

# Kalzium und Vitamin D

## Neues in Sachen Knochengesundheit

HEIKE A. BISCHOFF-FERRARI\*, HANNES B. STAEHELIN\*\*



Der vorliegende Artikel fasst die Studienlage und die bisher gewonnenen Erkenntnisse zu Kalzium und Vitamin D zusammen, diskutiert die daraus resultierenden Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften und orientiert über die Supplementierung dieser für die Knochengesundheit unverzichtbaren Substanzen.

Obwohl Kalzium einen wesentlichen Baustein unserer Knochen darstellt, zeigen neuere Daten aus klinischen Interventionsstudien, dass Kalziumtabletten als Einzeltherapie das Frakturrisiko nicht zu senken vermögen (1). Aufgrund dieser Studien kann zudem eine Zunahme des kardiovaskulären Risikos unter Kalziumtabletten nicht ausgeschlossen werden (2). Da Kalzium jedoch unbestritten einen essenziellen Bestandteil für eine optimale Knochengesundheit darstellt, sollten natürliche Kalziumquellen aus der Ernährung bevorzugt zum Einsatz kommen, da diese mit keinem erhöhten kardiovaskulären Risiko belegt sind.

Neben einer kalziumreichen Ernährung steht eine Optimierung der Vitamin-D-Versorgung im Vordergrund. Vitamin D fördert die Kalziumaufnahme aus dem Darm und hat zudem einen unmittelbaren, stärkenden Einfluss auf die Muskulatur (3, 4). Dieser Benefit führt, wie in Metaanalysen von randomisiert und doppelblind durchgeführten klinischen Interventionsstudien bei älteren Menschen belegt, zu einer etwa 20-prozentigen Verminderung von Stürzen und Frakturen,

inklusive Hüftfrakturen (4, 5). Dieser Benefit war jedoch nur in Studien mit höheren Vitamin-D-Dosierungen nachweisbar. Im Unterschied zu Kalzium ist die Sicherstellung einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung ohne Supplemente schwierig, da die hauteigene Vitamin-D-Produktion via Sonnenexposition von der Jahreszeit, dem Tragen von Sonnenschutz und dem Alter abhängt und Vitamin-D-Quellen in der Ernährung rar sind (6). Das spiegelt sich in der weitverbreiteten Vitamin-D-Unterversorgung in der Bevölkerung wider. Man geht heute davon aus, dass etwa 50 Prozent der Personen aller Altersstufen eine Insuffizienz aufweisen (25-Hydroxyvitamin D < 50 nmol/l) und weniger als 30 Prozent einen für die Frakturrisiko adäquaten Vitamin-D-Spiegel von 75 nmol/l erreichen (7, 8). Die Empfehlungen der International Osteoporosis Foundation (IOF) 2010 raten dementsprechend ab dem 60. Lebensjahr generell zu einer Vitamin-D-Supplementierung von täglich 800 bis 1000 IE und zu einem Zielwert des 25-Hydroxyvitamin D im Blut von 75 nmol/l (9).

### Kalzium und Knochengesundheit

Die Richtlinien der Schweizer Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO), des Institute of Medicine (IOM), der Internatio-

nal Osteoporosis Foundation (IOF) und der World Health Organization (WHO) empfehlen ausnahmslos eine ausreichende Kalziumzufuhr für eine optimale Knochengesundheit, wobei die Zufuhrempfehlungen für Erwachsene zwischen 1000 und 1300 mg pro Tag schwanken. Allen Richtlinien gemeinsam ist, dass immer die gesamte Kalziumzufuhr gemeint ist, also die Kalziumquellen aus der Nahrung die Basis bilden. Gemäss IOM vom November 2010 wird Kindern zu einer altersabhängigen Kalziumeinnahme von täglich 700 bis 1200 mg geraten; für alle Erwachsenen im Alter von 19 bis 50 Jahren sind es 1000 mg täglich, 1200 mg pro Tag für Frauen ab 51 Jahren und älter, 1000 mg für Männer bis zum 70. beziehungsweise 1200 mg für Männer ab dem 70. Lebensjahr. Die sichere obere Einnahmegränze für Erwachsene wurde vom IOM altersabhängig auf Werte zwischen 2000 und 3000 mg Kalzium pro Tag festgelegt.

### IOM-Empfehlungen für Kalzium

Die neuesten IOM-Empfehlungen für die verschiedenen Altersgruppen basieren grösstenteils auf Kalzium-Balance-Studien, die sich meist auf kleine Zeiträume von 7 bis 12 Tagen beziehen (10). Dies muss kritisch beurteilt werden, da längerfristige Expositionen mit diesem Studien-

