

Bestimmt die Vitamin-D-Supplementation den Therapieerfolg bei medikamentös behandelten Patienten mit Osteoporose?

Der Berner Osteoporosespezialist Professor Kurt Lippuner plädiert für eine konsequente Berücksichtigung der Vitamin-D-Insuffizienz in der Therapie der Osteoporose.

KURT LIPPUNER

Vitamin D spielt eine zentrale Rolle in der Erhaltung der Knochengesundheit. Eine Vitamin-D-Insuffizienz oder gar ein Vitamin-D-Mangel haben schwerwiegende Konsequenzen für den Kalziumhaushalt, insbesondere deshalb, weil der engmaschig kontrollierte und überlebenswichtige Serum-Kalzium-Spiegel um jeden Preis aufrechterhalten werden muss. Da der Knochen den einzigen Kalziumspeicher des menschlichen

Definitionen bei niedriger Vitamin-D-Versorgung

Vitamin-Insuffizienz:

25-Hydroxy-Vitamin D (im Serum) < 30 ng/ml

Vitamin-D-Mangel:

25-Hydroxy-Vitamin D (im Serum) \leq 9 ng/ml

Organismus darstellt, wird bei einem Kalziummangel stets auf diese Reserve zurückgegriffen. Als Folge nimmt der Knochenmineralgehalt ab und das Frakturrisiko steigt. Die Erkenntnis neuester epidemiologischer Studien, dass weltweit bei Osteoporosepatienten eine Unterversorgung mit Vitamin D eher die Regel als die Ausnahme bildet, ist daher besorgniserregend.

Vitamin D im Zentrum des Geschehens

Die Hauptquelle von Vitamin D ist die Haut. Unter dem Einfluss von Sonnenstrahlen im Ultraviolett-Spektrum (UV-B mit einer Wellenlänge zwischen 280 und 320 nm) wird in der Haut Provit-

Merksätze

- Im Gegensatz zur breiten Palette von Kalziumlieferanten beschränkt sich die Auswahl an Vitamin-D-reichen Nahrungsmitteln im Wesentlichen auf fettreiche Fische und auf Eier, sodass der Bedarf nicht allein über die Ernährung gedeckt werden kann.
- Bereits ein subklinischer Vitamin-D-Mangel hat schwerwiegende Konsequenzen, da er zu Muskelschwäche, Störungen der neuromuskulären Koordination und zu einem erhöhten Sturzrisiko führen kann: In Gegenwart einer gleichzeitigen osteoporosebedingten Knochenbrüchigkeit wird das Frakturrisiko hierdurch massiv erhöht.
- Bei postmenopausalen Frauen, die gegen Osteoporose behandelt werden, besteht eine weit verbreitete Vitamin-D-Unterversorgung.
- Diese könnte sich als nachteilig für die von den Osteoporosemedikamenten zu erwartende Frakturrisikosenkung auswirken und sollte, nicht zuletzt im Sinne der evidenzbasierten Medizin und in Anlehnung an die Studienprotokolle der Fraktur-Endpunktstudien, systematisch korrigiert werden.

amin D (7-Dehydrocholesterol) in Cholecalciferol (Vitamin D₃) umgewandelt. Vitamin D kann auch über die Nahrung aufgenommen werden. Im Gegensatz zur breiten Palette von Kalziumlieferanten beschränkt sich die Auswahl an Vitamin-D-reichen Nahrungsmitteln jedoch im Wesentlichen auf fettreiche Fische und auf Eier, sodass der Bedarf nicht allein über die Ernährung gedeckt werden kann.

Die biologische Aktivierung von Vitamin D₃ erfolgt in zwei Etappen: einer ersten (Hydroxylierung in Position 25) in der Leber und einer zweiten (1-alpha-Hydroxylierung) in der Niere (*Abbildung*). Das aktive 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ fördert schliesslich die Kalziumabsorption im Darm.

Nachgefragt ...

... bei Professor Dr. med. Kurt Lippuner, Inselspital Bern

«Noch werden zu wenige PatientInnen adäquat supplementiert»

ARS MEDICI: Bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose ist eine Vitamin-D-Insuffizienz auch in der Schweiz häufig und betrifft etwa jede Zweite. Wie häufig ist eine Vitamin-D-Unterversorgung bei postmenopausalen Frauen und bei Männern über 55 Jahre ohne bekannte Osteoporose in unserem Land?

