

Vitamin D

Untersuchung, Prävention und Behandlung eines Mangels

S. Karger¹, A. Roth²

In der öffentlichen Gesundheitswahrnehmung nimmt Vitamin D wie kaum eine andere Substanz eine beachtlich exponierte Rolle ein. Ohne Zweifel hat das im Jahr 1919 von Sir Edward Mellanby [1] erstmals aus Lebertran isolierte Steroidhormon einen hohen Stellenwert bei der Aufrechterhaltung der Gesundheit. Andererseits kann immer häufiger ein argloser Umgang mit sehr großzügigen Substitutionsempfehlungen beobachtet werden, für welche keine seriöse wissenschaftliche Evidenz vorliegt und sich vielmehr Fallberichte über Intoxikationserscheinungen, wie diesem Artikel vorangestellt, lesen lassen.

Anliegen dieses Übersichtsartikels ist es, das Verständnis über die Physiologie, den Metabolismus und die biologischen Funktionen von Vitamin D zu erweitern sowie eine Anleitung für die Erkennung von Risikopatienten und schließlich für die Behandlung eines Vitamin D-Mangels zu geben. Die Ausführungen zu Letzterem stützen sich dabei im Wesentlichen auf die von Holick et al. im Jahr 2011 publizierte Leitlinie der Endocrine Society [2]. Weiterhin soll Stellung zu möglichen zusätzlichen Effekten von Vitamin D bei der Prävention und Behandlung von Krankheiten, welche über das bisher etablierte Spektrum von Erkrankungen der Knochen sowie der Muskulatur hinausgehen, genommen werden.

Vitamin D – Physiologie, Metabolismus und biologische Funktionen

Die Hauptquelle für Vitamin D₃ ist die lichtabhängige Synthese in der Haut (Abb. 1). Dabei wird durch



Abb 1: Die Hauptquelle für Vitamin D₃ ist die lichtabhängige Synthese in der Haut.

© Fotolia/Tilly

Absorption von UVB-Strahlung (290 bis 315 nm) in der Epidermis aus 7-Dehydrocholesterol das Provitamin D₃ gebildet, welches anschließend zu Vitamin D₃ isomerisiert [3]. Auch über die Nahrung beziehungsweise Supplemente kann Vitamin D₂ (Ursprung in Pilzen) oder D₃ aufgenommen werden, allerdings ist der Anteil in der Nahrung, abgesehen von fettreichem Fisch wie zum Beispiel Hering, Aal und Forelle (siehe Tab. 1 und Abb. 2) oder angereicherten Produkten wie Milch oder Fruchtsäften (nicht in Deutschland erhältlich), äußerst gering. Über die Haut synthetisiertes Vitamin D besitzt eine mindestens doppelt so lange Halbwertszeit im Blut wie über Supplemente aufgenommenes Vitamin D [4]. Überhaupt zeigt die intakte helle Haut eine beachtliche Kapazität zur Synthese von Vitamin D. Ein Erwachsener in Badekleidung, welcher sich einer minimalen Erythemat-Dosis von UVB-Bestrahlung aussetzt (leichte rosa-Verfärbung der Haut nach 24 Stunden) synthetisiert Vitamin D entsprechend einer äquivalenten Supplement-Dosis zwischen 10.000 IE und 25.000 IE [5]. Das aus der Haut oder der Nahrung stammende Vitamin D ist zunächst biologisch inert und benötigt zur Aktivierung zum wirksamen Hormon im ersten Schritt die Hydroxylierung in der Leber durch das Enzym 25-Hydroxylase (CYP2R1) zum Zwischenprodukt Calcidiol, welches im

zweiten Schritt die abschließende Hydroxylierung in den Nieren durch das Parathormon-gesteuerte Enzym 25(OH)D-1 α -Hydroxylase (CYP27B1) zur biologisch aktiven Form, dem 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ beziehungsweise Calcitriol erfährt [6, 7].