\*Zentrum für Alter und Mobilität, Universität Zürich und Stadtspital Waid

\*\*Prof. em., Geriatrie Universitätsklinik Basel

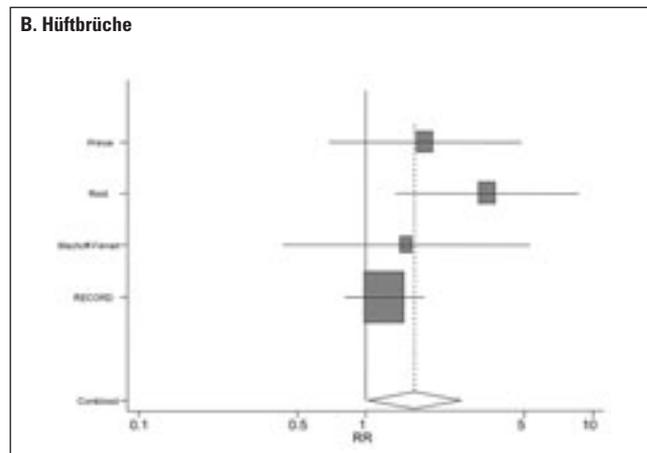
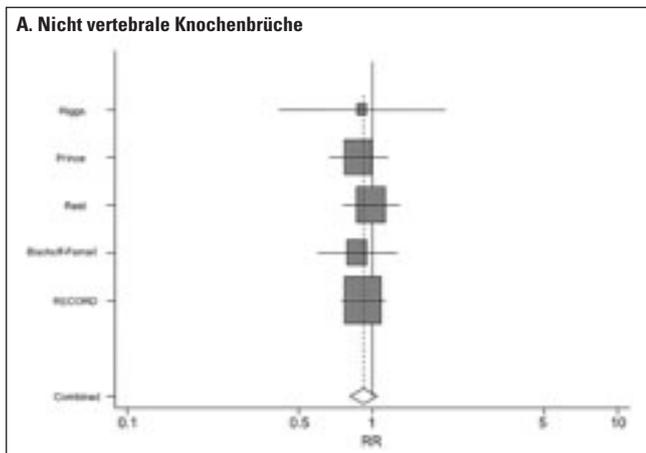


Abbildung 1: Kalziumsupplementation im Vergleich zu Placebo – Ergebnisse aus randomisierten Doppelblindstudien

Die Grafiken bilden die relativen Risiken der einzelnen Studien ab (Raute); der jeweilige Querbalken repräsentiert das 95%-KI.

**Zu Grafik A:** Unter Einbezug von 6740 Studienteilnehmern (Männer und Frauen) aus 5 randomisierten Doppelblindstudien (38, 54–57) war die Kalziumsupplementation (800 bis 1600 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo mit einer neutralen Wirkung auf nichtvertebrale Frakturen verbunden (pooled RR = 0,92 [95%-KI: 0,81, 1,05]).

**Zu Grafik B:** Unter Einbezug von 6504 Studienteilnehmern (Männer und Frauen) aus 4 randomisierten Doppelblindstudien (38, 54–56) war die Kalziumsupplementation (600 bis 1200 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo mit einem 64%-igen signifikant erhöhten Hüftbruchrisiko verbunden (pooled RR = 1,64; 95%-KI: 1,02, 2,64).

Die Grafiken A und B sind adaptiert nach Bischoff-Ferrari HA et al. Calcium Intake and Risk of Hip Fracture in Men and Women: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies and Randomized Controlled Trials, Am J Clin Nutr 2007. Copyright © (2007), Am J Clin Nutrition. All Rights reserved (1).

ansatz nicht erfasst werden. Klinische Studien mit den Endpunkten Knochendichte oder Frakturen würden die neuesten Empfehlungen des IOM nicht unbedingt unterstützen beziehungsweise bei älteren Menschen mit Hüftbruchrisiko sogar Sicherheitsbedenken postulieren. In einer Zusammenfassung der klinischen Interventionsstudien wurden Supplementdosierungen zwischen 500 und 2000 mg Kalzium pro Tag untersucht, die mit 1,66 Prozent an der lumbalen Wirbelsäule oder 1,64 Prozent an der Hüfte nur mässige Zunahmen der Knochendichte zeigten (11, 12). Hinsichtlich des wichtigsten Endpunkts Knochenbruch konnten zwei Metaanalysen von klinischen Studien im Vergleich zu Placebo keine signifikante Frakturreduktion unter einer Kalziumsupplementation von täglich 800 bis 1600 mg (ohne Vitamin D) nachweisen (1, 13). In einer Metaanalyse mit vier Doppelblindstudien konnte zudem ein nachteiliger Effekt einer Kalziumsupplementation zwischen 600 und 1200 mg pro Tag auf das Hüftfrakturrisiko nicht ausgeschlossen werden (1). Jede einzelne dieser vier Doppelblindstudien wies auf ein erhöhtes Hüftbruchrisiko hin, was insgesamt einem signifikant erhöhten Risiko von 64 Prozent entsprach (1) (Abbildung 1). Die beschriebenen Daten aus randomisiert und doppelblind durchgeführten

