

Flogosi delle alte vie aeree e supplementazione con vitamina D: quale efficacia? Un RCT

Aglipay M, Birken CS, Parkin PC, et al.

Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children

JAMA. 2017;318(3):245-254

L'efficacia della somministrazione invernale di Vitamina D nel ridurre le infezioni delle alte vie aeree è dibattuta. La supplementazione standard in bambini di età 1-5 anni, utilizzata per il gruppo di controllo di questo studio (400 UI/die per quattro mesi nel periodo invernale), non è al momento accolta dalle raccomandazioni di società scientifiche nazionali; l'efficacia, che sembra presente almeno nei soggetti asmatici, meriterebbe di essere valutata con studi adeguati in età pediatrica. Gli autori di questo studio clinico randomizzato di buona qualità la confrontano con una dose più elevata, pari a 2000 UI/die, senza riuscire a dimostrare una riduzione degli episodi infettivi in questa fascia di età.

High airway inflammation and vitamin D supplementation: how effective? An RCT

The effectiveness of winter Vitamin D supplementation in reducing upper airway infections is debated. The standard supplementation for children aged 1 to 5 years, used for the control group of this study (400 IU / day for four months in winter), is not currently accepted by the recommendations of national scientific societies. Its effectiveness, which seems at least present in asthmatic subjects, deserves to be evaluated with appropriate studies in pediatric age. The authors of this good quality randomized clinical trial compare the 400 IU/day dose with a higher one of 2000 IU / day without being able to demonstrate a reduction in infectious episodes in 1-5 year old children.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Valutare se la supplementazione con alte dosi di vitamina D (2000 UI/die) rispetto a dosi standard (400 UI/die) riduce l'incidenza di infezioni delle alte vie respiratorie nei bambini (IVRS). Studio clinico randomizzato multicentrico in doppio cieco.

Popolazione

Arruolati 703 bambini di età tra 1 e 5 anni afferenti a 8 studi pediatrici di cure primarie a Toronto, Canada.

Criteri di esclusione:

- età gestazionale inferiore a 32 settimane;
- malattie croniche (diverse dall'asma).

Intervento

349 bambini ricevono 2000 UI/die di vitamina D per bocca (gruppo alta dose) per almeno 4 mesi tra settembre e maggio.

Controllo

354 bambini ricevono 400 UI/die di vitamina D per bocca (gruppo dose standard) per almeno 4 mesi tra settembre e maggio.

Outcome/Esiti

L'outcome primario è il numero di infezioni virali delle prime vie respiratorie (IVRS) confermate dal laboratorio su tamponi nasali raccolti dai genitori durante i mesi invernali.

Gli outcome secondari includono:

- il numero di infezioni da virus influenzali;
- il numero di infezioni da virus non-influenzali;
- il numero di malattie delle prime vie respiratorie riferite dai genitori;
- il tempo di insorgenza della prima infezione delle prime vie respiratorie;
- il livello di vitamina D nel sangue alla fine dello studio.

Tempo

Settembre 2011- giugno 2015.

Risultati principali

Non c'è una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nel numero delle IVRS confermate al laboratorio, con un numero medio di infezioni di 1.03 per il gruppo a dose standard di vit. D (IC 95% 0.90-1.16) vs 1,05 (IC 95%, 0.91-1.19) nel gruppo con alta dose di vit. D, con una differenza tra i due gruppi di 0.02 (IC 95% -0.17, 0.21). Inoltre, non ci sono differenze significative per gli outcome secondari eccetto per il riscontro di valori sierici più alti di 25OH vitamina D al termine dello studio nel gruppo ad alta dose (48.7 ng/ml, IC 95% 46.9, 50.5 vs 36,8 ng/ml, IC 95% 35.4, 38.2, nel gruppo dose standard). Si registra una riduzione del 50% del numero assoluto di casi di influenza nel gruppo ad alta dose, tuttavia il numero di casi di influenza registrati è troppo piccolo per poter trarre delle conclusioni. Non sono stati riportati eventi avversi.

Conclusioni

La supplementazione invernale con 2000 UI/die non riduce il numero di infezioni delle alte vie respiratorie rispetto alla supplementazione con 400 UI/die nei bambini di età compresa tra 1 e 5 anni.

