

# Kontroversen um Vitamin D

## EINLEITUNG:

### WAS ALS GESICHERT GILT

Die Vielzahl an Studien, Metaanalysen und Reviews über Vitamin D macht es zunehmend anspruchsvoll, den Überblick über den aktuellen Stand des Wissens zu halten und dieses im Alltag umzusetzen. Zu den anerkannten Erkenntnissen gehört die zentrale Rolle von Vitamin D und Calcium für die Calciumhomöostase. Ein Mangel an Vitamin D oder Calcium oder beidem kann zu Rachitis bei Kindern resp. zu Osteomalazie bei Erwachsenen führen. Vitamin D kann unter Einfluss von UV-B Strahlung der Sonne in der Haut gebildet werden. Eine kurze Sonnenexposition ohne Sonnenschutz mit ausreichend steiler Sonneneinstrahlung genügt (Faustregel: Körperschatten muss kleiner als die Körpergrösse sein). Ein Faktenblatt zur individuellen Beratung in Bezug auf Hauttyp, Tages- und Jahreszeit oder Kleidung findet sich auf der Webseite des Bundesamtes für Gesundheit<sup>1</sup>.

Der beste Marker des Vitamin D-Status ist die Messung von 25-Hydroxy-Vitamin D (25OHD) im Serum. Ein Wert <25 nmol/l bedeutet einen ausgeprägten Mangel, ein Wert >50 nmol/l ist wahrscheinlich genügend, ein Wert >75 nmol/l gilt als optimal. Wichtige Ursachen für einen Mangel ist die fehlende UV-B-Strahlung im Winterhalbjahr in unseren Breitengraden (da die Sonne nur flach scheint, wird die UV-B-Strahlung in der Atmosphäre absorbiert), eine starke Pigmentierung der Haut (da die Einwirkung von UV-B-Strahlung auf die Haut vermindert wird), fortgeschrittenes Alter (da ältere Haut 4 Mal weniger Vitamin D zu bilden vermag), Verwendung von Sonnencreme (ab Schutzfaktor 8), Vermeidung von Sonnenexposition der Haut (zum Schutz vor Hauterkrankungen oder aus kulturellen und religiösen Gründen) oder Fettleibigkeit (weil Vitamin D im Fettgewebe für die Nutzung im Stoffwechsel nicht zur Verfügung steht).

Andere Aussagen zu Vitamin D werden teilweise kontrovers diskutiert, zum Beispiel die Bedeutung von Vitamin D bei COVID-Infektionen. Kleine Studien weisen

**Tabelle 1: Empfehlungen der eidgenössischen Ernährungskommission im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit<sup>3</sup>**

	Schweizer Allgemeinbevölkerung	Bei schwerem Vitamin D-Mangel (25(OHD)<25 nmol/l)	Beide Gruppen
	Empfohlene tägliche Zufuhr		Tolerierbare Tageshöchstmenge
<b>Kinder/Jugendliche</b>			
0–6 Monate	400 IE (10 µg)	400–1 000 IE (10–25 µg)	1 000 IE (25 µg)
6–12 Monate	400 IE (10 µg)	400–1 000 IE (10–25 µg)	1 500 IE (37,5 µg)
1–3 Jahre	600 IE (15 µg)	400–1 000 IE (10–25 µg)	2 500 IE (62,5 µg)
4–8 Jahre	600 IE (15 µg)	400–1 000 IE (10–25 µg)	3 000 IE (75 µg)
9–18 Jahre	600 IE (15 µg)	400–1 000 IE (10–25 µg)	4 000 IE (100 µg)
<b>Erwachsene</b>			
19–59 Jahre	600 IE (15 µg)	1 500–2 000 IE (37,5–50 µg)	4 000 IE (100 µg)
>60 Jahre	800 IE (20 µg)	1 500–2 000 IE (37,5–50 µg)	4 000 IE (100 µg)
<b>Schwangere und stillende Frauen</b>			
	600 IE (15 µg)	1 500–2 000 IE (37,5–50 µg)	4 000 IE (100 µg)

darauf hin, dass eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen könnte<sup>2</sup>. Aber grosse Interventionsstudien, welche die Rolle von Vitamin D bei COVID-Infektionen belegen, fehlen bisher. In diesem Artikel werden grundsätzliche Kontroversen um Vitamin D diskutiert.