Interventionsstudien spiegeln sich auch in der grossen populationsbasierten NHANES-Studie wider, wo sich kein Zusammenhang zwischen einer höheren Kalziumzufuhr und der Knochendichte an der Hüfte zeigte. Lediglich bei Frauen mit 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln unter 50 nmol/l korrelierte die höhere Kalziumeinnahme mit der Knochendichte an der Hüfte (14). Ferner konnte in einer Metaanalyse grosser Kohortenstudien keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der mit der Ernährung aufgenommenen Kalziummenge und dem Hüftbruchrisiko etabliert werden (1). Die kalziumsparende Wirkung von Vitamin D (oft wird ja Kalzium mit Vitamin D verabreicht) wird in den neuesten IOM-Empfehlungen nicht berücksichtigt. Neuere Studien, die sich mit der Interaktion zwischen 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln und der zugeführten Kalziummenge beschäftigen, zeigen, dass eine Kalziumaufnahme über 800 mg täglich, ab einem mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel von etwa 45 nmol/l, keinen weiteren Benefit bezüglich Parathormonsuppression oder Knochendichte an der Hüfte bringt, hingegen verbessern sich die Parathormonsuppression (15) und die Knochendichte (14) an der Hüfte mit höheren 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln unabhängig von der Kalziumzufuhr.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass eine Kalziumgabe ohne Vitamin D – gemäss klinischen Interventionsstudien – keine Reduktion der Frakturen bewirkt. Damit rückt Vitamin D als zentrale Strategie zur Erhaltung der Knochengesundheit in den Vordergrund, was eine Anpassung der Zufuhrempfehlungen für Kalzium unter Vitamin-D-Supplementation sinnvoll erscheinen lässt (14, 15). Unter einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung genügt eine tägliche Kalziumeinnahme von 700 bis 800 mg, da Vitamin D die Kalziumaufnahme fördert, also Kalzium spart. Diese Zielmenge an Kalzium lässt sich über eine gesunde Ernährung (reich an Milchprodukten oder über kalziumreiche Mineralwässer; siehe Seite 15ff) ohne Weiteres zuführen, was in einer grossen klinischen Studie zu einer Frakturreduktion (100 000 IE 4-monatlich) bei Personen mit einer mittleren Kalziumzufuhr von 742 mg/Tag führt (16).

### Kalziumsupplementation und Sicherheit

Ein weiterer Kritikpunkt an den neuesten IOM-Empfehlungen zur Kalziumeinnahme ist die hoch gewählte sichere obere Einnahmegrenze von 2000 bis 3000 mg Kalzium pro Tag. Neuere Daten von Boland et al. zum kardiovaskulären Risiko unter einer Kalziumsupplementation (2)

sind mit dieser Sicherheitsvorgabe schwer vereinbar.

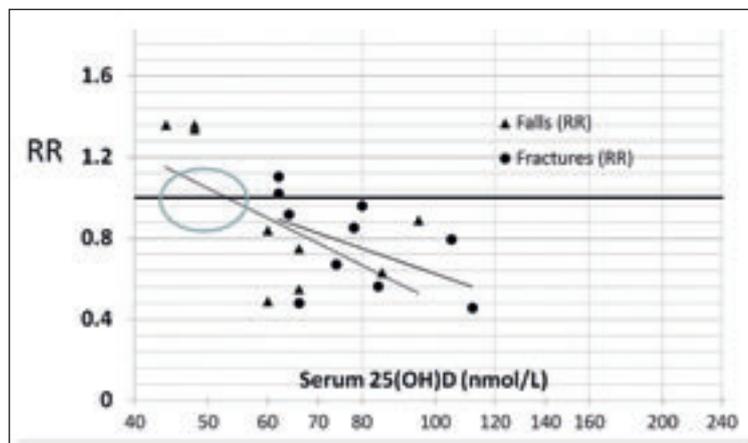
Bolland untersuchte in einer Metaanalyse von 11 qualitativ hochwertigen klinischen Studien die Wirkung von Kalziumtabletten auf das Herzinfarktrisiko (2). Es zeigt sich, dass Kalziumtabletten in einer Dosierung von täglich 600 bis 1200 mg, im Vergleich zu einem Scheinpräparat, das Herzinfarktrisiko um etwa 30 Prozent erhöhen. Zudem zeichnet sich ein erhöhtes Risiko für andere Herz-Kreislauf-Ereignisse wie Schlaganfall ab. Obwohl diese Arbeit auf einer sekundären Analyse von Frakturstudien beruht und deshalb auch kritisiert wurde, imponiert die Datenlage durch deren Konsistenz über die einzelnen Studien und verschiedenen Endpunkte hinweg. Sie wird auch durch eine Langzeitbeobachtung einer einzelnen Studie von Lewis et al. (17), die in der

Metaanalyse von Bolland eingeschlossen war, nicht entkräftet.

Wichtig zu bemerken ist, dass das Herzinfarktrisiko in der Bolland-Metaanalyse vor allem bei solchen Personen erhöht war, die bereits über die Nahrung gut mit Kalzium versorgt waren. Dies betraf Personen mit einer ernährungsbedingten Kalziumaufnahme von täglich mehr als 805 mg. Hier war das Herzinfarktrisiko unter der Kalziumsupplementation um 85 Prozent erhöht (RR = 1,85; 95%-KI: 1,28–2,67), während bei Personen mit einer geringeren ernährungsbedingten Kalziumaufnahme kein Risiko bestand (RR = 0,98; 95%-KI: 0,69–1,38) (2). Um ein kardiovaskuläres Risiko zu vermeiden, sollte also eine gezielte Kalziumsupplementation erfolgen, und zwar bei solchen Personen, die ihren Kalziumbedarf nicht über die Ernährung decken können.

