

Dr. Rainer Lehner

FRAUENARZT UNIV. PROF. DR. RAINER LEHNER



VITAMIN D UPDATE

HYPE VERSUS MÖGLICHER NUTZEN

Die internationale Endocrine Society ist in ihrer rezenten Empfehlung (2024; 1) von den weit verbreiteten Schwellenwerten für Vitamin D-Suffizienz (25-OH-D > 30 ng/ml) und -Insuffizienz (20-30 ng/ml) wieder abgerückt. Sie spricht sich daher auch unabhängig vom Alter bei offensichtlich gesunden Erwachsenen gegen die routinemäßige Bestimmung des Vitamin D-Status (25-OH-D-Serumkonzentration als Biomarker) aus, sofern keine spezifische Indikation dafür vorliegt, da es derzeit zu wenig Evidenz für einen Outcome-spezifischen Nutzen bestimmter 25-OH-D-Spiegel gibt.

VITAMIN D UPDATE

HYPE VERSUS MÖGLICHER NUTZEN

Zu berücksichtigen sind auch noch immer methodische Unsicherheiten der Konzentrationsbestimmung von 25-OH-D, offene Fragen hinsichtlich seiner alleinigen Verlässlichkeit als Marker für den Vitamin D-Status, der Rolle anderer Vitamin D-Metaboliten und der Tatsache, dass nur weniger als 1 % der gemessenen Serumkonzentration in freier Form vorliegen und diese, weil nicht an Transportproteine gebunden, für die Wirkung relevant ist (2-4).

In der gesunden Allgemeinbevölkerung existiert derzeit ein Hype um Vitamin D, der durch die häufig unkritische Interpretation epidemiologischer Studien getriggert wurde. Diese zeigten eine Assoziation von niedrigen Vitamin D-Spiegeln mit erhöhtem Risiko für verschiedene Erkrankungen und für Gesamtmortalität (sh. Pharmainfo 37/4/2022; 38/3/2023). Unklar ist jedoch, ob es sich bei dieser Assoziation um einen krankheitsauslösenden Risikofaktor handelt: ein niedriger Vitamin D-Status könnte auch Folge der Grunderkrankung selbst sein („reverse causation“), etwa durch krankheitsbedingte Abnahme des Aufenthalts im Freien bzw. der Sonnenexposition, verminderte hepatische oder renale Synthese oder verstärkten Arzneimittel-induzierten Vitamin D-Katabolismus (2).

Diese Hypothesen-generierenden Assoziationsstudien verlangen nach prospektiven randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien, um den Nutzen einer Vitamin D-Supplementierung in einer definierten Dosierung zu beweisen. Große prospektive randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien konnten bisher allerdings keinen eindeutigen Nutzen einer langjährigen Vitamin D-Supplementierung, wie etwa zur Vorbeugung von Rachitis und Osteomalazie oder auf extraskelettale Ereignisse für gesunde Erwachsene bzw. PatientInnen ohne schwere Vitamin D-Defizienz feststellen. Diese Daten basieren vorwiegend auf den jüngeren randomisierten, placebokontrollierten größeren Studien VITAL (n = 25.874, 5,3 Jahre), ViDA (n = 5.110, 3,3 Jahre), D2d (n = 2.423, 2,5 Jahre), DHealth (n = 21.315, 5 Jahre) und DO-Health (n = 2.157, 3 Jahre) (sh. Pharmainfo 35/3/2020, 37/4/2022, 38/3/2023) bei älteren Personen (mittleres Alter 60-75 Jahre) und mittleren 25-OH-D-Ausgangswerten von 22-31 ng/ml.

Personen mit Serumspiegeln unter 10-12 ng/ml (entspricht 25-30 nmol/L) waren in den Studien unterrepräsentiert. Diese niedrigen Serumspiegel sollten zur Verhinderung von Rachitis, Osteomalazie und auch Frakturen vermieden werden, da es langfristig zu einer Abnahme der intestinalen Kalzium- und Phosphatresorption kommt (als Hydroxylapatit benötigt für den Einbau in Knochen) und zu einem Anstieg des Parathormons mit vermehrter Kalziummobilisierung aus dem Knochen (5), wobei diese Schwelle unklar bleibt (6). Eine Reduktion der Frakturrate ist nur in Kombination mit gleichzeitig ausreichender Kalziumversorgung (ca. 1 g/Tag) und nur bei Personen mit hohem Risiko für niedrigen Vitamin D-Status zu erwarten (vornehmlich bei älteren und gebrechlichen HeimbewohnerInnen, sh. Pharmainfo 37/4/2022; 2, 5).

