

Vitamine D behandeling en mortaliteit bij chronische nierziekte



Henriëtte Noordhoek

verpleegkundig specialist nefrologie, Isala Klinieken Zwolle, Nederland

Sinds enkele jaren staat vitamine D uitgebreid in de belangstelling. Het is een essentiële voedingsstof en hormoon dat belangrijk is voor veel processen in het lichaam. Het effect van vitamine D op de mortaliteit bij patiënten met chronische nierziekte blijft vooralsnog omstreden. Recent hebben Duranton et al. (2013) resultaten gepubliceerd van een systematische review en meta-analyse. Een samenvatting.

1. Introductie

De actieve vorm van vitamine D, 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25(OH)₂D), is een hormoon dat bekend staat om de regulatie van de bot- en mineralenhomeostase. Bijkomende biologische effecten, zoals endotheel- en cardiovasculaire bescherming, immunomodulatie en antitumorale effecten zijn nog niet zo lang bekend. Het sterfterisico vermindert als de vitamine D waarde stijgt maar het is niet bekend of dit effect ook waarneembaar is bij patiënten met chronische nierziekte (CKD). Patiënten met CKD hebben een verminderde beschikbaarheid van het renale enzym 1- α -hydroxylase en daardoor is ook minder 1,25(OH)₂D beschikbaar.

Vitamine D insufficiëntie wordt gedefinieerd als het 25 (OH) D serum niveau < 30 ng/ml is (Duranton et al., 2013). Dit betreft 75% van de patiënten met CKD. Toediening van vitamine D derivaten verbetert de mineraal- en botstofwisseling bij patiënten met CKD. Ook verbetert de anemie bij dialysepatiënten. De alkalische fosfatase en parathyreoïd hormoon (PTH) verbeteren eveneens. De behandeling met vitamine D derivaten had echter geen invloed op de mortaliteit. Directe en indirecte effecten van 1,25(OH)₂D op het cardio-renale systeem zijn waarschijnlijker in vroegere stadia van de ziekte. Dit suggereert dat vroeg herstel van de vitamine D waarde dialyse of de dood kan uitstellen. Vanwege het beperkte aantal gerandomiseerde gecontroleerde studies en overtuigende resultaten in eerdere analyses hebben Duranton et al. een meta-analyse uitgevoerd om het verband tussen het gebruik van verschillende vormen van vitamine D therapie en het risico op mortaliteit door alle oorzaken en cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met CKD vast te stellen. Deze patiënten werden gevolgd voor een gemiddelde periode van zes maanden of langer.

2. Methode van onderzoek

PubMed, ClinicalTrials.gov en de Cochrane Library werden doorzocht op originele studies waarin de toepassing van vitamine D verbindingen (25-hydroxyvitamine D, 1,25-dihydroxyvitamine D en synthetische derivaten) bij nierpatiënten

vergeleken wordt met het gebruik van een placebo of het achterwege blijven van een behandeling. Ook bronnen buiten het internet werden geraadpleegd. Bijkomende inclusiecriteria waren: uitsluiting van niertransplantatie, minimale follow-up van zes maanden, optreden van ten minste een overlijden per behandelingsgroep en voldoende gegevens om het relatieve risico en de betrouwbaarheidsinterval te bepalen van mortaliteit door alle oorzaken of cardiovasculaire mortaliteit tussen vitamine D behandelde en onbehandelde patiënten. Gegevens met betrekking tot studiekwaliteit, -populatie en mate van effect werden beoordeeld door twee onafhankelijke onderzoekers. Het effect van vitamine D therapie op mortaliteit door elke oorzaak, of door cardiovasculaire oorzaken en op de mortaliteit van 3 en 5 jaar door elke oorzaak werden geëvalueerd. De resultaten werden uitgedrukt als het relatieve risico (RR). RR wordt gedefinieerd als de verhouding van de mortaliteit van patiënten die wel en niet behandeld worden met vitamine D. Relatieve risico's < 1 wijzen op een beschermend effect van de therapie. Studiespecifieke RR's werden samengevoegd onder random effecten met de DerSimonain-Laird benadering om rekening te houden met verwachte heterogeniteit.

3. Resultaten

Veertien studies voldeden aan de criteria. Zeven studies waren prospectief of retrospectief en zeven studies waren observationeel. In geen enkele studie was sprake van randomisatie of blinding van de patiënten. Drie studies zijn uitgevoerd bij predialysepatiënten, vier bij patiënten die startten met hemodialyse en zeven bij hemodialysepatiënten. In de geïncludeerde studies kregen patiënten calcitriol, paricalcitol, alfacalcidol of doxercalciferol toegediend. Dit vond per os of intraveneus plaats. Behandelde groepen hadden een verhoogd PTH- en kreatinineserum en waren relatief jong (tabel 1). Consistente verschillen tussen de behandelingsgroepen waren klein. Statistische aanpassingen werden vaak toegepast op demografische, biologische en therapeutische parameters. De kwaliteit van de studies varieerde van laag tot bevredigend.

Tabel 1 Karakteristieken van de patiënten

Karakteristieken	Behandeld/niet behandeld	p waarde
PTH-serum	253 \pm 121 vs 159 \pm 82 ng / l	p = 0,002
Kreatinineserum	6,9 \pm 3,3 vs 6,5 \pm 3,0 mg/dl	p = 0,03
Leeftijd	62,4 \pm 5,4 vs 64, 1 \pm 5,3 jaren	p = 0,03

In 10 van de 13 onderzoeken is een omgekeerd verband gevonden tussen vitamine D inname en het risico op mortaliteit. Pooling liet zien dat vitamine D gebruik significant geassocieerd wordt met 27% relatieve risicoreductie van alle doodsoorzaken. Heterogeniteit tussen uitgevoerde studies bij hemodialysepatiënten was hoog. Pooling van 11 studies verhoogde het relatieve risico tot 35%. Negen studies laten het verband tussen vitamine D en het risico op mortaliteit na 3 en 5 jaar follow-up zien. Drie jaar follow-up vitamine D therapie was significant geassocieerd met 28% relatieve risicoreductie in mortaliteit met een beperkte heterogeniteit. Na 5 jaar waren de resultaten vergelijkbaar, maar met een iets grotere heterogeniteit.