Kurt Lippuner: Der auch in der Schweiz weit verbreitete Vitamin-D-Mangel bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose ist, abgesehen von weniger häufigen Ursachen wie Malabsorption und so weiter, hauptsächlich auf zwei Gründe zurückzuführen: die starke Abschwächung der UV-B-Strahlung in den Wintermonaten und die mit dem Alter abnehmende Kapazität der Haut, Vitamin D zu bilden. Beide Faktoren treffen auch für postmenopausale Frauen ohne Osteoporose und für ältere Männer zu, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch in diesen Populationen eine latente Vitamin-D-Insuffizienz vorhanden sein könnte. In der Tat gibt es Schweizer Daten, die eine weite Verbreitung der Vitamin-D-Unterversorgung in der Gesamtpopulation – sogar altersunabhängig – vermuten lassen.

ARS MEDICI: Selbst bei postmenopausalen Frauen mit bestehender Osteoporose wäre eine Vitamin-D-Supplementation in jedem zweiten Fall auch nach den neuen Prävalenzzahlen eigentlich überflüssig. Gibt es eine Möglichkeit, diejenigen – kosteneffizient und für den hausärztlichen Alltag praktikabel – herauszufiltern, die tatsächlich eine Langzeit-Vitamin-D-Supplementation brauchen?

Lippuner: Ihre Frage geht vom Standpunkt aus, dass gewisse Patienten mehr von einer Vitamin-D-Supplementation profitieren könnten als andere und dass ein gezielter Einsatz der Ressourcen zu einem kosteneffizienteren und qualitativ ebenso guten Ergebnis führen könnte. Leider muss ich Sie enttäuschen: Die Kosten für die Vitamin-D-Supplementation belaufen sich auf wenige Rappen pro Tag, die in keinem Vergleich zu den Kosten einer Messung des Vitamin-D-Spiegels stehen, insbesondere dann nicht mehr, wenn sowieso jede zweite Frau mit Osteoporose substituiert werden muss. Zudem verfügt Vitamin D über eine grosse Sicherheitsmarge, sodass die systematische Gabe von 400 bis 800 IE pro Tag bei jeder gegen Osteoporose behandelten Frau ohne Bedenken erfolgen kann und sollte.



Professor Kurt Lippuner

ARS MEDICI: Warum variieren die Angaben für den täglichen Vitamin-D-Supplementationsbedarf? Sie erwähnen die Fraktur-Endpunktstudien, wo 250 bis 600 IE als adäquat angesehen wurden. Die Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO) nennen hingegen 800 IE/Tag.

Lippuner: In den klinischen Fraktur-Endpunktstudien bei Patientinnen mit Osteoporose wurde eine Vitamin-D-Supplementation mit 250 bis 600 IE pro Tag durchgeführt, das heisst, es wurden zusätzlich zur normalen Diät 250 bis 600 IE Vitamin D täglich dazugegeben. Die SVGO empfiehlt eine tägliche Einnahme über Supplemente und Diät von insgesamt 800 IE bei gegen Osteoporose behandelten Frauen. Die Zahlen sind in diesem Sinne konsistent. Sie reflektieren, dass auf der einen Seite die Sicherheitslimite nach oben noch weit entfernt liegt (bis zu 2000 IE pro Tag können bedenkenlos verabreicht werden) und auf der anderen Seite die minimale tägliche Dosis, je nach Endpunkt, eher bei 400 oder bei 800 IE täglich liegen kann.

ARS MEDICI: Dass bei einmal diagnostizierter Osteoporose die Behandlung neben den empfohlenen Allgemeinmassnahmen und den Knochenstoffwechsel beeinflussenden Medikamenten auch immer eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung umfassen muss, leuchtet ein. Wann sind entsprechende Supplemente in der Primärprävention sinnvoll? Die letztes Jahr in «The Lancet» publizierte RECORD-Studie kam ja zum Schluss, dass eine Routinesupplementation mit oralem Kalzium und Vitamin D₃ zur Frakturprävention keinen signifikanten Beitrag leistet.

