

Vitamin D im Fokus

Müssen die Empfehlungen geändert werden?

Die aktuellen Empfehlungen zur Vitamin-D-Supplementierung für die Sturz- und Frakturprophylaxe wurden kürzlich von den Autoren einer in der Zeitschrift «Lancet» publizierten Metaanalyse infrage gestellt (1); wir berichteten in AM 1/2014 (2). Im Folgenden begründen Ernährungswissenschaftler und Mediziner, warum diese Metaanalyse mit Vorsicht zu geniessen ist und die gültigen Empfehlungen dadurch nicht ausser Kraft gesetzt werden.



«Fragwürdige Evidenz und Methodik»

Prof. Dr. med. Heike Bischoff-Ferrari

Wir stimmen mit Bolland und Kollegen darin überein, dass sie in ihren Arbeiten wichtige Fragen zur Wirksamkeit von Vitamin D aufgegriffen und dabei neue und technisch korrekte analytische Methoden eingesetzt haben. Zwei Aspekte ihres Vorgehens sind in unseren Augen allerdings bedenklich, da sie die wissenschaftliche Aussagekraft ihrer Schlussfolgerungen beeinträchtigen könnten.

Die Autoren haben in ihre Analyse zahlreiche Studien eingeschlossen, die wenig geeignet waren, das eigentliche Potenzial von Vitamin D aufzuzeigen. Zwar beschränkte man sich bei den Studienbeispielen in einem ersten wichtigen Schritt auf randomisierte, kontrollierte Studien, jedoch wiesen viele dieser Studien andere Mängel auf, die ihren Ausschluss gerechtfertigt hätten. Die Analyse der Autoren (1) enthält Studien mit verblindeten und offenen Designs, mit Follow-up-Perioden, die teilweise zu kurz anberaumt waren (1–3 Monate), mit weit variierender Dosierung und variabler Adhärenz sowie mit einer Endpunkterfassung (Frakturaten, Krebs, Gefässerkrankungen und Mortalitätsraten), die von primär über sekundär bis zu nicht prädefiniert reichte und die entsprechend nur teilweise bestätigt war.

Als Beispiel seien die Analysen zum Effekt von Vitamin D auf die Gesamtrate der Knochenbrüche beziehungsweise auf die Rate der Hüftfrakturen aufgeführt: Die beiden einflussreichsten Studien dazu waren die Grant-Studie mit einer dokumentierten Adhärenz von weniger als 50 Prozent und die Smith-Studie (3) mit einer jährlich eingesetzten Megadosis von 300 000 IE Vitamin D. Es wurde in mehreren Metaanalysen gezeigt, dass die Effektivität von Vitamin D auf das Frakturrisiko mit der Qualität der eingeschlossenen Studien, der Adhärenz und der Dosierung variiert (4–6).

Darüber hinaus legten die Autoren bei der Durchführung ihrer sequenziellen Metaanalyse einen willkürlichen Grenzwert von 15 Prozent für die meisten Endpunkte und 5 Prozent für die Mortalität fest. Aus einer volksgesundheitlichen Perspektive – die bei einer kostengünstigen Intervention wie Vitamin D zum Tragen kommt – sind diese Grenzwerte zu hinterfragen.

Dazu dokumentieren die Autoren selbst für Vitamin D plus Kalzium eine signifikante 8-prozentige Reduktion der Gesamtfrakturenrate sowie eine signifikante 16-prozentige Abnahme der Hüftfrakturen. Ausserdem zeigen die Autoren eine signifikante Verringerung der Gesamtmortalitätsrate um 4 Prozent durch die Gabe von Vitamin D allein beziehungsweise in Kombination mit Kalzium, was im Zusammenhang mit den oben beschriebenen Limitierungen der eingeschlossenen Studien besonders bemerkenswert ist. Eine berechtigte Frage eines Kliniklers lautet: Soll ich bei meinen Patienten eine Vit-

amin-D-Supplementation abbrechen, weil Vitamin D das Hüftbruchrisiko um nur 16 Prozent (in Verbindung mit Kalzium) und die Mortalität nur um 4 Prozent statt 5 Prozent verringert? Dabei hat eine um 4 Prozent verringerte Mortalitätsrate bereits einen enormen volksgesundheitlichen Wert. Bolland und Kollegen erklären ihre Metaanalyse zum Goldstandard der Evidenz, deren Ergebnis laut den Autoren auch von neu eingehenden Studien nicht umgestossen werden kann. Wir widersprechen dieser Konklusion wegen der fragwürdigen Auswahl der Studien und wegen des fragwürdigen strikten Grenzwerts der Autoren. Obwohl sich unsere Bedenken in erster Linie auf die Argumente der Autoren gegen die Wirksamkeit von Vitamin D zur Prävention von Knochenbrüchen und zur Verringerung der Mortalität fokussieren, können die gleichen Bedenken auch auf die anderen Endpunkte zutreffen.