Wichtig ist, festzuhalten, dass es in der Studie von Bolland sowie in der WHI-Studie um die Einnahme von Kalziumtabletten und nicht um die Nutzung von Kalziumquellen aus der Nahrung ging. Eine kalziumreiche Ernährung über Milchprodukte oder kalziumreiche Mineralwässer ist, wie in grossen Beobachtungsstudien gezeigt wurde, nicht mit einem erhöhten Risiko für Herzinfarkt oder Nierensteine verbunden (18, 19). Für eine optimale Knochengesundheit sollte der Kalziumbedarf also im besten Fall ganz über natürliche Nahrungsmittel gedeckt werden. Ein Glas Milch enthält bereits 300 mg Kalzium – unabhängig vom Fettgehalt.

Kann der Kalziumbedarf nicht über die Ernährung gedeckt werden, was bei älteren Menschen häufig der Fall ist, sollten Kalziumtabletten – wie die Bolland-Daten erkennen lassen – nicht überdosiert wer-



**Abbildung 2: 25-Hydroxyvitamin-D-Zielwert für eine optimale Fraktur- und Sturzreduktion**  
Die Dreiecke und Kreise zeigen das relative Risiko (RR) der einzelnen Studien, in denen untersucht wurde, inwieweit eine Vitamin-D-Supplementation das Sturz- und Frakturrisiko im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vermindert. Das RR der einzelnen Studien ist gegen den in der jeweiligen Therapiegruppe erreichten 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel aufgetragen. Die Linien zeigen Trendlinien (gestrichelt für Sturzstudien; durchgezogen für Frakturstudien). Bei einem Serumwert von 50 nmol/l ist der Effekt auf Stürze und Frakturen neutral. Der 25-Hydroxyvitamin-D-Zielwert für eine optimale Sturz- und Frakturverminderung liegt anhand dieser visuellen Exploration von Doppelblindstudien bei mindestens 75 nmol/l.  
Die Grafik ist adaptiert nach Bischoff-Ferrari HA et al. Benefit-risk assessment of vitamin D, Osteoporosis International 2010. Copyright © (2010), Osteoporosis International. All rights reserved (29).

den. Für die Praxis wäre daher eine gezielte Kalziumsupplementierung unter Berücksichtigung der bereits über die Ernährung erfolgenden Kalziumversorgung sinnvoll. Dieser Aspekt berücksichtigt die Empfehlung der SVGO (1000 mg Kalzium insgesamt bezieht sich auf Ernährung + Tabletten). Da in verschiedenen Ernährungskohorten älterer Menschen selten weniger als 500 mg Kalzium täglich über die Ernährung konsumiert werden, sind Kalziumtabletten mit einer Dosierung von mehr als 500 mg pro Tag selten indiziert.

### Vitamin D und Knochengesundheit

Ein schwerer Vitamin-D-Mangel führt bei Kindern zu Rachitis und bei Erwachsenen zu einer Osteomalazie (20, 21). Klinisch gehört neben einer Mineralisationsstörung eine proximal betonte Myopathie, die sich in Schmerzen und Muskelschwäche äussern kann, zu den Symptomen eines schweren Vitamin-D-Mangels (22). Die Mineralisationsstörung kann zu Knochenschmerzen und Frakturen führen. Bei Kindern kann es zudem zu einer Hypokalzämie kommen, die sich als Tetanie oder in Krämpfen äussern kann (23). Bei älteren Erwachsenen führt ein Mangel

an Vitamin D zu einem erhöhten Sturz- und Frakturrisiko (24).

Zusätzlich hat Vitamin D, neben einer positiven Wirkung auf die Knochendichte, einen unmittelbaren, stärkenden Effekt auf die Muskulatur durch eine rezeptorvermittelte Stimulation der Muskelprotein-synthese (3, 25). Möglicherweise ist dieser Zusatzeffekt für die Frakturverminderung unter Vitamin-D-Supplementation entscheidend, da Stürze den primären Risikofaktor für Frakturen darstellen (26). Dazu passt, dass es unter Vitamin-D-Supplementation bereits nach zwei bis drei Monaten zu einer signifikanten Reduktion des Sturzrisikos kommt, die Muskulatur also sehr schnell auf eine Vitamin-D-Zufuhr reagiert (4), und dass sich die Frakturverminderung bereits nach etwa 6 Monaten bemerkbar macht, wie Studien mit Vitamin D zeigen, was nicht allein durch eine Verbesserung der Knochendichte erklärt werden kann (27, 28).

