

Vitamin D: Fragwürdige Evidenz und Methodik

Kommentar zu Bolland et al.: Der Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf skeletale, vaskuläre oder krebsbedingte Erkrankungen – eine Trial-Sequential-Metaanalyse (TSA).

BISCHOFF-FERRARI HA.^{1,2}, ORAV EJ.³, WILLET WC.⁴, DAWSON-HUGHES B.⁵

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 Studienbei-



Heike
Bischoff-
Ferrari

spielen 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 rangierten 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 (2) 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 (3, 4).

Darüber hinaus legten die Autoren bei der Durchführung ihrer sequentiellen 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 Ge-

¹Klinik für Geriatrie, Universitätsspital Zürich;

²Zentrum Alter und Mobilität, Universitätsspital Zürich und Stadtpital Waid;

³Dept. of Medicine, Harvard Medical School;

⁴Dept. of Nutrition, Harvard School of Public Health;

⁵Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Centre on Aging, Tufts University Boston

samt mortalitätsrate 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 Klinikers lautet: Soll ich bei meinen Patienten eine Vitamin-D-Supplementation abbrechen, weil Vitamin D das Hüftbrucharisiko 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 Studiendaten 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 Hüftbrucharisikos für eine Fortführung der heutigen Empfehlungen zu Vitamin D.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Heike A. Bischoff-Ferrari, DrPH
Klinikdirektorin, Klinik für Geriatrie, USZ
Lehrstuhl Geriatrie und Altersforschung,
Universität Zürich und Universitätsspital
Zürich
Leiterin, Zentrum Alter und Mobilität, USZ
und Stadtpital Waid
PI und Koordinatorin DO-HEALTH
Universitätsspital Zürich
Gloriastrasse 25, 8091 Zürich

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; Jan 11; 383 (9912): 146–155.
2. 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.
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. 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.
5. Bischoff-Ferrari HA et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J of Med* 2012; July 5th.