VITAMIN D UPDATE

HYPE VERSUS MÖGLICHER NUTZEN

Auf die Zufuhr zu hoher Dosen (empfohlen max. 4.000 IU/Tag, Serum-25-OH-D > 45 ng/ml) sollte verzichtet werden, da dafür unerwünschte Wirkungen (Hyperkalzämie, Hyperkalzurie, erhöhte Sturzgefahr) einschließlich einer möglichen Abnahme der Knochendichte belegt sind (5). Die derzeit empfohlenen Referenzwerte für die tägliche Versorgung mit Vitamin D (15-20 µg/Tag = 600-800 IE/Tag; 7, 8) stellen ausreichende Serum-25-OH-D-Werte bei den meisten Erwachsenen sicher (1). Wir haben zuletzt festgestellt (Pharmainfo 37/4/2022, 38/3/2023), dass für einige Indikationen (Karzinomtherapie, Asthma bei Erwachsenen, Diabetes, Depressionen und akute Atemwegsinfektionen) endgültige Ergebnisse noch nicht vorlagen und eine eindeutige Nutzenbewertung daher noch nicht möglich war. Hierzu sind nun neue Daten verfügbar.

Neue Analysen - Update

Akute Atemwegserkrankungen: Mittlerweile hat eine Metaanalyse, welche auch rezente randomisierte, kontrollierte Studien einschloss, unsere Einschätzung bestätigt, dass Vitamin D-Supplementierung zu keiner relevanten (nicht-signifikanten) Reduktion des Risikos für akute Atemwegsinfektionen führt (OR 0,94; 95 % CI 0,88-1,00; p = 0,057; 40 Studien; n = 61.589), auch nicht in der Subgruppe mit niedrigem Vitamin D-Status (< 10 ng/ml, RR 0,98; 9). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die Metaanalyse der Endocrine Society (1) bei der Gruppe der 1-18-Jährigen (RR 0,94; 95 % CI 0,87-1,02).

Depressionen: Für die Prävention oder Therapie von Depressionen gibt es für eine für Europa repräsentative Bevölkerung weiterhin keinen Hinweis für Wirksamkeit (10, 11); weitere klinische Studien laufen (z.B. D-Vitaal; 12).

Gesamtmortalität und Krebserkrankungen: Die Metaanalyse der Endocrine Society (1) fand keine Evidenz für eine Reduktion der Gesamtmortalität bei Gesunden 50- bis 74-Jährigen in der Allgemeinbevölkerung (13 Studien, n = 81.695), auch nicht bei niedrigem Vitamin D-Status. Auch war das Risiko für die Entwicklung von Karzinomen (15 Studien, n = 91.223; RR 1,00) und von kardiovaskulären Ereignissen (RR 1,00) in der Vitamin D-Gruppe nicht reduziert. Bei ≥ 75-Jährigen (25 Studien, n = 49.900) ergab sich ein Hinweis für eine sehr geringe (RR 0,96) und nicht signifikante (95 % CI 0,93-1,00) Reduktion der Mortalität. Diese war nur signifikant in den 17 Studien mit zuhause wohnenden Personen (RR 0,95; 95 % CI 0,90-0,99). Die Endocrine Society interpretierte dies als einen „(likely) mortality benefit“.