Angesichts der geringen Risiken und Kosten einer Vitamin-D-Supplementierung erachten wir eine Einstellung der laufenden Studien zu Vitamin D oder eine Einstellung der aktuellen Empfehlungen zu Vitamin D als verfrüht und nicht ausreichend begründet. Tatsächlich sprechen eine 4-prozentige Verringerung der Mortalität und eine 16-prozentige Verminderung des Hüftbruchrisikos für eine Fortführung der heutigen Empfehlungen zu Vitamin D.

Prof. Dr. med.

Heike A. Bischoff-Ferrari, DrPH
Klinikdirektorin, Klinik für Geriatrie,
UniversitätsSpital Zürich
Leiterin, Zentrum Alter und Mobilität,
USZ und Stadtspital Waid
Koordinatorin DO-HEALTH
Gloriastrasse 25, 8091 Zürich
E-Mail: heike.bischoff@usz.ch

Dieses Statement wurde gemeinsam mit folgenden Ko-Autoren verfasst: E.J. Orav, Dept. of Medicine, Harvard Medical School; W.C. Willett: Dept. of Nutrition; Harvard School of Public Health; B. Dawson-Hughes, Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Centre on Aging, Tufts University Boston. Die Übersetzung erschien erstmals in der «Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin»: Bischoff-Ferrari, Orav EJ, Willett WC, Dawson-Hughes B: Vitamin D: Fragwürdige Evidenz und Methodik. Kommentar zu Bolland et al.: Der Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf skeletale, vaskuläre oder krebserkrankte Erkrankungen – eine Trial-Sequential-Metaanalyse. SZE 2014; 1: 36–37.



«Die Ergebnisse der aktuellen Metaanalyse sollten keinesfalls überinterpretiert werden.»

Uwe Gröber, Akademie und Zentrum für Mikronährstoffmedizin, Essen

1. Knochendichte ist kein guter Prädiktor

Die Knochendichte als primärer Endpunkt wird gern als Surrogatparameter für die Frakturrate herangezogen. Es ist allerdings bekannt, dass sich die Messung der Knochendichte in der hier untersuchten Altersgruppe nur als mässiger Prädiktor für das Frakturrisiko eignet (7).

2. Parathormonspiegel ist wichtig

Für die optimale Resorption von Kalzium im Gastrointestinaltrakt ist ein 25-OH-D-Status von 32 ng/ml beziehungsweise 80 nmol/l notwendig (8). Zur Beurteilung des Effektes von Vitamin D auf die Knochen sollte auch der Parathormon-(PTH-)Spiegel mit erfasst werden. Zur Vermeidung eines Anstiegs des osteolytisch wirkenden Parathormons beziehungsweise eines sekundären Hyperparathyreoidismus sind mindestens 25-OH-D-Werte ≥ 40 ng/ml (≥ 100 nmol/l) notwendig (9, 10).

3. Hohe Dosis Vitamin D ist nötig

Um einen normalen Vitamin-D-Status (25-OH-D: 30–60 ng/ml) zu erreichen, ist die Supplementierung von mindestens 2000 bis zu 4000 IE Vitamin D₃ pro Tag für Erwachsene notwendig, wie Dosisfindungsstudien der Universität Toronto bereits in den Neunzigerjahren gezeigt haben (11).

4. Vitamin-D-Mangel lässt Knochen altern

Aktuelle Studien der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (UKE) zeigen, dass ein Vitamin-D-Mangel mit einer vorzeitigen Alterung des Knochens einhergeht. Ein Mangel an Vitamin D hat langfristig nicht nur einen Einfluss auf die Knochendichte, sondern stört auch die gesunde Mineralisierung des Knochens und lässt den Knochen vorzeitig altern. Das trägt wesentlich zur erhöhten Anfälligkeit für Knochenbrüche und Stressfrakturen bei. Eine Untersuchung der Bruchmechanik der Knochen mittels der sogenannten Mikro-

computertomografie konnte zeigen, dass ein Vitamin-D-Mangel sowohl die Entstehung als auch die Ausbreitung von Brüchen erhöht. Für einen Vitamin-D-Mangel ist ein Anstieg der mit weichem Knochengewebe (Osteoid) bedeckten Flächen charakteristisch. Dieser stört die Mineralisierung des restlichen Knochengewebes. Der Knochen wird sozusagen versiegelt und kann dadurch nicht mehr am Remodelling durch Osteoklasten und Osteoblasten teilnehmen. Die Analyse der Knochenmineraldichte ergab zudem, dass das weiche Knochengewebe einen höheren Anteil an reifem Kollagen und mineralischen Bestandteilen aufwies, die für gealtertes Gewebe charakteristisch sind (12–14).