Im Gegensatz zur Kalziumsupplementierung ist die Wirksamkeit von Vitamin-D-Supplementen in der Sturz- und Frakturverminderung belegt. In zwei 2009 publizierten Metaanalysen mit 12 randomisierten Doppelblindstudien zur Frakturverminderung und 8 doppelblinden, randomisiert durchgeführten Studien zur

Sturzreduktion reduzierte Vitamin D in einer Dosierung von täglich 700 bis 1000 Einheiten das Knochenbruch- und das Sturzrisiko um etwa 20 Prozent (4, 5). Adhärenzadjustierte Dosierungen von weniger als 480 IE/Tag zeigten in diesen Metaanalysen keine Frakturverminderung; ebenso wenig konnte unter einer Behandlungsdosis von weniger als 700 IE pro Tag eine Sturzreduktion beobachtet werden (4, 5). In der höheren Dosierung erwies sich Vitamin D hingegen in allen Untergruppen der älteren Bevölkerung (ältere und jüngere Personen, zu Hause lebend oder im Alters-/Pflegeheim lebend) bei der Verringerung von Frakturen und Stürzen als wirksam. Bemerkenswert ist zudem, dass dieser Benefit in der Frakturverminderung von einer zusätzlichen Kalziumsupplementierung unabhängig war (Frakturverminderung mit und ohne Kalziumsupplement: 21%) (5).

Die Daten der beiden oben beschriebenen Metaanalysen von 2009 (4, 5) wurden in einer 2010 durchgeführten Vitamin-D-Benefit-Risiko-Analyse zusammengefasst, um den Zielwert für 25-Hydroxyvitamin D für einen optimalen Fraktur- und Sturzschutz zu evaluieren (Abbildung 2) (29). Wie diese Daten zeigen, ist der schützende Effekt von Vitamin D bei einem Serumwert von 50 nmol/l neutral. Erst ab einem Zielwert von mindestens 75 nmol/l lässt sich eine Reduktion von Stürzen und Frakturen nachweisen (29). Aufgrund dieser Daten empfiehlt die IOF 2010 in ihrem «Position Paper on Vitamin D» einen therapeutischen 25-Hydroxyvitamin-D-Zielwert von mindestens 75 nmol/l, um einen ausreichenden Schutz gegen Stürze und Frakturen zu erreichen (9).

### Diskussion der Datenlage zu Vitamin D und Frakturverminderung

Eine Metaanalyse zu Vitamin D und Prävention jeglicher Frakturen bei Personen im Alter von 50 Jahren und älter wurde 2007 im Auftrag des US Department of Health and Human Services (HHS) erstellt (30). Eingeschlossen wurden 10 Doppelblindstudien sowie 3 nicht verblindete Studien (n = 58 712). Aus dem Resultat liess sich kein signifikanter Benefit ablei-

ten (pooled Odds Ratio = 0,90; 95%-KI: 0,81–1,02). Ausserdem postulierte der Bericht (analog einer früheren Metaanalyse von Boonen et al., in die ebenfalls nicht verblindete Studien eingeschlossen worden waren), dass ein positiver Effekt von Vitamin D von einer zusätzlichen Kalziumsupplementation abhängt, die unabhängig von der Vitamin-D-Dosis und vor allem bei institutionalisierten älteren Menschen zu einer Frakturdektion beiträgt (31).

Eine neuere 2010 publizierte Metaanalyse untersuchte die Originaldaten von 7 grösseren Studien, darunter auch nicht verblindete Studien und Studien mit intramuskulär verabreichtem Vitamin D (n = 68 500; Alter 47+) (32): 2 unverblindete Studien (33, 34), 1 Studie mit intramuskulärer Vitamin-D-Gabe (35) und 4 (von 12 gemachten) Doppelblindstudien (1 Studie mit intermittierender Vitamin-D<sub>2</sub>-Gabe ohne Kalzium [36], 1 Studie mit 400 IE Vitamin D<sub>3</sub> ohne Kalzium [37], 1 Studie mit 800 IE Vitamin D<sub>3</sub> mit und ohne Kalzium und einer Adhärenz von weniger als 50% [38] sowie eine Studie mit 400 IE Vitamin D plus Kalzium [39]). Für Vitamin D plus Kalzium fanden die Autoren eine Reduktion des Frakturrisikos über alle Frakturen hinweg (Hazard Ratio = 0,92; 95%-KI: 0,86–0,99) sowie eine nicht signifikante Verringerung der Hüftbrüche (Hazard Ratio = 0,84; 95%-KI: 0,70–1,01). Vitamin D allein führte unabhängig von der Dosierung zu keiner Frakturdektion, allerdings wurde die Adhärenz in der Auswertung nicht berücksichtigt, ausserdem wurden nur 4 von 14 verfügbaren Doppelblindstudien berücksichtigt.

2010 wurden in Toronto beim Kongress der American Society of Bone and Mineral Research die Ergebnisse einer internationalen Forschungskollaboration vorgestellt, die Originaldaten der einzelnen Teilnehmer aus 12 Doppelblindstudien untersucht hat. Diese Daten zeigten eine dosisabhängige Wirkung von Vitamin D auf das Frakturrisiko und bestätigten damit die Ergebnisse der weiter oben beschriebenen, 2009 publizierten Metaanalysen von Doppelblindstudien (5) (Bischoff-Ferrari et al. ASBMR 2010, Abstract).