VITAMIN D UPDATE

HYPE VERSUS MÖGLICHER NUTZEN

Asthma bronchiale und COPD: Zum Unterschied einer früheren Cochrane Metaanalyse fand ein entsprechendes Update mit Einschluss neuerer Studien (1.155 Kinder, 15 Studien; 1.070 Erwachsene, 5 Studien) keinen Effekt auf Asthma-Exazerbationen oder auf verschiedene Parameter der Asthmakontrolle (13), wobei PatientInnen mit schwerem Asthma allerdings unterrepräsentiert waren. Auch für die Reduktion schwerer Exazerbationen bei COPD fand eine rezente Cochrane Metaanalyse (10 Studien, n = 1.372; 14) keine Evidenz. Für beide Erkrankungen konnte in älteren Metaanalysen (15, 16) auf Basis individueller PatientInnendaten („patient-level“, Erklärung sh. Pharmainfo 37/4/2022; 17) eine signifikante Reduktion der Inzidenz schwerer Exazerbationen bei Asthma (RR 0,33; 95 % CI 0,11-0,98; p = 0,046; n = 92, 3 Studien) und COPD (RR 0,55; 95 % CI 0,36-0,84; n = 87) nur bei PatientInnen mit 25-OH-D-Spiegeln < 10 ng/ml (25 nmol/L) beobachtet werden.

Diabetes mellitus: Wir hatten zuletzt festgestellt, dass in drei randomisierten, placebokontrollierten Studien, welche den Nutzen einer Vitamin D-Supplementierung auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus in PatientInnen mit Prädiabetes untersuchten (Tromsø, n = 511; D2d, n = 2.423; DPVD, n = 1.256; 1, 18), jeweils eine Risikoreduktion (um 10-13 %) beobachtet wurde, welche jedoch kleiner als erwartet und daher jeweils nicht statistisch signifikant war. Eine Metaanalyse dieser Studien (18) auf Basis individualisierter PatientInnendaten zeigt nun eine signifikante Risikoreduktion um 15 % (Hazard Ratio [HR] 0,85; 95 % CI 0,75-0,96) mit einer absoluten Risikoreduktion von 3,3 % (95 % CI 0,6-6,0). Subgruppenanalysen ergaben Hinweise auf eine noch größere Risikoreduktion bei PatientInnen mit sehr niedrigem Vitamin D-Status (< 12 ng/ml) zu Studienbeginn und bei jenen, welche hohe 25-OH-D-Spiegel während der Studie erreichten (> 30 ng/ml). Die Endocrine Society empfiehlt daher, auch aufgrund einer eigenen Metaanalyse, eine Vitamin D-Supplementierung bei PatientInnen mit Prädiabetes zusammen mit entsprechenden Lifestyle-Änderungen (1).

Multiple Sklerose (MS): In klinischen Studien konnte bisher keine Reduktion der Krankheitsaktivität oder von Schüben bei PatientInnen mit schubförmig-remittierender MS nachgewiesen werden (sh. Pharmainfo 37/4/2022). Subgruppenanalysen ergaben jedoch u.a. Hinweise für eine protektive Wirkung auf neue MRI-Läsionen (19, 20). Die D-Lay-MS-Studie (21; n = 306, 36 Zentren in Frankreich, gefördert vom französischen Gesundheitsministerium) hat die Wirksamkeit von 100.000 IE Vitamin D3 alle 2 Wochen (entspricht 7.142 IU/Tag) bei PatientInnen mit klinisch isoliertem Syndrom über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren untersucht. Ein klinisch isoliertes Syndrom ist die erste klinische Episode (oft als Optikusneuritis), die auf eine MS hindeutet. Dies muss nicht in eine MS konvertieren, aber es kann sich als erster MS-Anfall manifestieren, wenn die weitere Abklärung bestätigt, dass die diagnostischen Kriterien für MS (schubförmig-remittierende MS) erfüllt sind. Nach zwei Jahren zeigte Supplementierung positive Ergebnisse auf die primären Endpunkte: sie reduzierte die Häufigkeit von PatientInnen mit Krankheitsaktivität (definiert als MS-Schübe oder MRT-Aktivität) von 74,1 % auf 60,3 % (HR 0,66; 95 % CI 0,50-0,87; p = 0,004; Number Needed To Treat = 7,2 in 2 Jahren) und verlängerte auch die mediane Zeit bis zu ihrem Auftreten (432 Tage [95 % CI 360-727] vs. 224 Tage [95 % CI 104-360]; p = 0,003).

