

Vitamin D – nová možnost léčby onemocnění COVID-19?

Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study.

J Steroid Biochem Mol Biol 2020;203:105751.

V únoru letošního roku byla Světovou zdravotnickou organizací pojmenována pneumonie vyvolaná novým typem koronaviru jako COVID-19 (coronavirus disease 2019) a její původce jako SARS-CoV-2. Těžký průběh nemoci vyžaduje hospitalizaci a přibližně u 20 % hospitalizovaných pacientů se vyvine syndrom akutní dechové tísně (ARDS) léčený na jednotkách intenzivní péče (JIP). Již v minulosti bylo zjištěno, že aktivace receptoru pro vitamin D (VDR) může mít příznivý efekt u nemocných s ARDS. Možným mechanismem je ovlivnění cytokinové bouře, regulace systému renin-angiotenzin, modulace aktivity neutrofilů, udržení integrity plicní epitelové bariéry a normalizace zvýšené krevní srážlivosti. V poslední době se objevily studie, které dávají do souvislosti průměrné hodnoty vitaminu D a výskyt úmrtí, resp. mortalitu na COVID-19 v jednotlivých evropských zemích. Nízké koncentrace 25-hydroxycholecalciferolu (25-OHD₃) jsou spojovány s vyšší citlivostí k infekci SARS-CoV-2 a těžším průběhem COVID-19. Vzhledem k závažnosti onemocnění COVID-19 a chybění kauzální léčby byla provedena pilotní studie, která měla ověřit účinnost podávání 25-OHD₃ na průběh onemocnění u nemocných hospitalizovaných v časně fázi COVID-19, zejména nutnost hospitalizace na JIP a mortalitu.

Studie se zúčastnilo 76 nemocných postupně přijatých do nemocnice s potvrzenou infekcí SARS-CoV-2 a s rentgenovým (rtg) nálezem pneumonie. Indikací k hospitalizaci bylo skóre závažnosti pneumonie (CURB) více než 1. Studie probíhala jako dvojité zaslepená, pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1, 50 pro léčbu 25-OHD₃, 26 pacientů bylo zařazeno do kontrolní skupiny. Randomizace nedosáhla zcela rovnoměrného zastoupení anamnestických rizikových faktorů v obou skupinách, v kontrolní skupině bylo významně více nemocných s hypertenzí a hraničně více diabetiků. Skupiny se nelišily věkem, anamnézou jiného kardiovaskulárního onemocnění než hypertenze, respiračního onemocnění a zastoupením laboratorních parametrů považovaných za rizikové pro průběh onemocnění COVID-19. Všichni nemocní dostávali terapii v té době považovanou za nejlepší možnou: azithro-

mycin, hydroxychlorochin a v případě těžší pneumonie ještě ceftriaxon. Indikace k přeložení na JIP byla posuzována podle předem daného protokolu multidisciplinární komisí.

Pacienti v léčené skupině dostali první den perorálně 25-OHD₃ v dávce 0,532 mg, potom poloviční dávku třetí a sedmý den hospitalizace a dále jedenkrát týdně. Sledování bylo ukončeno propuštěním z nemocnice, překladem na JIP nebo úmrtím pacienta. V kontrolní skupině vyžadovala péči na JIP polovina nemocných (13/26), v léčené skupině jen jeden z padesáti. V kontrolní skupině zemřeli dva nemocní, oba po předchozí hospitalizaci na JIP, v léčené skupině nezemřel nikdo. Rozdíl v potřebě JIP mezi skupinami byl vyhodnocen Fischerovým testem jako významný na hladině $p < 0,001$, pro nerovnováhu rizikových faktorů při randomizaci byla provedena jednoduchá a vícenásobná regresní analýza, která potvrdila statistickou významnost rozdílu na hladině $p = 0,02$ a $p = 0,03$.