In den 3 Metaanalysen, die auch nicht verblindete Studien eingeschlossen haben, konnte möglicherweise kein Einfluss der Vitamin-D-Dosierung nachgewiesen werden, da Vitamin D frei verkäuflich ist und so in den nicht verblindeten Studien ein möglicher «Bias towards the null» befürchtet werden muss. Nicht berücksichtigt wurde ausserdem die Adhärenz zur Studienmedikation, was bei einer Adhärenz von weniger als 50 Prozent in der RECORD-Studie eine «echte Dosierungsevaluation» infrage stellt. Zudem wurde eine Dosis-Wirkungs-Beziehung von Vitamin D in epidemiologischen Studien für die Knochendichte an der Hüfte (40), die Beinfunktion (41, 42) und in Doppelblindstudien zur Sturzreduktion dokumentiert (4, 43). Ausserdem wurde in der 2009 publizierten Metaanalyse mit 12 Doppelblindstudien gezeigt, dass der zusätzliche Einschluss nicht verblindeter Studien zu einer signifikanten Variation der Studienqualität beiträgt, und zwar unabhängig von der Dosierung (5).

### Einfluss des Behandlungsintervalls

Zu einer Intervallbehandlung mit Vitamin D ist zu bemerken, dass die Halbwertszeit von Vitamin D drei bis sechs Wochen beträgt. Eine tägliche, wöchentliche oder monatliche Gabe einer äquivalenten Dosis ist damit nahezu gleichwertig, um einen Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels zu erreichen (800 IE täglich = 5600 IE wöchentlich = 24 000 IE monatlich [44]).

Inwieweit eine Therapie mit Vitamin D in grösseren Intervallen zu einer Knochenbruchprävention beiträgt, wird anhand der heutigen Datenlage kontrovers diskutiert. In einer Studie führte beispielsweise eine orale Supplementierung mit 100 000 IE in einem 4-monatlichen Intervall zu einer Frakturdektion (16), während eine orale Gabe von 500 000 IE Vitamin D in einem 12-monatlichen Intervall keine Frakturdektion ergab, sondern vielmehr das Risiko für Stürze und Knochenbrüche erhöhte, wie eine kürzlich publizierte Studie zeigte (45). Warum es bei den frakturgefährdeten älteren Studienteilnehmern unter der hoch dosierten Bolustherapie zu einer Zunahme des

Risikos kam, bleibt spekulativ. Eine Erklärung könnte eine durch die Vitamin-D-Wirkung ausgelöste schnelle Zunahme der muskulären Funktionsfähigkeit gewesen sein, was eventuell die Chance erhöht hat, unter der neu erlangten Mobilität zu stürzen (46). Alternativ könnte es unter der hohen Vitamin-D-Dosis zu einem akuten endokrinen und parakrinen Schutzmechanismus mit einem dadurch stimulierten Abbau des aktiven Vitamin-D-Metaboliten gekommen sein, der zu diesem gegenteiligen Effekt beigetragen haben könnte (47).

Im Gegensatz zu einer hoch dosierten jährlichen Gabe von Vitamin D führte eine hoch dosierte tägliche Vitamin-D-Gabe (2000 IE/Tag) – im Vergleich zum Standard von 800 IE/Tag – zu einer 39-prozentigen Verminderung der Rehospitalisationen im ersten Jahr nach der Hüftfraktur, wie eine ebenfalls kürzlich publizierte doppelblinde randomisierte Studie mit 173 älteren Patienten mit akutem Hüftbruch zeigte (48). Bei den im Mittel 84-jährigen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern wurde dieser Effekt vor allem erreicht durch eine signifikante 60-prozentige Verringerung der sturzassoziierten Verletzungen (im wesentlichen Refrakturen) sowie eine 90-prozentige signifikante Verminderung der schweren Infekte, die zur Rehospitalisation geführt haben (48). In dieser Studie zeigte eine höhere Vitamin-D-Dosis von 2000 IE/Tag verglichen mit 800 IE/Tag keinen Vorteil hinsichtlich des generellen Sturzrisikos (48). Aus diesen Daten ergibt sich, dass eine tägliche Vitamin-D-Gabe oder ein wöchentliches und monatliches Behandlungsintervall in der Prävention von Frakturen möglich ist. Aufgrund der heutigen Datenlage sollte dagegen auf hoch dosierte jährliche Behandlungsintervalle verzichtet werden.

### IOM-Empfehlungen Vitamin D 2010

Die neuesten IOM-Empfehlungen zu Vitamin D aus dem Jahr 2010 beziehen sich primär auf die Knochengesundheit und befürworten eine tägliche Zufuhr von 600 IE Vitamin D für alle Altersstufen bis 70 Jahre beziehungsweise 800 IE im höheren Alter – dies unter der Annahme

einer beschränkten Sonnenexposition. In der neuesten Empfehlung verdoppelt das IOM die sichere obere Einnahmegrenze von Vitamin D bei Erwachsenen von 2000 auf 4000 IE am Tag und setzt sie bei Kindern altersabhängig auf 1000 bis 3000 IE pro Tag fest. Laut IOM ist ein 25-Hydroxyvitamin-D-Blutwert von 50 nmol/l für 97 Prozent der Bevölkerung ausreichend, auch im Hinblick auf die Knochengesundheit.