Het verband tussen vitamine D therapie en cardiovasculaire mortaliteit werd in zes studies beoordeeld. Het resultaat hiervan was dat bij toedienen van vitamine D significant 37% relatieve reductie op cardiovasculaire mortaliteit te zien is. Statistisch gecorrigeerde RR's uit vier studies leverden een significante relatieve risicoreductie van 45% wat betreft cardiovasculaire mortaliteit en een verminderde heterogeniteit op. Ongecorrigeerde RR was bij pooling niet significant.

Een significant verband is waargenomen tussen studiespecifieke relatieve risico's van mortaliteit en hypoparathyreoïdie in patiënten die behandeld werden ($p = 0.011$). Hoe hoger het PTH hoe sterker de relatieve risicoreductie van mortaliteit (16%) bij patiënten die behandeld werden met vitamine D. Andere klinische parameters (leeftijd, diabetes, prevalentie, albumine of kreatinine) beïnvloedden de mortaliteit niet significant.

De steekproef, interventies en methodologische kenmerken van de studies die zijn gebruikt, zijn niet significant beïnvloed betreffende alle oorzaken van mortaliteit ($p = < 0,05$). Pooling van zes prospectieve studies en zeven retrospectieve studies was bijna identiek. Verschillende testen (Egger's test, Trim and Fill method, funnel plot en Orwin's fail-safe N) werden gebruikt om de aanwezigheid van publicatiebias te bewijzen. De Orwin's fail-safe N toonde aan dat niet significante studies in beperkte mate van invloed zijn op de resultaten van deze meta-analyse. De overige testen lieten geen publicatiebias zien.

4. Bespreking

In de meta-analyse vonden Duranton et al. significant 27% minder kans op mortaliteit als patiënten met CKD gesuppleerd werden met vitamine D. Bij een langere follow-up was de relatieve risicoreductie groter. Dit geldt ook voor sterfgevallen met cardiovasculaire oorzaken (37%). Dit betreft zowel patiënten in een vroeg stadium van CKD als patiënten die al dialyseren. De risicoreductie was ook groter als patiënten hyperparathyreoïdie hadden.

Maar deze resultaten moeten kritisch worden geïnterpreteerd vanwege het gebrek aan gecontroleerde studies. Immers, bij ernstige deficiëntie is het ethisch niet verantwoord om een placebo te geven.

Ook het beperkte aantal gerandomiseerde onderzoeken met controlegroep die mortaliteit niet als hoofddoel hadden, speelde een rol.

De hoge prevalentie van vitamine D insufficiëntie en deficiëntie bij elk stadium van verminderde nierfunctie suggereert dat het voor veel patiënten nuttig is om vitamine D toe te dienen. Ook werd aangetoond dat patiënten met een verhoogd PTH veel baat bij de vitamine D therapie hadden. Dit is interessant om weten omdat verhoogde PTH-spiegels geassocieerd worden met verhoogde mortaliteit. De dagelijkse inname van calcitriol of alfacalcidol groter dan 1 mcg per dag geeft geen verder voordeel op overleving. Een overmatig hoge dosis vitamine D geeft zelfs ongewenste effecten zoals een hoog calciumserum. Dit doet de beschermende werking teniet.

Een beperking van het onderzoek is de grote heterogeniteit die werd waargenomen in verschillende studieresultaten op mortaliteit. Interessant is dat heterogeniteit afwezig is bij patiënten die niet dialyseren. Minder mortaliteit is in beide groepen consistent. Een andere mogelijke beperking is het opnemen van epidemiologische gegevens die gevoelig zijn voor bias en niet bestudeerde confounding (vooringenomenheid en verstoringe variabelen).

In de geïncludeerde studies is geprobeerd om de confounding en bias te minimaliseren door statistische correctie van variabelen, zoals bijvoorbeeld het gebruik van verschillende geneesmiddelen.

Als aanbevelingen worden door Duranton et al. genoemd: bijwerkingen moeten worden vastgelegd, calcium- en fosfaatserum moeten worden gecontroleerd en de richtlijnen moeten worden gevolgd.

In acht studies was er een relatie met de industrie.

5. Conclusie

Er is een duidelijk significant verband tussen het gebruik van vitamine D en mortaliteit, ongeacht of de patiënt in dialyse is of niet. De resultaten van deze meta-analyse zijn een onderbouwing voor het voorschrijven van vitamine D derivaten. In het bijzonder aan patiënten met een verhoogd PTH.

6. Tussen weten en doen

Ten aanzien van het nut van vitamine D suppleren blijven ook na de analyse van Duranton et al. nog vragen bestaan. Dit wordt veroorzaakt door tegenstrijdige onderzoeksresultaten en door een gebrek aan prospectief gerandomiseerd onderzoek. Zoals aangegeven in deze meta-analyse ligt het moeilijk om in dit soort studies een placebo voor te schrijven omdat vitamine D een voedingsfactor en geen nieuw geneesmiddel is. Met de huidige inzichten lijkt extra vitamine D toediening echter zeker het overwegen waard.

Dit artikel is eerder gepubliceerd in Dialyse & Nefrologie Magazine, 2013, V&VN, Nederland

Referentie

Duranton F et al., Vitamin D Treatment and Mortality in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J of Nephrol, 2013; 37: 239-248.