecten zou kunnen hebben. Zo kan men subgroepen bestuderen met mensen die lijden aan zeer lage vitamine D waarden of mensen met onderliggende luchtwegaandoeningen zoals astma en COPD.

Hieruit leiden we af dat hoewel vitamine D-suppletie een beperkte werkzaamheid heeft laten zien bij het voorkomen van ALI in de algemene bevolking, er wel nood blijft aan verder

onderzoek om specifieke scenario's te identificeren waar suppletie wel gunstig kan zijn. Artsen dienen op basis van de huidige bewijzen, in het kader van het voorkomen van ALI, zich vooralsnog meer te richten op bewezen preventieve maatregelen.

5. Conclusie

Uit deze masterproef is gebleken dat het verwachte effect van vitamine D, die een beschermende rol zou hebben in het voorkomen van ALI, is uitgebleven. De vijf vragen die aan het begin van de meta-analyse gesteld zijn, hebben allen hetzelfde antwoord. Zowel algemeen als bij verschillende populaties en verschillende doseringsschema's werd er geen significant veschil gevonden tussen de vitamine D-suppletiegroep en de placebogroep. De discrepanties tussen deze en eerdere onderzoeken benadrukken de noodzaak voor verder onderzoek om mogelijke voordelen en beperkingen van vitamine D in verschillende contexten te begrijpen.

Voor de huisartsen is het bereiken van adequate vitamine D-niveaus nog steeds belangrijk. Het zal echter niet helpen om ALI te voorkomen, in tegenstelling tot vaccinaties, hygiënemaatregelen en sociale afstand houden.

Doordat vitamine D een invloed heeft op multipele mechanismen van de immuniteit (9), dient het effect van tekorten grondig te worden onderzocht in het voorkomen of verlichten van bepaalde aandoeningen. Tevens moeten verdere studies worden opgezet om de mechanismen van vitamine D op de immuniteit verder uit te diepen en de implicaties hiervan in de praktijk te onderzoeken.

Bronnenlijst

1. Holick MF. VITAMIN D STATUS: MEASUREMENT, INTERPRETATION AND CLINICAL APPLICATION. Ann Epidemiol. februari 2009;19(2):73-8.

2. Cui A, Zhang T, Xiao P, Fan Z, Wang H, Zhuang Y. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. Front Nutr. 17 maart 2023;10:1070808.

3. Kaya MO, Pamukçu E, Yakar B. The role of vitamin D deficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Epidemiol Health. 23 september 2021;43:e2021074.

4. Petrelli F, Luciani A, Perego G, Dognini G, Colombelli PL, Ghidini A. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. J Steroid Biochem Mol Biol. juli 2021;211:105883.

5. Dissanayake HA, De Silva NL, Sumanatilleke M, De Silva SDN, Gamage KKK, Dematapitiya C, e.a. Prognostic and Therapeutic Role of Vitamin D in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 19 april 2022;107(5):1484-502.

6. Rogan M. Respiratory Infections, Acute. Int Encycl Public Health. 2017;332-6.

7. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. BMC Infect Dis. 28 oktober 2015;15(1):487.

8. Flamaing J, De Backer W, Van Laethem Y, Heijmans S, Mignon A. Pneumococcal lower respiratory tract infections in adults: an observational case-control study in primary care in Belgium. BMC Fam Pract. 27 mei 2015;16(1):66.

9. Bikle DD. Vitamin D Regulation of Immune Function. Curr Osteoporos Rep. 1 juni 2022;20(3):186-93.

10. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. Biomolecules. 3 november 2021;11(11):1624.

11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, e.a. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 29 maart 2021;372:n71.

12. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, e.a. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 18 oktober 2011;343:d5928.

13. Review Manager (RevMan) [Internet]. The Cochrane Collaboration; Beschikbaar op: revman.cochrane.org

14. Jolliffe DA, Holt H, Greenig M, Talaei M, Perdek N, Pfeffer P, e.a. Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract

infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT). BMJ. 7 september 2022;378:e071230.

15. Camargo CA, Schaumberg DA, Friedenberg G, Dushkes R, Glynn RJ, Gold DR, e.a. Effect of Daily Vitamin D Supplementation on Risk of Upper Respiratory Infection in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis. 15 mei 2024;78(5):1162-9.

16. Singh N, Kamble D, Mahantshetti NS. Effect of Vitamin D Supplementation in the Prevention of Recurrent Pneumonia in Under-Five Children. Indian J Pediatr. december 2019;86(12):1105-11.