Autoři studie v diskusi přiznávají její zjevné slabiny. V době plánování studie nebyla známa obezita jako rizikový faktor pro průběh onemocnění COVID-19, takže nebyla dokumentována hmotnost nemocných a není dostupná hodnota indexu tělesné hmotnosti (BMI). Hodnota 25-OHD₃ nebyla měřena ani vstupně, ani v průběhu sledování. Odvolávají se na obecný deficit vitaminu D u obyvatel Córdoby zjištěný v období končící zimy a počínajícího jara v předchozí studii. 25-OHD₃ zvolili proto, že jde o látku, která má spolehlivější střevní absorpci a nevyžaduje jaterní hydroxylaci, lze tak rychleji dosáhnout zvýšení sérové koncentrace. Z tohoto důvodu nelze srovnat účinnost nativního vitaminu D a 25-OHD₃.

Studie ukázala, že podání 25-OHD₃ pacientům s onemocněním COVID-19 vyžadujícím hospitalizaci může zlepšovat prognózu nemocných. Není jasné, zda je tento účinek závislý na vstupní koncentraci 25-OHD₃, nebo zda je možné jej očekávat i v časnějších fázích nemoci. Studie je chápána jako pilotní a na jejím základě byla navržena rozsáhlejší studie, které by se mělo zúčastnit 15 velkých nemocnic ve Španělsku a která by měla zohlednit obecný pokrok v léčbě COVID-19.

KOMENTÁŘ

MUDr. Petr Tábořský, Fresenius Medical Care, Praha

Vitamin D byl objeven na začátku 20. století jako látka ovlivňující metabolismus kostí a absorpci kalcia ve střevě. Zhruba před 50 lety se objevily první zprávy o geografickém gradientu výskytu nejrůznějších chorob, které vedly k hypotéze o vlivu vitaminu D na jejich vznik.^{1,2} Zeměpisná šířka určuje množství a kvalitu dopadajícího slunečního záření, a tím i množství vitaminu D, který se vytváří v kůži. Geografický gradient vykazuje ischemická choroba srdeční, hypertenze, některá autoimunitní onemocnění a některé nádory.^{2,3} Vedle geografického gradientu vysvětluje teorie o vlivu vitaminu D rovněž rasové rozdíly ve výskytu nemocí. Známý je rozdíl mezi černošskou a bělošskou populací ve Spojených státech amerických, podobný fenomén byl popsán ve Velké Británii u imigrantů z indického subkontinentu.^{3,4} Dalším dokladem vlivu vitaminu D je sezonní charakter některých nemocí. V zimních měsících je vyšší krevní tlak, vyšší výskyt akutního infarktu myokardu, ale i větší rozsah ložisek roztroušené sklerózy dokumentovaný magnetickou rezonancí.^{3,5} Observační studie se suplementací vitaminu D potvrzují jeho význam. Jedna z nejpůsobivějších studií pochází z Finska. Finsko má ze všech zemí nejvyšší výskyt diabetu 1. typu, u kterého se předpokládá autoimunitní původ. Studie více než 10 000 dětí ze severního Finska ukázala, že ty, které v prvním roce života dostávaly vitamin D, měly o 88 % nižší riziko vzniku diabetu 1. typu do věku 30 let.⁶

Nemocní trpící chronickým selháním ledvin (CKD) jsou velmi vhodnou skupinou pro studium vlivu vitaminu D. Vyšší věk, komorbidita a omezený pobyt na slunci vedou k nízké hodnotě 25-OHD₃, selhávající ledviny neumožňují hydroxylaci vitaminu D, proto mají pacienti i nedostatek kalcitriolu. Řada studií potvrdila zvýšenou mortalitu u pacientů s CKD, kteří měli nízké hodnoty 25-OHD₃.^{7,8} Příčinou byly zejména kardiovaskulární komplikace: náhlá srdeční smrt a cévní mozkové příhody. Studie s podáváním nativního vitaminu D prokázaly jeho vliv na některé laboratorní ukazatele, ale přesvědčivý efekt na přežívání pozorován nebyl. Zcela mimořádná je Tengova studie s injekčním podáváním hydroxylovaných metabolitů vitaminu D pacientům léčeným dialýzou.⁹ Retrospektivní studie zahrnující 51 037 pacientů ukázala o 26 % nižší mortalitu u nemocných, kteří dostávali kalcitriol nebo parikalciol, ve srovnání s neléčenou skupinou. Subanalýza, která srovnávala oba aktivátory VDR proti sobě, našla výraznější efekt u parikalciolu (roční mortalita 18 % vs. 22 % u kalcitriolu, $p < 0,001$). Efekt se projevil ve všech věkových skupinách, nezávisle na komorbiditách a hodnotě parathormonu.¹⁰