Während eine höhere Vitamin-D-Empfehlung bei Senioren von den Frakturdaten aus klinischen Studien unterstützt wird, ist der Zielwert von 50 nmol/l für den Plasmaspiegel des 25-Hydroxyvitamin D nicht mit den neuesten Daten zur optimalen Knochengesundheit bei Erwachsenen vereinbar (Abbildung 2). In den beiden 2009 publizierten Metaanalysen war ein Blutwert von 50 nmol/l (gemessen an den in den Behandlungsgruppen erreichten 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln) nicht ausreichend für eine Knochenbruch- oder Sturzprävention (4, 5). Auch zeigen epidemiologische Daten aus der populationsbasierten grossen NHANES-Studie, dass die Knochendichte an der Hüfte sowohl bei jungen als auch bei älteren Erwachsenen weit über einen 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel von 50 nmol/l hinaus kontinuierlich ansteigt, was darauf hinweist, dass dieser IOM-Zielwert für eine optimale Knochengesundheit bei jüngeren und älteren Erwachsenen zu niedrig gewählt ist (49). Entsprechend empfiehlt die IOF, unter Berücksichtigung der gleichen wissenschaftlichen Daten, einen 25-Hydroxyvitamin-D-Zielwert von 75 nmol/l für eine optimale Fraktur- und Sturzprävention (9). Obwohl Vitamin D in mehreren qualitativ hochwertigen Studien das Sturzrisiko vermindern konnte und diese Evidenz auch in einer 2009 publizierten Metaanalyse zusammengefasst wurde (4), schliesst das IOM, dass die Datenlage zu Vitamin D und zur Sturzprävention inkonsistent sei und weiter evaluiert werden müsse. Diese Einschätzung steht im Gegensatz zu den Empfehlungen der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) der US Preventive Services Task Force von 2011 (50), den Richtlinien zur Sturzprävention der American

Geriatric Society und der British Geriatric Society von 2010 (51) sowie der Empfehlung der International Osteoporosis Foundation (IOF) von 2010 (9). Alle drei internationalen Institutionen haben Vitamin D als wirksames Therapeutikum zur Sturzprävention bei älteren Menschen deklariert.

Was die Sicherheit angeht, so wurde die sichere obere Einnahmegrenze in den neuesten Empfehlungen des IOM von 2000 auf 4000 IE verdoppelt, was angesichts der neuesten Benefit-Sicherheits-Analyse zu Vitamin D unterstützt wird (29). Im Gegensatz zu Kalziumsupplementen scheint eine Vitamin-D-Supplementation beziehungsweise ein 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel zwischen 75 und 110 nmol/l einen schützenden Effekt auf die Herz-Kreislauf-Gesundheit zu haben, wie eine Vielzahl von Beobachtungsstudien zeigt (52, 53).

#### Wann sollte der 25-Hydroxyvitamin-Blutwert gemessen werden?

Hier gibt es keine klaren Richtlinien. Grundsätzlich darf angenommen werden, dass eine Vitamin-D-Unterversorgung besteht. Bei Risikogruppen ist eine Messung jedoch sinnvoll, um sicherzustellen, dass der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel optimal korrigiert werden kann. Personen mit einem schweren Vitamin-D-Mangel (häufig bei älteren Personen mit Hüftfraktur, adipösen Menschen und Personen mit dunkler Hautfarbe) brauchen oft mehr als 800 IE Vitamin D pro Tag, um auf einen Zielwert von 75 nmol/l zu kommen. In der oben erwähnten Hüftbruchstudie erreichten über 70 Prozent der älteren Hüftbruchpatienten nach 12 Monaten unter einer täglichen Gabe von 800 IE Vitamin D und über 90 Prozent unter 2000 IE Vitamin D pro Tag einen Wert von 75 nmol/l (48). Wichtig ist die Adhärenz. In dieser Studie lag die Adhärenz nach zwölf Monaten bei über 90 Prozent. Um den Erfolg einer begonnenen Therapie zu beurteilen, könnte der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel nach 6 bis 12 Wochen kontrolliert werden. Als Faustregel gilt, dass die tägliche Aufnahme von 400 IU Vitamin D den Vitamin-D-Spiegel um etwa 10 nmol/l erhöht.

#### Fazit

Die Vitamin-D-Supplementation ist eine klinisch belegte Strategie zur Prävention von Knochenbrüchen und bietet zudem einen wichtigen Zusatzeffekt auf die Muskulatur und Sturzprävention. Eine reine Kalziumsupplementation führt hingegen zu keiner Verminderung von Frakturen, wie klinische Interventionsstudien ergeben haben. Daher sollten hochdosierte Kalziumsupplemente (1000 mg am Tag oder mehr) als Monotherapie nicht mehr in der Klinik zum Einsatz kommen, auch unter Berücksichtigung möglicher Risiken für die kardiovaskuläre Gesundheit. Dennoch ist eine ausreichende Kalziumzufuhr für die Knochengesundheit wichtig. Die ideale Strategie für eine optimale Knochengesundheit scheint die Kombination einer kalziumreichen Ernährung plus Vitamin-D-Supplementation zu sein. Falls über natürliche Nahrungsmittel nicht ausreichend Kalzium zugeführt werden kann, sind Kalziumsupplemente weiterhin sinnvoll, wobei meist eine Dosierung von maximal 500 mg pro Tag ausreicht, insbesondere wenn Vitamin D supplementiert wird.