17. Harrison SE, Oliver SJ, Kashi DS, Carswell AT, Edwards JP, Wentz LM, e.a. Influence of Vitamin D Supplementation by Simulated Sunlight or Oral D3 on Respiratory Infection during Military Training. Med Sci Sports Exerc. juli 2021;53(7):1505-16.

18. Shimizu Y, Ito Y, Uotsu N, Yui K. Intake of 25-Hydroxyvitamin D3 May Reduce the Severity of Upper Respiratory Tract Infection: Post hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Comparison Study. Nutrients. 8 december 2020;12(12):3769.

19. Brunvoll SH, Nygaard AB, Ellingjord-Dale M, Holland P, Istre MS, Kalleberg KT, e.a. Prevention of covid-19 and other acute respiratory infections with cod liver oil supplementation, a low dose vitamin D supplement: quadruple blinded, randomised placebo controlled trial. BMJ. 7 september 2022;e071245.

20. Scragg R. The Vitamin D Assessment (ViDA) study – Design and main findings. J Steroid Biochem Mol Biol. april 2020;198:105562.

21. Ganmaa D, Uyanga B, Zhou X, Gantsetseg G, Delgerekh B, Enkhmaa D, e.a. Vitamin D Supplements for Prevention of Tuberculosis Infection and Disease. N Engl J Med. 23 juli 2020;383(4):359-68.

22. Cho HE, Myung SK, Cho H. Efficacy of Vitamin D Supplements in Prevention of Acute Respiratory Infection: A Meta-Analysis for Randomized Controlled Trials. Nutrients. 15 februari 2022;14(4):818.

23. Fang Q, Wu Y, Lu J, Zheng H. A meta-analysis of the association between vitamin D supplementation and the risk of acute respiratory tract infection in the healthy pediatric group. Front Nutr. 20 juni 2023;10:1188958.

24. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, e.a. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. mei 2021;9(5):276-92.

25. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, e.a. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. Health Technol Assess Winch Engl. januari 2019;23(2):1-44.

26. Berretta M, Quagliariello V, Bignucolo A, Facchini S, Maurea N, Di Francia R, e.a. The Multiple Effects of Vitamin D against Chronic Diseases: From Reduction of Lipid

Peroxidation to Updated Evidence from Clinical Studies. Antioxidants. 30 mei 2022;11(6):1090.

27. Abugoukh TM, Al Sharaby A, Elshaikh AO, Joda M, Madni A, Ahmed I, e.a. Does Vitamin D Have a Role in Diabetes? Cureus [Internet]. 18 oktober 2022 [geciteerd 4 augustus 2024]; Beschikbaar op: https://www.cureus.com/articles/118166-does-vitamin-d-have-a-role-in-diabetes

28. Guzek D, Kołota A, Lachowicz K, Skolmowska D, Stachoń M, Głąbska D. Association between Vitamin D Supplementation and Mental Health in Healthy Adults: A Systematic Review. J Clin Med. 3 november 2021;10(21):5156.

29. Adebayo FA, Itkonen ST, Öhman T, Kiely M, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, e.a. Safety of Vitamin D Food Fortification and Supplementation: Evidence from Randomized Controlled Trials and Observational Studies. Foods. december 2021;10(12):3065.

30. Huang YZ, Kuan CC. Vaccination to reduce severe COVID-19 and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. maart 2022;26(5):1770-6.

31. Liang S. Vaccines for Preventing Influenza in Healthy Individuals. Zehtabchi S, redacteur. Acad Emerg Med. januari 2019;26(1):113-4.

32. Treskova M, Pozo-Martin F, Scholz S, Schönfeld V, Wichmann O, Harder T. Assessment of the Effects of Active Immunisation against Respiratory Syncytial Virus (RSV) using Decision-Analytic Models: A Systematic Review with a Focus on Vaccination Strategies, Modelling Methods and Input Data. PharmacoEconomics. maart 2021;39(3):287-315.

33. Al-Ansary L, Bawazeer G, Beller E, Clark J, Conly J, Del Mar C, e.a. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Part 2 - Hand hygiene and other hygiene measures: systematic review and meta-analysis [Internet]. 2020. Beschikbaar op: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.14.20065250

34. Jenkins C, Sunjaya A. Social distancing as a strategy to prevent respiratory virus infections. Respirology. februari 2021;26(2):143-4.