Pokud se zajímáme o vliv vitaminu D na průběh onemocnění COVID-19, podívejme se, co je známo o vitaminu D a infekčních nemocech obecně. Historicky byly první zkušenosti opět epidemiologické. Patří sem úspěšná léčba tuberkulózy rybím tukem v polovině 19. století, později pobyt v horských sanatoriích, jehož podstatou bylo opět zvýšení hodnoty vitaminu D. Za objev léčby kožní tuberkulózy slunečním světlem dostal Niels Ryberg Finsen Nobelovu cenu už v roce 1903. Tuberkulóza má také sezonní výskyt a Afroameričané mají vyšší riziko onemoc-

nění i těžšího průběhu než bělošská populace Spojených států amerických. Podobná souvislost byla nalezena mezi nízkými koncentracemi vitaminu D a vznikem sepse, její závažností, resp. délkou pobytu na JIP.^{2,11}

Sezonní výskyt chřipky v mírném podnebném pásu přímo nabízí souvislost s kolísáním hodnoty vitaminu D. V tropech je sezonnost vázána na období dešťů s trvale zataženou oblohou a minimálním slunečním svitem, tam, kde monzuny nejsou, sezonní výskyt chřipky pozorován nebyl.^{11–13} Nepřímý, ale velmi přesvědčivý důkaz přináší analýza chřipkové epidemie v letech 1918–1920 v USA.¹³ Komplikovaný průběh s pneumonií a mortalita velmi těsně korelovaly se zeměpisnou šířkou a průměrným slunečním osvitem v daném místě ($p = 0,005$, resp. $p = 0,009$). Hodnota této studie je v tom, že zpracovává data z doby před objevem vitaminu D, antibiotik a umělé plicní ventilace, tj. není ovlivněna vitaminovými doplňky ani rozdíly v léčbě. Chřipková infekce v závislosti na hodnotě vitaminu D byla studována v USA, konkrétně v Nové Anglii.¹⁴ Sérová koncentrace 25-OHD₃ vyšší než 38 ng/ml byla spojena s třetinovým rizikem ve srovnání s koncentrací nižší než 38 ng/ml. Výsledky prospektivních studií se často liší, ale největší metaanalýza vycházející z 25 studií s úhrnem skoro 11 000 pacientů ukazuje protektivní efekt suplementace vitaminu D na výskyt akutních respiračních infekcí s tím, že doporučuje denní nebo týdenní podávání, a nejlepší výsledek lze logicky očekávat u pacientů se vstupně nízkými hodnotami 25-OHD₃.¹⁵

Zatímco observační studie pracující se spontánní koncentrací vitaminu D přináší poměrně homogenní výsledky, prospektivní randomizované studie s podáváním vitaminu D nejsou zdaleka tak přesvědčivé. Příčin může být více, nejdůležitější se zdají být tyto tři: dosažená hodnota vitaminu D, doba expozice a polymorfismus VDR. Řada studií pracuje s fixní dávkou vitaminu D a dosažené hodnoty neměří, ostatní studie dosáhly hodnoty, která oddělila léčenou a kontrolní skupinu, ale nemusela být dostatečná pro sledovaný jev. Vyšetření hodnoty vitaminu D u Masajů ve východní Africe ukázalo hodnoty v horní polovině „normálního“ rozmezí našich laboratoří.¹⁶ Doba expozice během studie může být příliš krátká na ovlivnění takových jevů, jako jsou kardiovaskulární komplikace nebo výskyt maligních tumorů. Vedle celkové doby expozice může mít vliv i její načasování. Ukazuje to zkušenost s imigranty na britských ostrovech, nežádoucími důsledky nedostatku vitaminu D jsou více postiženi ve druhé generaci, které chybí vitamin D od narození.⁴ Polymorfismy VDR vykazují podobnou asociaci s některými chorobami jako samotná hodnota vitaminu D, interference obou parametrů může ovlivnit výsledky studií.^{4,11,17}

