

Kritische Würdigung der neusten Meta-Analyse

Update zu Vitamin D

2014 wurde eine neue Meta-Analyse von Bolland et al. im *Lancet Endocrinology* publiziert. Die Konklusion der Autoren war, dass eine Vitamin-D-Supplementation keinen Benefit für Frakturen, Mortalität und andere Endpunkte (Krebserkrankungen und kardio-vaskuläre Erkrankungen) zeigt und dass die Supplementation überdacht werden sollte. In diesem Update fassen wir die Ergebnisse dieser neusten Meta-Analyse zusammen und hinterfragen die Konklusion der Autoren.

Die Autoren haben eine sequentielle Meta-Analyse durchgeführt unter Berücksichtigung aller verfügbarer Interventionsstudien (1). Untersucht wurde, ob eine Vitamin-D-Supplementation – unabhängig von der Dosierung – das Risiko für Frakturaten, Mortalität, Krebserkrankungen und kardio-vaskuläre Erkrankungen reduziert. Den Autoren genügte jedoch ein signifikantes Ergebnis nicht. Sie legten darüber hinaus bei der Durchführung ihrer sequentiellen Meta-Analyse einen willkürlichen Grenzwert für eine ausreichende klinische Relevanz fest: 15% Risikoreduktion für die meisten Endpunkte und 5% für die Mortalität. Aus einer volksgesundheitlichen Perspektive – die bei einer günstigen Intervention wie Vitamin D zum Tragen kommt – ist die Festlegung solcher Grenzwerte grundsätzlich zu hinterfragen. Bereits kleine Risikoreduktionen bezogen auf Interventionen, die auf eine Population

angewendet werden können, haben einen enormen volksgesundheitlichen Wert.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen für Vitamin D plus Kalzium eine signifikante 8%ige Reduktion der Gesamtfrakturenrate sowie eine signifikante 16%ige Abnahme der Hüftfrakturen. Ausserdem zeigen die Autoren eine signifikante Verringerung der Gesamtmortalitätsrate um 4% durch die Gabe von Vitamin D allein bzw. in Kombination mit Kalzium auf. Ein signifikanter Benefit für Krebserkrankungen und Kardio-vaskuläre Erkrankungen konnte nicht gezeigt werden.

Eine berechtigte Frage eines Klinikers ist damit: „Soll ich bei meinen Patienten eine Vitamin-D-Supplementation einstellen, weil Vitamin D das Hüftbruchrisiko um nur 16% verringert (in Verbindung mit Kalzium) und die Mortalität um nur 4% statt 5% senkt?“ Dabei hat eine 16%ige Risikoreduktion von Hüftbrüchen und eine um 4% verringerte Mortalitätsrate bereits einen enormen volksgesundheitlichen Wert. Hinzu kommt, dass die signifikanten Risikoreduktionen der Meta-Analyse von Bolland in Zusammenhang mit den vielen Limitierungen der eingeschlossenen Studien besonders bemerkenswert sind. Die Autoren haben in ihrer sequentiellen Meta-Analyse zahlreiche Studien eingeschlossen, die wenig geeignet waren, das 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 enthält Studien mit verblindeten und offenen Designs, mit Follow-up-Perioden, die teilweise zu kurz anberaumt waren (1 bis 3 Monate), mit weit variierender Dosierung und variabler Adhärenz sowie einer Endpunkterfassung, die von primär über sekundär bis zu nicht prädefiniert rangierte, und die entsprechend nur teilweise bestätigt waren. Als Beispiel seien die Analysen zum Effekt von Vitamin D auf



Prof. Dr. med.
Heike A. Bischoff-Ferrari
Zürich



Dr. med. Otto Meyer
Zürich

TAB. 1	Schema 25-Hydroxyvitamin-D-Wert Interpretation für die Praxis	
	< 10 ng/ml	Schwerer Vitamin-D-Mangel
	< 20 ng/ml	Vitamin-D-Mangel
	30 ng/ml	Zielwert optimale Frakturprävention Sturzprävention
1 ng/ml = 2.5 nmol/l 1 µg/l = 1 ng/ml		

die Gesamtrate der Knochenbrüche bzw. 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 IU Vitamin D. Es wurde in mehreren Meta-Analysen gezeigt, dass die Effektivität von Vitamin D auf das Frakturrisiko mit der Qualität der eingeschlossenen Studien sowie mit Adhärenz und Dosierung variiert (3, 4).

Bolland und Kollegen erklären ihre Meta-Analyse zum Goldstandard der Evidenz, deren Ergebnis laut der Autoren auch von neu eingehenden Studiendaten nicht umgestossen werden kann. Wir widersprechen dieser Konklusion wegen der fragwürdigen Auswahl der Studien und des fragwürdigen strikten Grenzwerts der Autoren. Obwohl 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.