## ERSTE KONTROVERSE: DOSIERUNG

Über die Dosierung von Vitamin D gehen die Meinungen auseinander. In der Schweiz bilden die knapp 10 Jahre alten BAG Empfehlungen (**Tabelle 1**) in Abstimmung mit internationalen Empfehlungen eine einheitliche Ausgangslage<sup>3</sup>. Die Empfehlungen der Expertengruppe stimmen weitgehend mit denjenigen des Institute of Medicine und der European Food Safety

Authority überein, insbesondere die Obergrenze von 4 000 IE pro Tag für Erwachsene. Die Endocrine Society legt als Obergrenze 10 000 IE Vitamin D pro Tag fest. Aufgrund seiner Halbwertszeit von 15–50 Tagen können an Stelle von 800 IE Vitamin D pro Tag auch 5 600 IE pro Woche oder 24 000 IE pro Monat eingenommen werden<sup>4</sup>. Halbjährliche oder jährliche Dosierungsintervalle sind hingegen nicht sinnvoll. Die galenische Formulierung und das Dosisintervall sollen den Patientenbedürfnissen angepasst werden. In einer Studie mit postmenopausalen Frauen konnte das Sturzrisiko nur mit einer täglichen Dosis von 1 600 – 3 200 IE reduziert werden, nicht mit tiefer Dosis (400 – 800 IE), aber auch nicht hochdosiert (4 000 – 8 000 IE). Die grösste Reduktion der Sturzrate wurde bei Serumwerten von



80-95 nmol/l gefunden<sup>5</sup>. In einer anderen klinischen Studie wurde bei gesunden Erwachsenen der Einfluss von 400 IE, 4000 IE und 10 000 IE Vitamin D pro Tag auf die Knochendichte untersucht. Nach 3-jähriger Behandlung war die Knochendichte bei der Tagesdosis von 10 000 IE signifikant niedriger, möglicherweise durch eine Stimulation der Osteoklastenaktivität<sup>6</sup>. Die Ergebnisse dieser beiden Studien unterstützen die Empfehlungen der BAG Expertenkommission (Tabelle 1, Seite 1).

## ZWEITE KONTROVERSE: VITAMIN D ALS BOLUS

Manche Ärzte verschreiben einen halbjährlichen oder jährlichen Bolus, was pharmakokinetisch ein zu langes Dosierungsintervall ist. In einer Studie mit Frauen >70 Jahren führte die jährliche Verabreichung von 500 000 IE Vitamin D pharmakodynamisch sogar zu einem erhöhten Risiko für Stürze und Frakturen, sodass die Studie abgebrochen werden musste<sup>7</sup>. Es gibt keine Argumente für eine Bolustherapie. In einer Studie mit 1 360 kritisch kranken Patienten mit einem Vitamin D-Mangel <50 nmol/l wurde nach Gabe von 540 000 IE Vitamin D oder Placebo kein Unterschied der Mortalität innert 90 Tagen festgestellt<sup>8</sup>. Eine ähnliche Studie in Europa ist noch in Gang<sup>9</sup>.

## DRITTE KONTROVERSE: NEGATIVE STUDIENRESULTATE

Eine viel diskutierte Metaanalyse hat im Gegensatz zu vorausgegangenen Publikationen keine signifikante Wirkung von Vitamin D auf die musculoskelettale Gesundheit festgestellt<sup>10</sup>. Allerdings weisen einige der in die Analyse eingeschlossenen Studien fundamentale Probleme auf<sup>11</sup>: Bei vielen renommierten Studien war ein Vitamin D-Mangel kein Einschlusskriterium. Wenn aber ein namhafter Anteil der Teilnehmer bereits zu Studienbeginn eine genügende Versorgung (Serumwert >50 nmol/l Vitamin D) aufweist, wäre ein klinischer Nutzen einer Supplementierung erstaunlich. Es ist nachvollziehbar, dass der Outcome zwischen Placebo und Verum keinen signifikanten Unterschied aufweist. Im Weiteren ist die Einnahme eines anderen Vitamin D-Präparates neben der Studienmedikation oft kein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme. Probanden der Placebogruppe, welche nebenher ein anderes Vitamin D-Präparat einnehmen, unterscheiden sich dann in Bezug auf die Intervention nicht oder unwesentlich von Probanden der Verumgruppe. Sowohl problematische Ein- als auch Ausschlusskriterien erschweren die Beantwortung der wissenschaftlichen

Fragestellung.

Praktisch alle Zellen des Körpers tragen Vitamin D-Rezeptoren. Assoziationen eines Mangels an Vitamin D sind mit Krankheiten aus den Bereichen der Onkologie, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen oder der Immunologie (Autoimmunerkrankungen, Infektiologie) dokumentiert. Die Studiendauer für entsprechende klinische Endpunkte müsste über 5 Jahre dauern<sup>12</sup>, was in der Regel nicht der Fall ist. Wir sind mit widersprüchlichen Studienaussagen konfrontiert. Korrelationen eines Vitamin D-Mangels mit pathophysiologischen Zuständen sind nachgewiesen, aber welche Wirkung therapeutische Interventionen zeigen, ist umstritten. Vielleicht ist die Wirkung von Vitamin D in manchen Bereichen eher präventiv unterstützend als therapeutisch. Die DO-HEALTH Studie vermittelt wertvolle Hinweise für den Erhalt der Gesundheit älterer Menschen. Allerdings zeigt auch diese Studie keinen Benefit von 2000 IE Vitamin D pro Tag auf das Risiko nichtvertebraler Frakturen, da gesunde ältere Menschen eingeschlossen wurden, welche zum überwiegenden Teil keinen Vitamin D Mangel aufwiesen und in über 30% der Fälle während der Studie 800 IE am Tag zusätzlich zur Studienmedikation einnahmen<sup>13</sup>. Wenn wir Studien oder daraus abgeleitete Metaanalysen lesen, lohnt es sich zu überprüfen, ob die Ein- und die Ausschlusskriterien, die Dosierung und die Studiendauer dazu geeignet sind, unsere Fragen zu beantworten.