Studie zabývající se vitaminem D u COVID-19 opět nacházejí geografický gradient pro závažnost onemocnění i mortalitu, která narůstá o 4,4 % na každý stupeň severní šířky nad 28. rovnoběžkou.^{13,18} Tam, kde byla dostupná informace o hodnotě vitaminu D, platí, že vyšší hodnoty, obvykle vyšší než 30 ng/ml, jsou spojeny s lehčím průběhem a nižší mortalitou.¹⁹ Rozdíl v hodnotě vitaminu D by mohl vysvětlovat i velké

rasové rozdíly v mortalitě na COVID-19, potvrzené v USA, ale i v jiných zemích.

Komentovaný článek je nejspíše vůbec první studií, která hodnotí suplementaci vitamínu D při infekci SARS-CoV-2. Z hlediska vývoje poznatků o vitamínu D obsahuje několik zajímavých bodů. Potvrzuje skutečnost, že efekt léčby vitamínem D se lépe prokazuje v akutních, krátkodobých studiích.²⁰ Prospektivní studie obvykle nezahrnují tak dlouhý časový úsek, který by byl potřeba k ovlivnění kardiovaskulárních chorob nebo malignit. Dalším důležitým faktorem může být volba přípravku pro substituci. Autoři si vybrali 25-OHD₃, který se ve studiích obvykle nepoužívá, u nás t. č. není jako lék dostupný vůbec. Svoji volbu zdůvodňují dříve potvrzenou lepší biologickou dostupností a kratším časem potřebným k dosažení účinné koncentrace u tohoto metabolitu. Některé práce ukazují, že k ovlivnění imunologických procesů je třeba farmakologická dávka, nikoliv pouhá suplementace vitamínu D.^{21,22} Ta je v praxi limitována rizikem hyperkalcemie, proto jsou doporučovány aktivátory VDR s omezenou kalcemickou aktivitou.²¹ Efekt vyšší dávky se patrně uplatnil v již zmíněné Tengově studii, kde bylo dosaženo lepšího přežívání při podávání parikalcitolu ve srovnání s kalcitriolem. V pokusu na zdravých dobrovolnících dokázal parikalcitol snížit bazální koncentrace tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNFα) a interleukinu 8 (IL-8) i zabránit jejich vzestupu po stimulaci lipopolysacharidem.²³ V jiné studii byl pacientům s CKD podáván parikalcitol jako léčba minerálové a kostní poruchy (CKD-MBD) a současně bylo sledováno vylučování lipokalinu asociovaného s želatinázou neutrofilů (NGAL), IL-17, IL-6, IL-1β, TNFα a interferonu gama (IFNγ) v moči in

vivo a v krvi po stimulaci fytohemaglutininem in vitro.²⁴ Parikalcitol podávaný intravenózně v dávce 5 µg dokázal potlačit prozánětlivou aktivitu v obou případech. Druhým mechanismem v obraně proti SARS-CoV-2 je zásah parikalcitolu do systému renin-angiotenzin-aldosteron.²⁵ Vitamin D obecně snižuje produkci reninu, in vitro byl prokázán efekt parikalcitolu na ACE2 (angiotenzin konvertující enzym II), který funguje jako receptor pro vstup SARS-CoV-2. Zda je možné tento jev využít v terapii, je zatím jen tématem pro další výzkum. V klinické studii účinek parikalcitolu na COVID-19 zatím studován nebyl.