Wie weiter?

Tatsächlich sprechen eine 4%-Verminderung der Mortalität und eine 16%-Verminderung des Hüftbruchrisikos für eine Fortführung der heutigen Empfehlungen zu Vitamin D, insbesondere in Zusammenhang mit den vielen Limitierungen der eingeschlossenen Studien in der Bolland-Meta-Analyse. Hinzu kommt, dass die Evidenz bezogen auf die höchste Studienqualität aus Doppel-Blind Studien und die heute empfohlene Dosierung von 800 IU Vitamin D pro Tag eine Risikoreduktion von 30% anzeigt für Hüftfrakturen (4) sowie von 14% für jegliche nichtvertebrale Frakturen (4) und 34% für Stürze (5). Im folgenden Abschnitt sollen deshalb einfache Regeln für die Praxis zusammenfasst werden.

Wie supplementieren? – Einfache Richtlinien

1) Wann sollte der 25(OH)D-Wert im Blut gemessen werden?

Die 25(OH)D-Messung wird nicht als Screening Tool empfohlen, weil besonders im Winter und bei jedem zweiten Erwachsenen von einem Vitamin-D-Mangel ausgegangen werden kann. Die heutigen Richtlinien des BAG empfehlen deshalb ab dem 60. Lebensjahr 800 IU Vitamin D/Tag, bei jüngeren Erwachsenen 600 IU Vitamin D/Tag. Mit dieser auf eine Population bezogen sicheren Dosierung wird in über 97% der Fälle ein Mangel behoben. Das heisst, dass mit dieser Dosierung über 97% der Personen einen 25(OH)D-Wert von mindestens 20 ng/ml (50 nmol/l) erreichen.

Eine Messung des 25(OH)D-Wertes wird bei Personen empfohlen, die ein hohes Risiko für einen schweren Vitamin-D-Mangel haben (<10 ng/ml, <25 nmol/l). Dazu gehören vor allem Menschen mit einem dunklen Hautton, ältere Patienten mit Hüftbruch, Patienten mit Osteoporose, ältere Menschen mit Sturzereignis, adipöse Patienten und Patienten mit Malabsorption. Bei diesen Patienten werden passager oder dauerhaft grössere Vitamin-D-Dosierungen eingesetzt (1000 bis 1500 IU/Tag). Eine Kontrollmessung ist nach 2 bis 3 Monaten sinnvoll.

2) Welche Alternative gibt es zur täglichen Supplementation?

Da die Halbwertszeit von Vitamin D 3 bis 6 Wochen beträgt, kann Vitamin D täglich (800 IU) wöchentlich (5600 IU) oder monatlich (24000 IU) gegeben werden. Der jährliche Mega-Bolus wird anhand der Sanders-Studie mit Zunahme der Stürze und Knochenbrüche nicht mehr empfohlen (6) und ist angesichts der Halbwertszeit von 3 bis 6 Wochen unphysiologisch.

Prof. Dr. med. Heike A. Bischoff-Ferrari

Dr. med. Otto Meyer

Klinik für Geriatrie

UniversitätsSpital Zürich, 8091 Zürich

Zentrum Alter und Mobilität

UniversitätsSpital Zürich, 8091 Zürich

und Stadtspital Waid, 8037 Zürich

heike.bischoff@usz.ch

+ Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Bolland, M.J., et al., The effect of vitamin D on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet*, 2014. online(January 24th, 2014)
2. 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): p. 1852-7

3. Bischoff-Ferrari, H.A., 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): p. 551-61
4. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *New England Journal of Medicine*; July 5th 2012, 2012
5. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., Re: Fall prevention with Vitamin D. Clarifications needed. <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b3692?tab=responses> (access: Feb13.2012), 2011
6. Sanders, K.M., et al., Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010. 303(18): p. 1815-22

Take-Home Message

- ◆ Bolland-Meta-Analyse 2014: Eine 4%-Verminderung der Mortalität und eine 16%-Verminderung des Hüftbruchrisikos spricht für eine Fortführung der heutigen Empfehlungen zu Vitamin D, insbesondere in Zusammenhang mit den vielen Limitierungen der eingeschlossenen Studien in der Bolland-Meta-Analyse
- ◆ Die heutigen Richtlinien des BAG empfehlen ab dem 60. Lebensjahr 800 IU Vitamin D/Tag, bei jüngeren Erwachsenen 600 IU Vitamin D/Tag. Dies stellt sicher, dass in über 97% der Fälle ein Vitamin-D-Mangel behoben wird
- ◆ Die Vitamin-D-Supplementation kann gleichwertig täglich (800 IU/Tag), wöchentlich (1x 5600 IU/Woche) oder monatlich (1 x 24'000 IU/Monat) erfolgen