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Heike A. Bischoff-Ferrari, Dr. PH Leiterin, Zentrum für Alter und Mobilität Universität Zürich und Stadtspital Waid SNF-Professorin, Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin UniversitätsSpital Zürich  
E-Mail: HeikeABischoff@aol.com

#### Literatur:

1. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007; 86 (6): 1780–1790.
2. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3691.
3. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Staehelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (2): 265–269.
4. 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.
5. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, 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. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460 (2): 213–217.
  7. Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr* 1992; 56 (3): 537–542.
  8. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346 (8969): 207–210.
  9. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21 (7): 1151–1154.
  10. Medicine Io. Dietary Reference Ranges for Calcium and Vitamin D. [www.ion.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx](http://www.ion.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx) 2010.
  11. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23 (4): 552–559.
  12. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1 (1): CD004526.
  13. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370 (9588): 657–666.
  14. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (5): 935–942.
  15. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G: Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005; 294 (18): 2336–2341.
  16. Zhu K, Devine A, Dick IM, Wilson SG, Prince RL. Effects of calcium and vitamin D supplementation on hip bone mineral density and calcium-related analytes in elderly ambulatory Australian women: a five-year randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (3): 743–749.
  17. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326 (7387): 469.
  18. Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 2010.
  19. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354 (7): 669–683.
  20. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997; 126 (7): 497–504.
  21. Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK, et al. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*; 93 (1): 158–171.
  22. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (4): 1080S–6S.
  23. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2008; 88 (2): 500S–506S.
  24. Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976; 1 (7960): 626–629.
  25. Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 2004; 89 (8): 781–784.
  26. Bischoff-Ferrari HA, Staehelin HB. Importance of vitamin D and calcium at older age. *Int J Vitam Nutr Res* 2008; 78 (6): 286–292.
  27. Ceglia L, da Silva Morais M, Park LK, et al. Multi-step 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.
  28. Cummings SR, Nevitt MC: Non-skeletal determinants of fractures: the potential importance of the mechanics of falls. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos Int* 1994; 4 Suppl 1: 67–70.
  29. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327 (23): 1637–1342.
  30. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337 (10): 670–676.
  31. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21 (7): 1121–1132.
  32. Cranny A, Horsley T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. [www.ahrq.gov/clinic/tp/vitadtp.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/tp/vitadtp.htm). 2007.
  33. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 30: 30.
  34. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ*; 340: b5463.
  35. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330 (7498): 1003.
  36. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents severe falls in elderly community-dwelling women: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *Aging Clin Exp Res* 2005; 17 (2): 125–132.
  37. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. 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.
  38. Lyons RA, Johansen A, Brophy S, et al. Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2007; 18 (6): 811–818.
  39. Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (4): 709–715.
  40. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al.: Oral vitamin D<sub>3</sub> 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.
  41. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B: Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116 (9): 634–639.
  42. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > = 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (3): 752–758.
  43. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 6: 6.
  44. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama* 2004; 291 (16): 1999–2006.
  45. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms M, Lips P. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* 2008; 19 (5): 663–671.
  46. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303 (18): 1815–1822.
  47. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or = 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (3): 752–758.
  48. Beckman MJ, Johnson JA, Goff JP, Reinhardt TA, Beitz DC, Horst RL. The role of dietary calcium in the physiology of vitamin D toxicity: excess dietary vitamin D<sub>3</sub> blunts parathyroid hormone induction of kidney 1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 1995; 319 (2): 535–539.
  49. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Platz A, et al. Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010; 170 (9): 813–820.
  50. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116 (9): 634–649.
  51. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the u.s. Preventive services task force. *Ann Intern Med*; 153 (12): 815–825.
  52. AGS/BGS: AGS / BGS Guidelines on Fall Prevention in Older Persons. [www.americangeriatrics.org/files/documents/health\\_care\\_pros/Falls.Summary.Guid.e.pdf](http://www.americangeriatrics.org/files/documents/health_care_pros/Falls.Summary.Guid.e.pdf) 2010.
  53. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension* 2008; 52 (5): 828–832.
  54. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168 (11): 1174–1180.
  55. Reid IR, Bolland MJ, Grey A: Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int* 2008; 19 (8): 1119–1123.
  56. Bischoff-Ferrari HA, Rees JR, Grau MV, Barry E, Gui J, Baron JA. Effect of calcium supplementation on fracture risk: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (6): 1945–1951.
  57. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006; 166 (8): 869–875.
  58. Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, Kumar R, Melton LJ, 3<sup>rd</sup>. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 1998; 13 (2): 168–174.