Vitamin D₃ spielt eine essenzielle Rolle in der Regulierung der Kalzium- und Phosphathomöostase. Die strenge Aufrechterhaltung eines Plasmakalziumspiegels um 1 mmol/l ist nicht nur von vitaler Bedeutung, sondern gewährleistet auch die Entwicklung und Erhaltung eines gut mineralisierten Skeletts. Drei wesentliche Mobilisationsmechanismen von Kalzium und Phosphat sind zu benennen. Im Dünndarm stimuliert 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ die intestinale Calcium- und Phosphatabsorption [8]. Ohne Vitamin D werden nur 10 bis 15 Prozent des über die Nahrung eingenommenen Calciums beziehungsweise nur etwa 60 Prozent des Phosphats absorbiert. Ein Vitamin D-Mangel führt zu einer Verminderung der Calcium und Phosphatabsorption um 30 bis 40 Prozent beziehungsweise 80 Prozent [6, 9]. Im Knochen stimuliert 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ über den Vitamin D-Rezeptor der Osteoblasten die Expression von RANK (Receptor Activator of NF- κ B)-Ligand. Dieser Botenstoff wiederum führt zur Induktion der Umwandlung von unreifen Monozyten in reife Osteoklasten, deren Aktivität wieder-

¹ Praxis für Endokrinologie und Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie

² Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Plastische Chirurgie, Bereich Endoprothetik/Orthopädie

Tab. 1: In Lebensmitteln enthaltenes Vitamin D (nach Burckhardt et al. [82])

Lebensmittel	μg Vitamin D/ 100 g	IE Vitamin D/ 100 g	Portionen-Größe (in g)	μg Vitamin D/Portion	IE Vitamin D/Portion
Hering, gegart	25	1000	150	38	1500
Aal	20	800	150	30	1200
Forelle	19	760	150	29	1140
Sardinen	11	440	150	17	660
Lachs, gegart	4	160	150	6	240
Avocado	3,4	136	225	7,7	306
Hühnerei	2,9	116	60	1,7	70
Margarine	2,5	100	10	0,3	10
Goudakäse, 45 % Fett i. Tr.	1,30	52	30	0,4	16
Butter	1,2	48	10	0,1	5
Hartkäse, 45 % Fett i. Tr.	1,1	44	30	0,3	12
Kuhmilch, 3,5 %	0,1	4	150	0,15	6

rum durch RANK-Ligand-Rezeptor-Interaktion gesteigert wird und dadurch eine Auflösung der Knochenmatrix mit Mobilisation von Calcium sowie anderen Mineralien aus dem Skelett resultiert. In der Niere stimuliert 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ die aktive Reabsorption von Calcium und Phosphat aus dem Primärharn über den distalen Tubulus des Glomerulums und verhindert somit renale Verluste beider Mineralien [10]. Der Vitamin D-Rezeptor lässt sich in den meisten Geweben und Zellen des menschlichen Körpers finden. Neben den zuvor genannten Mechanismen auf den Calcium- und Phosphathaushalt sind für 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ eine ganze Reihe weiterer biologischer Funktionen gesichert. Dazu gehören die Hemmung der zellulären Proliferation und die Induktion der terminalen Zelldifferenzierung, die Hemmung der Angiogenese, die Stimulierung der Insulin-Synthese, die Hemmung der Renin-Synthese und die Stimulation von Makrophagen [6, 11–13]. Neben der Niere besitzen eine ganze Reihe anderer Gewebe und Zellen ebenso eine 25(OH)D-1 α -Hydroxylase-Aktivität. Für die lokale Produktion von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ werden zur Regulierung bis zu 200 Gene [14] verantwortlich gemacht. Dies könnte die physiologische Grundlage einer ganzen Reihe pleiotroper Effekte von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃

mit assoziierten vorteilhaften Auswirkungen auf die Gesundheit erklären, über welche in zahllosen Publikationen berichtet wurde [5, 6, 11, 15, 16].

Nicht zuletzt steuert 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ seinen eigenen Abbau sowie den Abbau von 25(OH)-Vitamin D₃ über die Induktion des Enzyms 25-Hydroxyvitamin D-24-OHase (CYP24A1). Defekte des Enzyms, zum Beispiel durch Mutationen im CYP24A1-Gen können demzufolge eine Hyperkalzämie zur Folge haben [17 – 19], insbesondere wenn eine zusätzliche Vitamin D-Supplementation erfolgt.

Vitamin D-Mangel – Indikation und Methode zur Messung, Definition und Prävalenz

Eine flächendeckende Untersuchung auf einen Vitamin D-Mangel bei Menschen ohne entsprechende Risiken wird nicht empfohlen, ein diagnostisches Screening sollte daher nur bei Risikopatienten (siehe Tab. 2) erfolgen. Durch die Bestimmung von 25(OH)-Vitamin D im Serum, welches eine Halbwertszeit von zwei bis drei Wochen besitzt, erfolgt die Beurteilung des Vitamin D-Status [6]. Die Bestimmung von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃, welches eine Halbwertszeit von ca. vier Stunden besitzt, ist zur Beurteilung des Vitamin D-Status nicht sinnvoll und nur speziellen Fragestellungen, wie erworbenen oder ver-