Lippuner: In der Primärprävention, also bei Gesunden, ist die Sachlage in der Tat weniger klar als bei wegen Osteoporose behandelten PatientInnen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Routinesupplementation mit Kalzium und

Vitamin D in der Primärprävention eventuell keinen Beitrag zur Frakturprävention liefern könnte. Dies heisst jedoch nicht, dass es diesen Effekt nicht gibt, sondern lediglich, dass dieser bei Gesunden zu klein sein könnte, um im Rahmen von klinischen Studien nachgewiesen zu werden. Entsprechend haben auch gewisse Studien gezeigt, dass insbesondere bei Patienten mit Vitamin-D- und/oder Kalziummangel die Substitution zu einer Senkung des Frakturrisikos führt.

Bei Patienten mit Osteoporose ist hingegen die Datenlage eindeutig, und ich begrüsse es sehr, dass Sie die systemati-

sche Supplementation mit Kalzium und Vitamin D bei diesen Patienten als einleuchtend betrachten. So einleuchtend diese auch sein mag, der Sachverhalt ist der, dass noch zu wenige PatientInnen adäquat «supplementiert» werden. Deshalb ist jede Gelegenheit gut, um zu betonen, dass im Sinne der evidenzbasierten Medizin die Frakturrisikosenkungen in den klinischen Endpunktstudien immer mit einer adäquaten, parallel zur Therapie verlaufenden Supplementation erreicht wurden. ■

Herr Professor Lippuner, wir danken Ihnen für das Gespräch.

Liegen tiefe Vitamin-D-Spiegel vor, wird intestinal ein geringerer Anteil des zugeführten Kalziums absorbiert, es entsteht eine Tendenz zur Hypokalzämie, welche im Rahmen eines streng überwachten Regelmechanismus via Parathormonanstieg korrigiert wird. Ein solcher wird bereits ab einem Vitamin-D-Serumspiegeln von 30 ng/ml beobachtet, weshalb bei diesem Wert die Schwelle der Vitamin-D-Insuffizienz angesetzt wird. Neben der Steigerung der renal-tubulären Rückresorption von Kalzium bewirkt Parathormon eine Kalziumfreisetzung aus dem Knochen und gewährleistet damit die Konstanzhaltung beziehungsweise Normalisierung des Serum-Kalzium-Spiegels. Bei anhaltender Vitamin-D-Insuffizienz wird der Knochen im Rahmen eines sekundären Hyperparathyreoidismus regelrecht von seinem Kalzium erleichtert, die Mikroarchitektur wird nach und nach zerstört, das Frakturrisiko steigt an. Bei einem Vitamin-D-Mangel, also noch tieferen Spiegeln, wird zusätzlich neu gebildeter Knochen nicht mehr adäquat mineralisiert, es entsteht eine Osteomalazie. Solange der Vitamin-D-Mangel nicht korrigiert worden ist, kann Kalzium weder in ausreichenden Mengen im Darm aufgenommen noch adäquat in den Knochen eingebaut werden.

Bei Patienten, die medikamentös gegen Osteoporose behandelt werden, ist kaum auf einen Therapieerfolg zu hoffen, solange der neu aufgebaute Knochen in Folge eines inadäquaten Vitamin-D-Haushalts nicht mineralisiert werden kann. In allen klinischen Fraktur-Endpunktstudien bei medikamentös behandelten Osteoporosepatientinnen und -patienten wurde deshalb eine adäquate Versorgung durch Zufuhr von 250 bis 600 IE Vitamin D täglich sichergestellt.

Eine adäquate Vitamin-D-Versorgung ist also von zentraler Bedeutung für gesunde Knochen und bei jeder medikamentösen Therapie der Osteoporose.

Vitamin-D-Unterversorgung ist auch in der Schweiz die Regel

In der Schweiz, wie in allen Regionen nördlich des 40. Breitengrades, ist die UV-B-Strahlenexposition der Bevölkerung im Winter durch die schräge Sonneneinstrahlung stark reduziert, und die kutane Vitamin-D-Bildung nimmt ab. Klinisch relevant

