

# Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2017	Lancet Respir Med	19,287	Exacerbación asmática	Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA Jr, Kerley CP, et al.	(11): 881-90.

## Texto en inglés

**BACKGROUND:** A previous aggregate data meta-analysis of randomised controlled trials showed that vitamin D supplementation reduces the rate of asthma exacerbations requiring treatment with systemic corticosteroids. Whether this effect is restricted to patients with low baseline vitamin D status is unknown.

**METHODS:** For this systematic review and one-step and two-step meta-analysis of individual participant data, we searched MEDLINE, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Web of Science for double-blind, placebo-controlled, randomised controlled trials of vitamin D3 or vitamin D2 supplementation in people with asthma that reported incidence of asthma exacerbation, published between database inception and Oct 26, 2016. We analysed individual participant data requested from the principal investigator for each eligible trial, adjusting for age and sex, and clustering by study. The primary outcome was the incidence of asthma exacerbation requiring treatment with systemic corticosteroids. Mixed-effects regression models were used to obtain the pooled intervention effect with a 95% CI. Subgroup analyses were done to determine whether effects of vitamin D on risk of asthma exacerbation varied according to baseline 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) concentration, age, ethnic or racial origin, body-mass index, vitamin D dosing regimen, use of inhaled corticosteroids, or end-study 25(OH)D levels; post-hoc subgroup analyses were done according to sex and study duration. This study was registered with PROSPERO, number CRD42014013953.

**FINDINGS:** Our search identified 483 unique studies, eight of which were eligible randomised controlled trials (total 1078 participants). We sought individual participant data for each and obtained it for seven studies (955 participants). Vitamin D supplementation reduced the rate of asthma exacerbation requiring treatment with systemic corticosteroids among all participants (adjusted incidence rate ratio [aIRR] 0.74, 95% CI 0.56-0.97; p=0.03; 955 participants in seven studies; high-quality evidence). There were no significant differences between vitamin D and placebo in the proportion of participants with at least one exacerbation or time to first exacerbation. Subgroup analyses of the rate of asthma exacerbations treated with systemic corticosteroids revealed that protective effects were seen in participants with baseline 25(OH)D of less than 25 nmol/L (aIRR 0.33, 0.11-0.98; p=0.046; 92 participants in three studies; moderate-

quality evidence) but not in participants with higher baseline 25(OH)D levels (aIRR 0.77, 0.58-1.03;  $p=0.08$ ; 764 participants in six studies; moderate-quality evidence;  $p_{\text{interaction}}=0.25$ ).  $p$  values for interaction for all other subgroup analyses were also higher than 0.05; therefore, we did not show that the effects of this intervention are stronger in any one subgroup than in another. Six studies were assessed as being at low risk of bias, and one was assessed as being at unclear risk of bias. The two-step meta-analysis did not reveal evidence of heterogeneity of effect ( $I^2=0.0$ ,  $p=0.56$ ).

**INTERPRETATION:** Vitamin D supplementation reduced the rate of asthma exacerbations requiring treatment with systemic corticosteroids overall. We did not find definitive evidence that effects of this intervention differed across subgroups of patients.

## Suplementos de vitamina D para prevenir las exacerbaciones de asma: revisión sistemática y metanálisis de datos de participantes individuales

**ANTECEDENTES:** un metanálisis mostró que la administración de suplementos de vitamina D reduce la tasa de exacerbaciones de asma que requieren tratamiento con glucocorticoides sistémicos. Se desconoce si este efecto está limitado sólo a los pacientes con un estado basal bajo de vitamina D.

**MÉTODOS:** para esta revisión sistemática y metanálisis, se realizaron búsquedas en MEDLINE, Embase, en el Registro Central de Ensayos Controlados Cochrane y en la página Web of Science de ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de suplementos de vitamina D<sub>3</sub> o vitamina D<sub>2</sub> en personas con asma que informaron de incidencias de exacerbación de asma, publicadas entre el inicio de la base de datos y el 26 de octubre de 2016. Se analizaron los datos de participantes individuales solicitados al investigador principal de cada ensayo elegible, ajustando por edad y sexo. El objetivo principal fue evaluar la incidencia de exacerbaciones del asma que requirieron tratamiento con glucocorticoides sistémicos. Se usaron modelos de regresión con un IC del 95 %. Se realizaron análisis de subgrupos para determinar si los efectos de la vitamina D sobre el riesgo de exacerbación del asma variaban según la concentración inicial de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), edad, origen étnico o racial, índice de masa corporal, régimen de dosificación de vitamina D, uso de glucocorticoides inhalados, o niveles finales de estudio 25(OH)D; los análisis de subgrupos *post hoc* se realizaron de acuerdo con el sexo y la duración del estudio. Este estudio fue registrado con PROSPERO, bajo el número CRD42014013953.

**RESULTADOS:** la búsqueda identificó 483 estudios únicos, 8 de los cuales fueron ensayos controlados aleatorizados (total: 1.078 participantes). Se buscaron datos de participantes individuales para cada uno y se obtuvo para siete estudios (955 participantes). Administrar suplementos con vitamina D redujo la tasa de exacerbación del asma que requería tratamiento con glucocorticoides sistémicos (índice de incidencia ajustado [aIRR] 0,74, IC 95 % 0,56-0,97;  $p = 0,03$ ; 955 participantes en siete estudios, evidencia de alta calidad). No hubo diferencias significativas entre la vitamina D y el placebo en la proporción de participantes con al menos una exacerbación o tiempo hasta la primera exacerbación. Los análisis de subgrupos de la tasa de exacerbaciones de asma tratados con glucocorticoides sistémicos revelaron que se observaron efectos protectores en los participantes con un valor inicial de 25(OH)D de menos de 25 nmol/l (aIRR 0,3, 0,11-0,98;  $p = 0,046$ ; 92 participantes en tres estudios, evidencia de calidad moderada) pero no en participantes con niveles de referencia de 25(OH)D más altos (aIRR 0,77, 0,58-1,03;  $p = 0,08$ ; 764 participantes en seis estudios, evidencia de calidad moderada,  $p_{\text{interacción}} = 0,25$ ). Los valores de  $p$  para la

interacción para todos los demás análisis de subgrupos también fueron superiores a 0,05; por lo tanto, no mostraron que los efectos de esta intervención fueran más fuertes en un subgrupo que en otro. Seis estudios se evaluaron como de bajo riesgo de sesgo, y uno se evaluó como de riesgo de sesgo poco claro. El metanálisis de dos pasos no reveló evidencia de heterogeneidad del efecto ( $I^2 = 0,0$ ,  $p = 0,56$ ).

**CONCLUSIONES:** los suplementos con vitamina D redujeron la tasa de exacerbaciones de asma que requerían tratamiento con glucocorticoides sistémicos. No se encontraron pruebas definitivas de que los efectos de esta intervención fueran diferentes en los subgrupos de pacientes.