5. Gute Studien belegen günstige Vitamin-D-Effekte

In einer im Juli 2012 im «New England Journal of Medicine» von Frau Prof. Heike Bischoff-Ferrari publizierten Metaanalyse wurden die Originaldaten von 30 011 Studienteilnehmern aus 11 doppelblinden und randomisierten Studien gepoolt. Die klassische Intent-to-Treat-Analyse der 30 011 Personen zeigte eine statistisch nicht signifikante Reduktion der Hüftfrakturen um 10 Prozent. Wenn man jedoch den Effekt in Abhängigkeit von der tatsächlich eingenommenen Vitamin-D-Menge untersuchte, dann zeigt sich in der Gruppe mit der höchsten Dosierung (792–2000 IE Vitamin D/Tag; im Median 800 IE Vit-

amin D/Tag) eine statistisch signifikante Reduktion der Hüftfrakturen um 30 Prozent, verglichen mit den Personen der Kontrollgruppe. Bei jenen Personen, die pro Tag weniger als 792 IE Vitamin D supplementierten, war keine statistisch signifikante Reduktion der Hüftfrakturen nachweisbar. Eine vergleichbare Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit war für alle nicht vertebraalen Frakturen nachweisbar. Die Subgruppenanalyse zeigte in allen Altersgruppen – bei zu Hause lebenden Senioren und bei Senioren im Pflegeheim – mit der höchsten Vitamin-D-Dosierung eine signifikante Reduktion der Frakturen (6). Die Ergebnisse einer Knochenbiopsiestudie an 675 Patienten geben einen Schwellenwert der 25-OH-D-Spiegel ≥ 75 nmol/l beziehungsweise ≥ 30 ng/ml als Zielwert für einen gesunden Knochenstoffwechsel an, ab dem keine Mineralisationsstörungen mehr nachweisbar sind (15).

Neben einer positiven Wirkung auf die Knochendichte hat Vitamin D einen unmittelbaren, stärkenden Effekt auf die Muskulatur, was neben einer Begünstigung des Kalziumeinstroms in die Muskelzelle durch eine rezeptorvermittelte Stimulation der Muskelproteinsynthese erklärt wird (16–18). Möglicherweise ist dieser Zusatzeffekt für die Frakturdektion unter Vitamin-D-Supplementierung entscheidend, da Stürze den primären Risikofaktor für Frakturen darstellen. Dies untermauern auch Studienergebnisse,

Die Metaanalyse von Reid, Bolland und Grey (1)

Endpunkt war die Veränderung der Knochenmineraldichte als Biomarker für eine beginnende Osteoporose. Der durchschnittliche 25-OH-D-Spiegel lag dabei in 8 Studien (n = 1791) bei < 20 ng/ml beziehungsweise < 50 nmol/l. In 10 Studien nahmen die Probanden (n = 2294) weniger als 800 IE Vitamin D pro Tag ein.

Wie die Forscher der Universität Auckland berichten, sind die Ergebnisse aus 23 Studien mit 4082 Teilnehmern, davon 92 Prozent Frauen (Alter: ± 59), in der Summe enttäuschend.

Die Einnahme von Vitamin D durch gesunde Erwachsene sei sinnlos, da sie die Knochendichte nicht steigere. Dabei wurden Knochendichtemessungen in den Studien an unterschiedlichen Stellen (z.B. Hüfte, Lendenwirbelsäule, Oberschenkelhals, Trochanter, Vorderarm oder Gesamtkörper) vorgenommen. In nur 6 Studien zeigte sich ein möglicher Nutzen einer im Schnitt zweijährigen Supplementierung von Vitamin D im Hinblick auf die Knochendichte. Ein Effekt war auch bei solchen Probanden nicht nachweisbar, die zusätzlich Kalzium einnahmen (wie dies von Osteologen heute empfohlen wird). Im Hinblick auf die Knochendichte blieb am Ende nur eine leichte signifikante präventive Wirkung am Oberschenkelhals übrig (0,8%, 95%-KI: 0,2–1,4).

aus: Gröber U, Holick MF, Kisters K, Barvencik F: Vitamin D im Fokus. SZE 2014; 1: 34–36.

wonach es bereits nach 2 bis 3 Monaten der Vitamin-D-Supplementierung zu einer signifikanten Reduktion des Sturzrisikos kommt, die Muskulatur also sehr schnell auf eine Vitamin-D-Zufuhr reagiert, und worauf sich die Frakturrisiko bereits nach etwa 6 Monaten bemerkbar macht (19).