ist dies insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten, bei denen erschwerend dazukommt, dass die Kapazität der Haut, Vitamin D zu bilden, im Vergleich zu jüngeren Menschen deutlich reduziert ist. Wird, wie allgemein akzeptiert, ein Vitamin-D-Serumspiegel von 30 ng/ml als Grenzwert für eine Vitamin-D-Insuffizienz angenommen, so liegt eine solche bei ungefähr 50 Prozent der postmenopausalen Schweizer Frauen mit Osteoporose vor, was auch der durchschnittlich eruierten Häufigkeit anderer Länder Europas und der ganzen Welt entspricht, wie wir kürzlich im Rahmen einer multizentrischen, internationalen Studie zeigen konnten (1). Weniger als 1 Prozent der genannten Patientinnen weist einen schweren Vitamin-D-Mangel auf (definiert als Vitamin-D-Serumspiegel ≤ 9 ng/ml). Diese Zahlen sind ebenfalls mit denjenigen aus den USA vergleichbar (52% resp. 1,1% bei 1536 nordamerikanischen Frauen mit behandelter Osteoporose).

Bereits eine Vitamin-D-Insuffizienz, also ein subklinischer Vitamin-D-Mangel, hat schwerwiegende Konsequenzen: Noch bevor sich eine erkennbare Osteomalazie manifestiert, kann er zu Muskelschwäche, Störungen der neuromuskulären Koordination und zu einem erhöhten Sturzrisiko führen. In Gegenwart einer gleichzeitigen osteoporosebedingten Knochenbrüchigkeit wird das Frakturrisiko hierdurch massiv erhöht. In der Tat wiesen in einer kürzlich publizierten klinischen Studie 97 Prozent aller Patientinnen, die älter als 50 waren und die wegen einer osteoporotischen Fraktur hospitalisiert wurden, einen Vitamin-D-Serumspiegel unter 30 ng/ml auf.

Welche Lösungen können vorgeschlagen werden?

Anerkannterweise bildet Vitamin D einen unverzichtbaren Bestandteil der Therapie bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose. Der tägliche Bedarf an Vitamin D kann kaum über die Nahrungsmittel erfolgen, da diese in der Regel keine ausreichenden Mengen an Vitamin D enthalten. Eine ausgewogene Ernährung genügt daher nicht, um den Vitamin-D-Bedarf für gesunde Knochen sicherzustellen. Der Bedarf kann auch nicht über die Sonneneinstrahlung gedeckt werden, da diese in unseren Breitengraden im Winter für eine adäquate Synthese