Epidemiologická a observační data podporují hypotézu, že vitamin D a jeho metabolity se mohou stát minimálně podpůrnou léčbou onemocnění COVID-19.²⁶ Klinické potvrzení na větším souboru nemocných zatím chybí. Co můžeme již nyní udělat pro naše pacienty? Důsledná suplementace vitamínu D u všech je určitě namístě. V zimním období má u nás nízké hodnoty vitamínu D převážná část populace, riziko předávkování je při běžných suplementačních dávkách prakticky nulové. Podle literárních údajů jsou bezpečné dávky až do 10 000 IU cholekalciferolu denně.^{11,18} Doporučené dávky se podle různých zdrojů pohybují mezi 500 až 2 000 IU denně, u obézních a u starších pacientů s přepokládanou malabsorpcí pak v rozmezí 4 000–6 000 IU denně. Pacientům s diagnózou COVID-19 by měla být podána nárazově velká dávka vitamínu D, doporučováno je až 50 000 IU.¹¹ U pacientů s CKD 3–5 je vhodnější použití hydroxylovaných metabolitů, i když někteří autoři trvají na kombinaci obou.²⁷ V době pandemie COVID-19 může i volbu léčby CKD-MBD ovlivnit „přidaná hodnota“ aktivátorů VDR, jako je parikalcitol.

LITERATURA

- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl):S1689–S1696.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1678S–1688S.
- Grimes DS, Hindle E, Dyer T. Sunlight, cholesterol and coronary heart disease. *QJM* 1996;89:579–589.
- Grimes DS. Vitamin D and the social aspects of disease. *QJM* 2011;104:1065–1074.
- Embry AF, Snowdon LR, Vieth R. Vitamin D and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000;48:271–272.
- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–1503.
- Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2011;58:536–543.
- Pilz S, Iodice S, Zittermann A, et al. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011;58:374–382.
- Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115–1125.
- Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446–456.
- Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients* 2020;12:2097.
- Grant WB, Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918–1919 influenza pandemic in the United States. *Dermatoendocrinol* 2009;1:215–219.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020;12:988.
- Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One* 2010;5:e11088.
- 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.
- Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, et al. Vitamin D status indicators in indigenous populations in East Africa. *Eur J Nutr* 2013;52:1115–1125.
- Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:6665–6669.
- Benskin LL. A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19 Risk and Severity Is Increased in Vitamin D Deficiency. *Front Public Health* 2020;8:513.
- Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS ONE* 2020;15: e0239799.
- Maretzke F, Bechthold A, Egert S, et al. Role of Vitamin D in Preventing and Treating Selected Extraskelatal Diseases – An Umbrella Review. *Nutrients* 2020;12:969.
- Evans RM, Lippman SM. Shining Light on the COVID-19 Pandemic: A Vitamin D Receptor Checkpoint in Defense of Unregulated Wound Healing. *Cell Metab* 2020;32:704–709.

22. Dauletbaev N, Herscovitch K, Das M, et al. Down-regulation of IL-8 by high-dose vitamin D is specific to hyperinflammatory macrophages and involves mechanisms beyond up-regulation of DUSP1. *Br J Pharmacol* 2015;172:4757–4771.
23. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, et al. Paricalcitol reduces basal and lipopolysaccharide-induced (LPS) TNF-alpha and IL-8 production by human peripheral blood mononuclear cells. *Int Urol Nephrol* 2010;42:181–185.
24. Lucisano S, Arena A, Stassi G, et al. Role of Paricalcitol in Modulating the Immune Response in Patients with Renal Disease. *Int J Endocrinol* 2015;2015:765364.
25. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, et al. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J Intern Med* 2020 Jul 2;10.1111/joim.13149.
26. Arboleda JF, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D Supplementation: A Potential Approach for Coronavirus/COVID-19 Therapeutics? *Front Immunol* 2020;11:1523.
27. Jones G. Why dialysis patients need combination therapy with both cholecalciferol and a calcitriol analogs. *Semin Dial* 2010;23:239–243.