erbten Störungen des Vitamin D- und des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels vorbehalten. Sowohl Bestimmungen mit immunologischen als auch chromatografischen Methoden gelten als solide Verfahren zur Quantifizierung von 25(OH)-Vitamin D und weisen eine gute Korrelation auf [20]. Die Definition eines optimalen Vitamin D-Status ist Gegenstand anhaltender wissenschaftlicher Diskussionen. Allgemein akzeptiert ist jedoch die von Holick vorgeschlagene Einteilung in einen schweren Vitamin D-Mangel (< 25 nmol/l; < 10 ng/ml), einen Vitamin D-Mangel (< 50 nmol/l; < 20 ng/ml) sowie eine Vitamin D-Insuffizienz (51 bis 72 nmol/l; 21 bis 29 ng/ml) [6]. Unterstützt wird diese Einteilung durch eine Studie an 675 deutschen Verkehrsunfallopfern, bei welchen neben Blutproben auch Knochenbiopsien zur Verfügung standen und damit eine Korrelation zwischen dem 25(OH)-Vitamin D-Status und dem histologischen Nachweis osteomalazischer Veränderungen hergestellt werden konnte [21]. Eine unabhängige Auswertung der Daten zeigte, dass Unfallopfer mit einer nachgewiesenen Osteomalazie in 91,5 Prozent der Fälle einen 25(OH)-Vitamin D-Spiegel von < 20ng/ml und in 8,5 Prozent von > 20ng/ml aufwiesen [22]. Davon ausgehend ist die Annahme, dass bei einem 25(OH)-Vitamin D-Spiegel von > 30ng/ml

Tab. 2: Risikofaktoren für Vitamin D-Mangel und Beispiele (nach Holick et al. [2])

Risikofaktor	Beispiele
Knochenkrankungen	Rachitis, Osteomalazie, Osteoporose
Chronische Niereninsuffizienz	
Leberversagen	
Malabsorptionssyndrome	Mukoviszidose, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Adipositaschirurgie
Medikamente	Antiepileptika, Glukokortikoide, hochaktive antiretrovirale Therapie, Antimykotika, Colestyramin
Hyperparathyreoidismus	
Dunkle Hautfarbe	
Ältere Patienten	Mit Sturzanamnese, nach nichttraumatischen Frakturen
Adipositas	
Granulomatöse Erkrankungen	Sarkoidose, Tuberkulose, Histoplasmose
Lymphome	

keine osteomalazischen Veränderungen mehr zu erwarten sind und damit ein für die Knochengesundheit ausreichender Vitamin D-Status vorliegt, nachvollziehbar.

Ausgehend von diesen Referenzwerten wird angenommen, dass 20 bis 100 Prozent der US-Amerikaner, Kanadier und Europäer in Bezug auf ältere Männer und Frauen einen Vitamin D-Mangel aufweisen [6]. Aber nicht nur bei Älteren lässt sich häufig ein Vitamin D-Mangel nachweisen. So hatten in den USA am Ende des Winters 42 Prozent der afro-amerikanischen Mädchen und Frauen im Alter zwischen 15 und 49 Jahren einen Serumspiegel von < 15 ng/ml [23]. Bei 32 Prozent gesunder Studenten und Ärzte am Boston Hospital ließ sich ein 25 (OH)-Vitamin D Spiegel von < 20 ng/ml messen [24]. Für Deutschland liegen Prävalenzdaten aus einer Vergleichsstudie zwischen Deutschen und Migranten aus der Türkei aus dem Jahr 2006 vor. Die Prävalenz eines Vitamin D-Mangels lag bei Deutschen bei ca. 30 Prozent, bei türkischen Migranten hingegen bei 75 Prozent, wobei Frauen wiederum deutlich stärker als Männer betroffen waren [25]. Diese Daten decken sich sehr gut mit einer Publikation aus dem Jahr 1978 [26], in welcher eine vergleichbare Kohorte untersucht wurde.

Ursachen von Vitamin D-Mangel

Da die Hauptquelle für Vitamin D das auf die Haut einwirkende natür-

liche Sonnenlicht ist, verwundert es nicht, dass die Hauptursache für einen Vitamin-D-Mangel die unzureichende Exposition oder aber auch die unzureichende Verwertung des Sonnenlichtes ist. Dabei gibt es unabdingbar einschränkende Faktoren, wie eine verstärkte Pigmentierung der Haut sowie der natürliche Alterungsprozess der Haut. Beides führt zu einer verminderten Synthesekapazität von 7-Dehydrocholesterol in der Epidermis [6]. Menschen mit dunkler Haut haben einen natürlichen Sonnenschutz und benötigen letztlich drei bis fünf Mal längere Zeiten der Sonnenlichtexposition, um dieselbe Menge von Vitamin D zu produzieren, wie Menschen mit einer hellen Haut [27, 28].