Altri studi sull'argomento

Una metanalisi del 2015 ha indagato gli effetti della supplementazione con vitamina D sulle infezioni acute delle vie respiratorie, la mortalità, le polmoniti, l'esacerbazione di asma in corso di infezione respiratoria e l'ospedalizzazione raccogliendo i dati di 7 RCT con popolazione < 18 anni. In questa metanalisi non si evidenzia riduzione del rischio di infezioni respiratorie di ogni tipo in bambini sani (4 RCT, 3771 bambini, RR 0.79, IC 95% 0.55, 1.13). Invece nei bambini con asma la supplementazione con vitamina D riduce del 74% il rischio di esacerbazioni asmatiche in corso di malattie respiratorie (2 RCT, 478 bambini, RR 0.26, IC 95% 0.11-0.59) [1]. Una più recente metanalisi valuta 25 trials randomizzati controllati (totale 11.321 partecipanti di età compresa tra 1 e 95 anni). Dalla metanalisi emerge che la vitamina D riduce il rischio di infezione delle vie respiratorie (OR 0.88; IC 95% 0.81-0.96) con un NTT di 33, solo se somministrata giornalmente o settimanalmente, e non se data in bolo. Gli effetti protettivi risultano maggiori nei soggetti con livelli di partenza di vitamina D <25 ng/ml. Non vengono segnalati eventi avversi legati alla somministrazione del preparato. In particolare, 12 RCT hanno arruolato una popolazione pediatrica <16 anni. Per l'età <1 anno (4 trial, 5571 bambini) non sono stati rilevati benefici (OR 0.60, IC 95% 0.83, 1.06; p=0.33), mentre per i bambini di età 1.1-15.9 anni si è rilevata un effetto significativo (OR 0.60, IC 95% 0.46, 0.77; p<0.001) con un NNT di 8 [2]. Gli RCT raccolti in queste revisioni sistematiche hanno utilizzato differenti regimi di supplementazione di vitamina D. Uno Statement dell'European Academy of Paediatrics indica per la popolazione pediatrica europea la supplementazione con 400 UI/die di vitamina D per l'età 0-12 mesi e, per le età successive, la supplementazione è indicata solo in presenza di fattori di rischio, così come è dichiarato in un documento italiano della SIP e SIPPS del 2015 [3-4].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio indica come inefficace una supplementazione con elevate dosi di vitamina D durante il periodo invernale allo scopo di ridurre le infezioni delle alte vie aeree rispetto a una supplementazione di 400 UI/die.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la definizione del quesito è chiaramente focalizzato, la popolazione è ben definita, l'esposizione e gli outcome sono di vivo interesse per le cure primarie, i criteri di eleggibilità (inclusione/esclusione) sono chiaramente indicati. C'è una precisa definizione dell'intervento. Le infezioni sono confermate attraverso un esame di laboratorio.

Limiti: sarebbe stato interessante confrontare i due gruppi (dose "standard" e alta dose) con un gruppo placebo in modo da comprendere la reale efficacia della dose standard. Anche gli autori

in una successiva lettera a JAMA segnalano che l'utilizzo del placebo potrebbe essere utile in un prossimo studio per verificare l'efficacia della supplementazione standard di vit. D nella prevenzione delle IVRS in un campione con severo deficit di vitamina D, poco rappresentato in questo studio [5].

Esiti: di rilievo per la clinica delle cure primarie pediatriche.

Conflitto di interesse: un autore ha ricevuto compensi da Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly and Company, GlaxoSmithKline, Hoffman La Roche, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, and Astra Zeneca.

Trasferibilità

Popolazione studiata: sovrapponibile alla nostra realtà.

Tipo di intervento: attinente alla nostra realtà. La supplementazione indicata nel gruppo di controllo (400 UI/die per quattro mesi nel periodo invernale) non è al momento accolta da linee guida di società scientifiche internazionali per la prevenzione delle malattie infettive respiratorie in età pediatrica.

1. 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(7):1026-34
2. 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
3. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, et al. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* 2017;176(6):829-831
4. Consensus 2015. Vitamina D in età pediatrica. *Pediatria preventiva e sociale* 2015;10 (suppl.3):139-262
5. Davidson BL, Alansari K. Vitamin D Supplementation and Upper Respiratory Tract Infections in Children. *JAMA* 2017;318(21):2138-2139

Scheda redatta dal gruppo di Verona:

Chiara Bertoldi, Paolo Brutti, Federica Carraro, Claudio Chiamenti, Paolo Fortunati, Donatella Merlin, Franco Raimo, Mara Tommasi, Silvia Zanini.