

## Vitamin-D-Supplementierung

# Mode oder evidenzbasierte Prävention?

**Vitamin D erlebte in den letzten Jahren einen grossen Boom. Die Publikationen zu Zusammenhängen zwischen Vitamin-D-Mangel und Erkrankungen jenseits von Knochenfrakturen füllten die Fachjournale. Doch konnte eine Vitamin-D-Supplementierung im Umkehrschluss bisher keinen positiven Effekt liefern. Und gemäss zweier neuer Metaanalysen sind auch die klassischen Indikationen Sturz- und Frakturrisiko nun plötzlich nicht mehr so stichhaltig.**

Ein Vitamin-D-Mangel ( $< 50$  nmol/l Vitamin  $D_3$ ) kommt in der Bevölkerung in Europa und im Mittleren Osten gemäss einem Positionspapier der European Calcified Tissue Society (ECTS) häufig vor. In Nordeuropa tritt er bei  $< 20$  Prozent der Bevölkerung auf, in Westeuropa bei 30 bis 60 Prozent, in Süd- und Osteuropa sowie im Nahen Osten bei bis zu 80 Prozent (1). Doch beziffern internationale wie auch nationale Fachgesellschaften die Grenzwerte für einen Vitamin-D-Mangel ( $< 75$ ,  $< 50$ ,  $< 25$  nmol/l) unterschiedlich, wie Dr. Martina Heim, Leitende Ärztin und Leiterin Akutgeriatrie Kantonsspital Graubünden, am Jahreskongress der SGAIM erklärte, sodass eigentlich nicht klar ist, wann substituiert werden soll.

### Zur Sturz- und Frakturprävention empfohlen

Auch die Empfehlungen sind sehr unterschiedlich. Die WHO empfiehlt eine Vitamin-D-Supplementierung im Winter bei Personen, die nördlich des 42. Breitengrades leben. Amerikanische Fachgesellschaften wie das Institute of Medicine raten zu einer altersadaptierten Supplementierung ( $< 70$  Jahre: 600 IE/Tag Vitamin D;  $> 70$  Jahre: 800 IE/Tag Vitamin D) (2), die Endocrine Society supplementiert nur Personen mit einem Vitamin-D-Mangel und keine gesunden (3). Die US Preventive Services Task Force (USPSTF) rät dagegen von einer täglichen Supplementierung von niedrig dosiertem ( $\leq 400$  IE) Vitamin D zur Frakturprävention primärpräventiv bei postmenopausalen Frauen ab beziehungsweise erachtet auch die Evidenz für eine Dosis von  $> 400$  IE als ungenügend (4). Die europäische ECTS empfiehlt die Supplementierung bei Risikogruppen sowie 400 bis 600 IE/Tag für alle Schwangeren, 400 bis 800 IE/Tag für alle älteren Personen in Heimen und 400 bis 700 IE/Tag für alle über 70-Jährigen (1). In der Schweiz schliesslich empfiehlt die Eidgenössische Ernährungskommission 600 IE für Kinder und Jugendliche sowie 800 IU/Tag für Menschen ab 60 Jahren (5), die Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO)  $\geq 800$  IE/Tag bei Osteoporosepatienten (6) und die Schweizerische Geriatriische Gesellschaft 800 IE/Tag bei  $> 60$ -Jährigen ohne Vitamin-D-Spiegel-Bestimmung (7).

### Widersprüchliche Ergebnisse

Nun haben aber zwei kürzlich publizierte unterschiedliche Metaanalysen keinen Vorteil einer Vitamin-D-Supplementierung hinsichtlich des Sturz- und Frakturrisikos von gesunden Erwachsenen gefunden.

Die eine Metaanalyse untersuchte bei gesunden, zu Hause lebenden Personen  $> 50$  Jahre den Effekt von Kalzium, Vitamin D oder der Kombination aus beidem auf das Risiko für Hüft-, vertebrale und nonvertebrale Frakturen aus 33 randomisierten kontrollierten Studien mit gesamthaft 51 145 Teilnehmern. Für keine der drei Therapievarianten zeigte sich im Vergleich zu keiner Therapie ein Effekt auf das Frakturrisiko. Dies unabhängig von den dabei eingesetzten Vitamin-D-Dosierungen, der Nahrungskalziummenge, dem Geschlecht und den Ausgangs-Vitamin-D-Spiegeln (12).

Die zweite Metaanalyse über 81 randomisierte kontrollierte Studien ( $n = 53\,537$ ) untersuchte den Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf die muskuloskeletale Gesundheit. Die gepoolten Analysen erbrachten keine Risikoreduktion durch Vitamin D auf die Gesamtfrakturen, auf Hüftfrakturen oder Stürze, mit ähnlichen Resultaten für die verschiedenen Vitamin-D-Dosierungen. Der Einfluss auf die Knochendichte war klinisch nicht relevant (13). Die Autoren empfehlen eine Anpassung der aktuellen Guidelines (13).