VITAMIN D UPDATE

HYPE VERSUS MÖGLICHER NUTZEN

Der Unterschied betraf dabei nur die MRT-Aktivität, eine Reduktion der MS-Schübe ließ sich nicht nachweisen. Die Wirkung war in PatientInnen mit Serum 25-OH-D-Spiegeln < 12 ng/ml zu Interventionsbeginn deutlich stärker ausgeprägt als bei höheren Werten (HR 0,33 vs. 0,78). Es fand sich kein Unterschied in der Bewertung von Behinderung, Müdigkeit oder Lebensqualität.

Die Ergebnisse werden unterstützt von einer kleineren randomisierten, placebokontrollierten Studie ($n = 30$), in welcher eine 12-monatige Behandlung mit einer ähnlichen Dosierung von Vitamin D (50.000 IU wöchentlich) eine signifikante Reduktion der Konversion einer Optikusneuritis in eine MS bei PatientInnen mit niedrigen 25-OH-D-Spiegeln zeigte (22). Hingegen fand die vor Kurzem publizierte PREVANZ-Studie (23; $n = 199$; 23 Zentren in Australien und Neuseeland) keinen Vorteil einer Behandlung mit täglich 1.000 IU, 5.000 IU oder 10.000 IU Vitamin D. Eine der möglichen Erklärungen für das unterschiedliche Ergebnis waren die wesentlich höheren mittleren 25-OH-D-Spiegel der PatientInnen am Beginn der PREVANZ-Studie (28 ng/ml) im Vergleich zu D-Lay-MS (17-20 ng/ml) und der sehr geringe Anteil von PatientInnen mit Spiegeln unter 12 ng/ml (5 % vs. 22 %). Insgesamt deuten diese Ergebnisse auf einen möglichen Nutzen einer Supplementierung mit höheren Dosen von Vitamin D auf das Fortschreiten einer MS im Frühstadium hin. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (28) empfiehlt daher eine Vitamin D-Supplementierung vor allem bei PatientInnen mit niedrigem Vitamin D-Status, warnt jedoch vor von manchen TherapeutInnen verwendeten nicht evidenzbasierten Megadosen (29), welche die in den Studien verwendeten überschreiten.

Muskuloskelettale Wirkungen und Frakturrisiko: Die europäische multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte DO-HEALTH-Studie (24; $n = 2.157$, mediane Beobachtungsdauer 2,99 Jahre) mit österreichischer Beteiligung ($n = 200$) untersuchte in einem $2 \times 2 \times 2$ faktoriellen Design die Wirksamkeit von drei Interventionen: 2.000 IU/Tag Vitamin D oder 1 g/Tag ω -3 Fettsäuren (jeweils gegen Placebo) oder ein Heimtrainingsprogramm (simple home based strength exercise program [SHEP], 30 min, 3 mal pro Woche, gegen ein Gelenksflexibilitätsprogramm als Kontrolle). 41 % hatten 25-OH-D-Spiegel < 20 ng/ml. Für keine der Interventionen konnte eine signifikante Reduktion der Häufigkeit von Stürzen im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden, auch nicht für Personen mit niedrigerem Vitamin D-Status (25). Veränderungen der mittels DXA bestimmten Knochenmineraldichte (KMD) war ein sekundärer Endpunkt der DO-HEALTH-Studie und war für 1.493 Personen verfügbar. Davon hatten entsprechend der KMD am Femurhals 12 % eine Osteoporose und 55 % eine Osteopenie. Vitamin D verlangsamte die Abnahme der KMD nur in der Gesamthüfte signifikant und in sehr geringem Ausmaß (0,125 vs. 0,469 %, Differenz 0,34 %), aber nicht in Lendenwirbel und Femurhals (26). Diese Veränderungen wurden von den AutorInnen als klinisch wenig relevant eingestuft. In der DO-HEALTH-Population führte in den drei Jahren auch keine der Interventionen zu einer Reduktion der Häufigkeit nicht-vertebraler Frakturen (RR 1,03-1,18; 24). Auch in einer kürzlich publizierten Analyse (27) wurde bei Personen, für die ein entsprechender DEXA-Scan vorlag ($n = 1.369$) keine signifikante Reduktion des Risikos für Wirbelkörperfrakturen beobachtet.