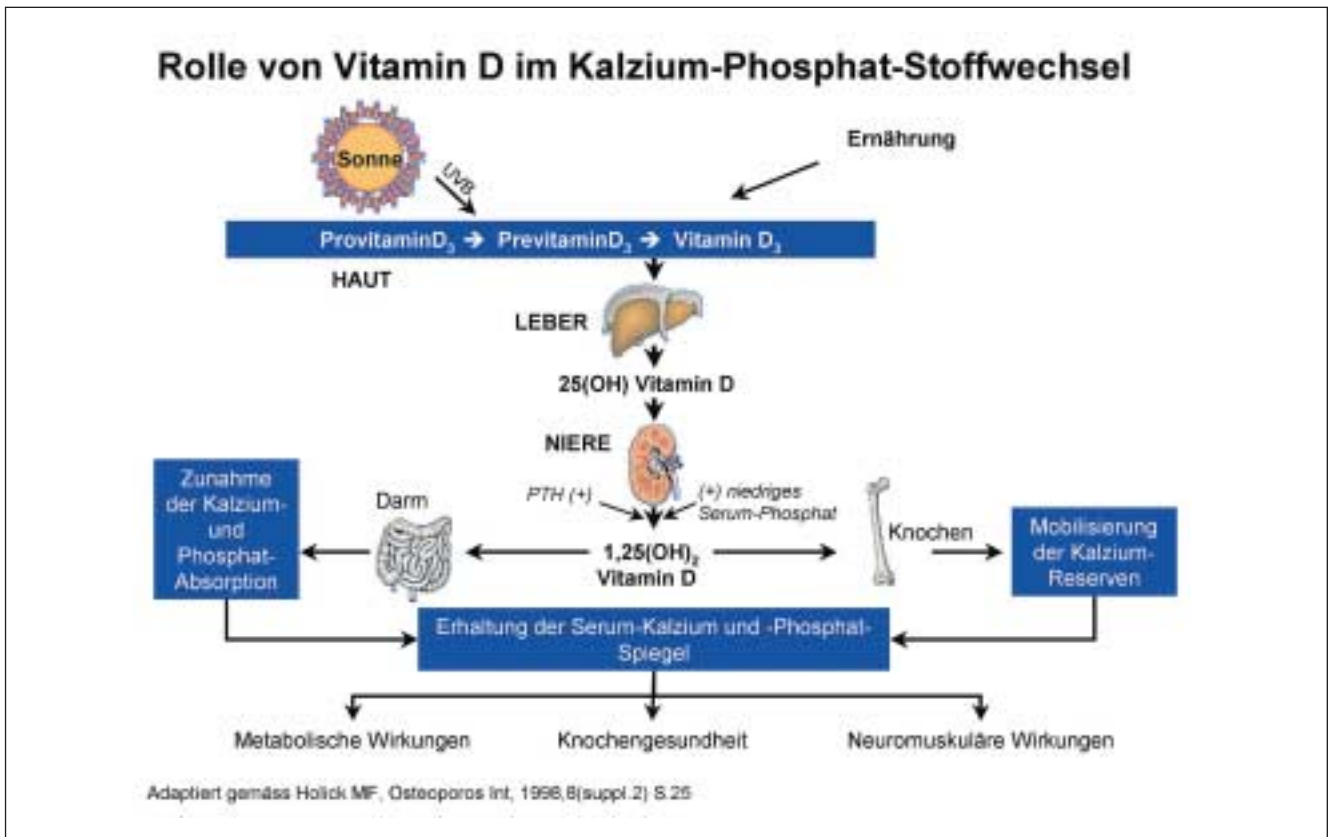


Abbildung: Rolle von Vitamin D₃ im Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel

der Vitamin-D-Vorstufen nicht ausreicht und da die Haut des älteren Menschen zudem auch im Sommer nicht genügend Vitamin D für die Deckung des Tagesbedarfs bilden kann.

Bei gegen Osteoporose behandelten Frauen empfiehlt die Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO) deshalb die tägliche Einnahme von 800 IE Vitamin D (2). Dies kann nur über eine Vitamin-D-Supplementation gesichert werden und gehört zur Begleittherapie einer jeden medikamentösen Behandlung der Osteoporose. Letzteres ist auch im Sinne einer auf medizinischen Evidenzen basierenden Therapie, da in allen primären Fraktur-Endpunktstudien mit Alendronat (Fosamax®), Raloxifen (Evista®) und Risedronat (Actonel®) eine adäquate Vitamin-D-Versorgung durch Zufuhr von 250 bis 600 IE täglich sichergestellt wurde.

Mit 2000 IE Vitamin D pro Tag, die als sichere maximale tägliche Vitamin-D-Dosis gelten, ist das therapeutische Fenster gross, und die empfohlene Tagesdosierung von 800 IE/Tag kann als konservativ niedrig angesehen werden.

Fazit

Bei postmenopausalen Frauen, die gegen Osteoporose behandelt werden, besteht eine weitverbreitete Vitamin-D-Unterversorgung. Diese könnte sich als nachteilig für die von den Osteoporosemedikamenten zu erwartende Frakturrisikosenkung

auswirken und sollte, nicht zuletzt im Sinne der evidenzbasierten Medizin und in Anlehnung an die Studienprotokolle der Fraktur-Endpunktstudien, systematisch korrigiert werden. Aus Wirksamkeits- und Sicherheitsüberlegungen sollte eine Tagesdosis von 2000 IE nicht überschritten werden. ■

Prof. Dr. med. Kurt Lippuner
Poliklinik für Osteoporose
Imhoof-Pavillon
3010 Bern

E-Mail: kurt.lippuner@insel.ch

Referenzen:

1. Lips P, Chandler J, Lippuner K, Ragi ES, Norquist J, Delmas, Hosking D.: High prevalence of vitamin D inadequacy among community dwelling postmenopausal women with osteoporosis. Presented at: 27th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, September 23-27, 2005, Nashville, TN, USA.
2. Guidelines der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO), im Internet als pdf-Datei abrufbar unter: www.svgo.ch

Interessenlage: Der Originalbeitrag des Autors ist Bestandteil einer Mediendokumentation, welche uns von der Firma MSD zugestellt worden ist. Die Poliklinik für Osteoporose am Inselsspital Bern war eines der Hauptzentren der vorgestellten internationalen Studie.