### Schützt Vitamin D vor weiteren Erkrankungen?

Allein schon der Zuwachs an publizierten Arbeiten zum Effekt von Vitamin D auf andere Erkrankungen widerspiegelt ein grosses Interesse an diesem essenziellen Vitamin. Waren es zwischen 2002 und 2005 noch rund 700 Arbeiten, sind zwischen 2015 und 2018 mehr als 2000 Arbeiten dazu erschienen. Doch der Enthusiasmus für die Vitamin-D-Supplementierung zur Prävention von extraskeletalen Erkrankungen wie Herz- und Krebserkrankungen ist mit der Publikation einiger nun abgeschlossener Studien etwas verflogen.

In der 3 Jahre dauernden EVITA-Studie beispielsweise wurde der Effekt von täglich 4000 IE Vitamin  $D_3$  versus Placebo auf die Gesamtmortalität bei Herzinsuffizienzpatienten ( $n = 400$ ) mit einem Vitamin- $D_3$ -Spiegel  $< 75$  nmol/l untersucht. Die Vitamin-D-Supplementation konnte dabei die Mortalität nicht reduzieren (8).

Die grosse VITAL-Studie (Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren) untersuchte bei 26 000 Personen mittleren bis höheren Alters ohne kardiovaskuläre, Krebs- oder sonstige schwere Erkrankungen den präventiven Effekt von 2000 IE Vitamin  $D_3$  pro Tag oder Placebo während 5 Jahren. Es zeigte sich kein Vorteil für die Vitamin-D-Supplementierung, die kardiovaskulären Ereignisse oder Krebserkrankungen traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf (9).

Auch in der kleinen onkologischen SUNSHINE-Studie (n = 139) zeigte sich kein Effekt von hoch dosiertem Vitamin D<sub>3</sub> (4000 IE/Tag vs. 400 IE/Tag) auf das progressionsfreie Überleben bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Kolonkarzinom (10). Eine weitere Studie (AMATERASU) untersuchte den präventiven Effekt von 2000 IE/Tag Vitamin D<sub>3</sub> versus Placebo auf das rückfallfreie Überleben bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren (n = 417). Nach Studienende (5 Jahre) zeigte sich zwischen den Gruppen kein Unterschied im progressionsfreien Überleben, auch nicht in der Subgruppe mit tiefem Vitamin-D-Spiegel (20–40 nmol/l) (11).

## Und das Fazit?

Ein klarer Schluss könne aus diesen Studien und Empfehlungen nicht gezogen werden, konstatierte die Referentin. Vielleicht könnte man daraus folgern, dass gesunde, zu Hause lebende ältere Personen primärpräventiv keinen Anlass zur Supplementierung geben. Denn Resultate von in Pflegeheimen lebenden Patienten lassen sich vermutlich nicht auf zu Hause lebende Personen übertragen. Möglicherweise sollte ein Case-Finding die Giesskannenstrategie ablösen und die Supplementierung Kleinkindern zur Rachitisprophylaxe und Personen mit Osteomalazie oder mit osteoporotischen Frakturen oder der Behebung eines Mangels vorbehalten bleiben, so der abschliessende Kommentar von Chairman Prof. Michael Brändle, Chefarzt Allgemeine Innere Medizin/Hausarztmedizin, Kantonsspital St. Gallen. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Vitamin D – Hype or Hope?», Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin, 5. bis 7. Juni 2019 in Basel.

## Referenzen:

1. Lips P et al.: Management of endocrine disease: current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency; a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2019 Feb 1; pii: EJE-18-0736.R1.
2. Ross AC et al.: The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53–58.
3. Holick ME et al.: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930.
4. USPSTF: Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018; 319: 1592–1599.
5. Eidgenössische Ernährungskommission (EK): <https://www.eek.admin.ch/eek/de/home/pub/vitamin-d-mangel.html>
6. Meier C et al.: Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO/ASCO): Medikamentöse Osteoporosetherapie: Behandlungsdauer und Vorgehen nach Therapieende. *Swiss Medical Forum* 2017: 873–877.
7. Bischoff-Ferrari HA et al.: Vitamin-D-Supplementation in der Praxis. *Swiss Medical Forum* 2014: 949–953.
8. Zitterman A et al.: Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. *Eur Heart J* 2017; 38: 2279–2286.
9. Manson JE et al.: Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 33–44.
10. Ng K et al.: Effect of high-dose vs standard-dose vitamin D<sub>3</sub> supplementation on progression-free survival among patients with advanced or metastatic colorectal cancer: the SUNSHINE randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 312: 1370–1379.
11. Urashima M et al.: Effect of vitamin D supplementation on relapse-free survival among patients with digestive tract cancers: the AMATERASU randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 312: 1361–1369.
12. Zhao JG et al.: Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2017; 318: 2466–2482.
13. Bolland MJ et al.: Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 847–858.