VITAMIN D UPDATE

HYPE VERSUS MÖGLICHER NUTZEN

Allerdings ergab eine Subgruppenanalyse einen Hinweis für eine deutliche und signifikante Abnahme der Frakturhäufigkeit (RR 0,52; 95 % CI 0,28 - 0,98) durch SHEP bei Frauen, aber nicht bei Männern. Dies wurde (trotz signifikant höherer 25-OH-D-Spiegel) auf die initial signifikant niedrigeren T-Scores an Lendenwirbeln und Femurhals bei Frauen, den höheren Anteil von Frauen mit Osteoporose (27,5 % vs. 15,0 %) und die geringere körperliche Aktivität bei Frauen zurückgeführt. DO-HEALTH fand somit bei allgemein gesunden älteren Erwachsenen, die nicht für einen Vitamin D-Mangel selektiert wurden, durch Vitamin D-Supplementierung weder eine Reduktion von Stürzen noch von Frakturen. Ein kraftstärkendes Heimtraining könnte sich vor allem bei älteren Frauen positiv zur Vorbeugung von Wirbelkörperfrakturen auswirken.

Fazit

Neuere Studien schließen nicht aus, dass höhere als für die Knochengesundheit empfohlene Tagesdosen von Vitamin D (600-800 IE) bei PatientInnen mit Prädiabetes das Auftreten von Diabetes mellitus oder bei PatientInnen mit klinisch isoliertem Syndrom die Krankheitsaktivität bzw. die Konversion in eine MS verzögern oder reduzieren können. Bei diesen Erkrankungen kann daher eine empirische Vitamin D-Supplementierung mit in den entsprechenden Studien verwendeten Dosen bis zum Vorliegen weiterer Daten empfohlen werden. Hingegen führt die derzeitige Evidenz für weitgehend gesunde, auch ältere Erwachsene, für welche keine klare Indikation (wie Osteoporose, Hypokalzämie) für eine Vitamin D-Supplementierung besteht, zu der Empfehlung, den derzeit empfohlenen täglichen Vitamin D-Bedarf durch einen gesunden Lebensstil abzudecken, vor allem durch regelmäßige körperliche Aktivitäten im Freien mit moderater, aber ausreichender Sonnenexposition in den Monaten mit genügend UV-Strahlung in unseren Breiten. Dies kann auch kardiovaskulären Ereignissen vorbeugen und dient der Knochengesundheit. Für beides ist eine Vitamin D-Supplementierung allein wenig nützlich. Für eine ausreichende Knochenmineralisation ist auch eine adäquate Kalziumzufuhr (vor allem über die Nahrung) wichtig, ohne diese können hohe Vitamin D-Dosen die Knochenmineralisierung sogar negativ beeinflussen.

Lange bestehender ausgeprägter Vitamin D-Mangel (25-OH-D-Spiegel < 10-12 ng/ml) kann sich negativ auf die Knochengesundheit auswirken. Bei gesunden Personen mit einem sehr hohen Risiko für einen sehr niedrigen Vitamin D-Status (wie eingeschränkte Sonnenexposition bei eingeschränkter Mobilität, institutionalisierte Personen), bei denen eine Optimierung des Lebensstils nicht möglich ist, kann daher zu einer Supplementierung mit den empfohlenen Dosen (600 - 800 IE/Tag) geraten werden. Höhere Dosen sind nicht erforderlich. Entsprechend den Empfehlungen der Endocrine Society sind 25-OH-D-Serumspiegelbestimmungen ohne entsprechende klinische Indikation derzeit nicht zielführend (und auch nicht kosteneffektiv), weil aus dem Erreichen bestimmter 25-OH-D-Werte kein klinischer Nutzen abgeleitet werden kann. Hingegen sollte ein ausreichender Vitaminstatus bei PatientInnen mit entsprechenden Grunderkrankungen (wie Malabsorption, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen, Leber- oder Nierenerkrankungen mit verminderter Synthese oder Arzneimittel-induziertem vermehrtem Vitamin D-Katabolismus) sichergestellt werden.