In der Reanalyse einer 2009 publizierten Metaanalyse von 8 doppelblinden und randomisierten Studien mit einer hochwertigen Sturzerfassung zeigte Vitamin D über alle Studien hinweg einen Benefit (OR = 0,73 [0,62; 0,87]; $p = 0,0004$). Zudem konnte die Relevanz der Vitamin-D-Dosierung auch bezüglich der Sturzreduktion bestätigt werden: In der höheren Dosis (700–1000 IE Vitamin D/Tag) reduzierte Vitamin D das Sturzrisiko um 34 Prozent (OR = 0,66 [0,53; 0,82] $p = 0,0002$), während in der niedrigeren Dosierung keine Sturzreduktion auftrat (OR = 1,14 [0,69; 1,87]) (20).

Fazit

Die Ergebnisse der aktuellen Metaanalyse aus dem «Lancet» sollten keinesfalls überinterpretiert werden. Wichtige Faktoren wie eine ausreichend hohe Vitamin-D-Dosierung für die ossäre Wirkung, die Parathormonspiegel oder der Effekt auf die Muskulatur wurden nicht berücksichtigt. Die 25-OH-D-Status-orientierte Supplementierung von Vitamin D₃ bleibt eine wichtige präventivmedizinische Strategie, um die Knochengesundheit in allen Altersstufen zu fördern sowie das Fraktur- und Sturzrisiko bei älteren Menschen zu vermindern. Die Supplementierung sollte sich im Hinblick auf die ossäre Wirkung und intestinale Kalziumresorption an einem 25-OH-D-Status von ≥ 75 nmol/l beziehungsweise ≥ 30 ng/ml orientieren, dies gilt insbesondere in der Pharmakotherapie der Osteoporose, bei der unter anderem auch Bisphosphonate eingesetzt werden. ❖

Uwe Gröber

Akademie und Zentrum

für Mikronährstoffmedizin

Zweigertstrasse 55, D-45130 Essen

E-Mail: uwegroeber@gmx.net

Dieses Statement wurde gemeinsam mit folgenden Ko-Autoren verfasst: MF Holick, Boston University Medical Center, Massachusetts; K Kisters, St. Anna Hospital, Med. Klinik I, Herne; F Barvenick, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Osteologie und Biomechanik. Es erschien erstmals in der «Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin»: Gröber U, Holick MF, Kisters K, Barvenick F: Vitamin D im Fokus. SZE 2014; 1: 34–36.

Literatur unter www.arsmedici.ch

Literatur:

1. Reid IR, Bolland MJ, Grey A: Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383: 146–155.
2. Bonifer R: Vitamin D und Knochendichte. *ARS MEDICI* 2014; 104(1): 13–14.
3. Smith H et al.: Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women – a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46 (12): 1852–1857.
4. Grant AM et al.: Oral vitamin D₃ and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9471): 1621–1628.
5. Bischoff-Ferrari HA et al.: Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169 (6): 551–561.
6. Bischoff-Ferrari HA et al.: A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367: 40–49.
7. Leslie W, Morin SN, Lix L: Rate of bone density change does not enhance fracture prediction in routine clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4): 1211–1218.
8. Heaney RP: Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5): 1535–1541.
9. Wacker M, Holick MF: Vitamin D-Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013; 5(1): 111–148.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al.: Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1153–1158.
11. Vieth R: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5): 842–856.
12. Seitz S, Koehne T, Barvencik F et al.: Impaired bone mineralization accompanied by low vitamin D and secondary hyperparathyroidism in patients with femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2013; 24(2): 641–649.
13. Busse B, Bale HA, Zimmermann EA et al.: Vitamin D deficiency induces early signs of aging in human bone, increasing the risk of fracture. *Sci Transl Med* 2013; 5 (193): 193ra88, doi: 10.1126/scitranslmed.3006286.
14. Breer S, Krause M, Marshall RP et al.: Stress fractures in elderly patients. *Int Orthop* 2012; 36(12): 2581–2587.
15. Anderson JL, May HT, Horne BD et al.: Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010; 106(7): 963–968.
16. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F et al.: Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19(2): 265–269.
17. Ceglia L, da Silva Morais M, Park LK et al.: Multistep immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle. *J Mol Histol* 2010; 41(2-3): 137–142.
18. Ceglia L, Niramitmahapanya S, Morais MD et al.: A randomized study on the effect of vitamin D₃ supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): E1927–35.
19. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al.: Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339(1): 339: b3692.
20. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H et al.: Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168(12): 1340–1349.