## VIERTE KONTROVERSE: DIAGNOSTIK EINES VITAMIN D-MANGELS

Ein Mangel an Vitamin D kann am besten mittels Bestimmung von 25OHD im Serum nachgewiesen werden. Obwohl die Experten kein Screening empfehlen, wurde in den vergangenen Jahren ein starker Anstieg der Verordnung von Serummessungen registriert<sup>14</sup>. Anstelle einer invasiven Diagnostik wurde daher die Erhebung mittels standardisiertem Fragebogen vorgeschlagen<sup>15</sup>, was angesichts einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit<sup>16</sup> und der Kosten einer 25OHD-Bestimmung von 53 Franken überlegenswert scheint. Die Serumbestimmung von Vitamin D ist eher teuer im Vergleich zu anderen häufig verordneten Parametern wie TSH oder Ferritin, welche ebenfalls mit immunochemischen Methoden gemessen werden. Zum Vergleich: Die Verabreichung von 800 IE Vitamin D pro Tag während eines Monats kostet die Krankenkassen in der Schweiz knapp 3 Franken.

## KONKLUSION

**Frühere Artikel von i.m@il-Offizin (Nr. 16/2011 und Nr. 15/2013) behalten ihre Gültigkeit. Vitamin D ist kein Allheilmittel, die Verhinderung eines Mangels sollte dennoch auch in den Apotheken weiter gefördert werden. Vitamin D kann eine wichtige, kostengünstige und sichere Unterstützung für viele Krankheiten und Lebensabschnitte sein. Die Empfehlungen der BAG-Expertengruppe haben insbesondere für ältere Menschen in der Schweiz weiterhin ihre Berechtigung.**

## Referenzen

1. Bundesamt für Gesundheit BAG. 2017. Faktenblatt - Vitamin D und Sonneninstrahlung. Available from: [https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesund-leben/umwelt-und-gesundheit/strahlung-radioaktivitaet-schall/elektromagnetische-felder-emf-uv-laser-licht/sonne\\_uv-strahlung.html](https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesund-leben/umwelt-und-gesundheit/strahlung-radioaktivitaet-schall/elektromagnetische-felder-emf-uv-laser-licht/sonne_uv-strahlung.html). Accessed: 05.01.2021.
2. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. «Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study». J Steroid Biochem Mol Biol. 2020;203:105751.
3. Bischoff-Ferrari H, Keller U, Burckhardt P, et al., editors. Empfehlungen der Eidgenössischen Ernährungskommission zur Vitamin-D-Zufuhr für die Schweizer Bevölkerung. Swiss Medical Forum; 2012: EMH Media.
4. Takacs I, Toth BE, Szekeres L, Szabo B, Bakos B, Lakatos P. Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D3. Endocrine. 2017;55:60-5.
5. Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. MedEm doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;173:317-22.
6. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA, Hanley DA, Boyd SK. Effect of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength: A randomized clinical trial. JAMA. 2019;322:736-45.
7. 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;303:1815-22.
8. National Heart L, Blood Institute PCNT, Ginde AA, et al. Early High-Dose Vitamin D3 for Critically Ill Vitamin D-Deficient Patients. N Engl J Med. 2019;381:2529-40.
9. Amrein K, Parekh D, Westphal S, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on 28-day mortality in adult critically ill patients with severe vitamin D deficiency: a study protocol of a multicentre, placebo-controlled double-blind phase III RCT (the VITDALIZ study). BMJ Open. 2019;9:e031083.
10. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2018;6:847-58.
11. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020.
12. GiEStina A, Bouillon R, Binkley N, et al. Controversies in vitamin D: A statement from the third international conference. JBM Plus. 2020;4:e10417.
13. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, et al. Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324:1855-68.
14. Huber CA, Nagler M, Rosemann T, Blozik E, Napfli M, Markun S. Trends in Micronutrient Laboratory Testing in Switzerland: A 7-Year Retrospective Analysis of Healthcare Claims Data. Int J Gen Med. 2020;13:1341-8.
15. Altieri B, Cavalier E, Bhuttoa HP, et al. Vitamin D testing: advantages and limits of the current assays. Eur J Clin Nutr. 2020;74:231-47.
16. Quarenghi MC, Aubry E, Aeberhard C, Ossola N, Marone C, Stanga Z. Vitamin D deficiency in the sunny corner of Switzerland. Praxis (Bern 1994). 2017;106:1323-30.