Sehr wohl beeinflussbar, wenn auch nicht praktikabel, ist die Wahl des Aufenthaltsorts auf dem Globus in Abhängigkeit vom Breitengrad. So ist bei Bewohnern nördlich und südlich des 33. Breitengrades die Fähigkeit zur Vitamin D-Synthese in der Haut während der Wintermonate äußerst gering oder gar nicht vorhanden [5]. Ein entscheidender Faktor in modernen Lebensgesellschaften ist der aus dermatologischer Sicht sicherlich gut begründete, konsequente Einsatz von Sonnenschutzcremes. Zum Beispiel senkt die Verwendung eines Sonnenschutzes mit einem Sonnenschutzfaktor von 30 die Vitamin D-Synthese in der Haut um mehr als 95 Prozent [29]. Dass sich Menschen

aller Generationen gewollt oder ungewollt oftmals viel zu wenig im Freien und damit auch im Sonnenlicht aufhalten, ist hinlänglich bekannt und muss als Ursache für einen Vitamin D-Mangel an dieser Stelle auch klar benannt werden. Ergänzend sei auf das komplette Bedecken der Haut aus kulturell-religiösen Beweggründen hingewiesen, was einem Nichtaufenthalt im Freien und damit gänzlich fehlender Sonnenlichtexposition gleichkommen kann.

Besonderes Augenmerk sollte allerdings auf Patienten gelegt werden, die aufgrund einer Erkrankung oder aufgrund einer spezifischen medikamentösen Therapie einem erhöhten Risiko für einen Vitamin D-Mangel ausgesetzt sind. Für eine vollständige Übersicht der Ursachen sei auf Tab. 2 verwiesen. So können zum Beispiel Patienten mit einem Morbus Crohn oder einer Zölliakie aufgrund ihrer intestinalen Malabsorption einen Vitamin D-Mangel aufweisen, da Vitamin D einem enterohepatischem Kreislauf unterliegt und das im Gallensekret gelöste Vitamin D nur noch unzureichend im Dünndarm reabsorbiert wird und dem Körper damit verloren geht. Patienten mit nephrotischem Syndrom verlieren wiederum eiweißgebundenes 25(OH)-Vitamin D über den Verlust des Vitamin D bindenden Proteins im Urin. Auch die Adipositas ist mit einem Vitamin D-Mangel assoziiert. Eine inverse Korrelation zwischen Serum 25OH-

Vitamin D und einem Body-Maß-Index (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$ wurde beschrieben [30]. Darüber hinaus konnte in einer Dosis-Wirkungsanalyse gezeigt werden, dass im Vergleich zu Normalgewichtigen bereits bei Übergewicht und noch deutlicher bei Adipositas signifikant niedrigere Anstiege des 25-OHD-Serumspiegels bei identischen Vitamin D-Supplementationsmengen resultierten [31]. Augenmerk sollte auch auf Patienten nach bariatrischer Operation gelegt werden, da diese häufig nicht mehr in der Lage sind, das fettlösliche Steroidhormon Cholecalciferol in ausreichendem Maße zur absorbieren. Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass chronisch granulomatöse Erkrankungen, einige Lymphome sowie ein primärer Hyperparathyreoidismus zu einem beschleunigten Metabolismus von 25(OH)-Vitamin D zu 1,25(OH)₂-Vitamin D führen können und so betroffene Patienten ebenfalls einem erhöhtem Risiko für Vitamin D-Mangel unterliegen [32, 33].

Auch eine ganze Reihe von Medikamenten, insbesondere Antikonvulsiva, Glukokortikoide und Medikamente zur Behandlung von HIV, bedingen ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin D-Mangel, da diese Medikamente den Katabolismus von 25(OH)-Vitamin D und 1,25(OH)₂-Vitamin D erhöhen. In diese Liste gehört unter anderem auch das als allgemein harmlos betrachtete pflanzliche Beruhigungs- und Schlafmittel Johanniskraut. Für eine umfassende Auflistung potenziell problematischer, das heißt einen Vitamin D-Mangel begünstigender Medikamente sei abschließend auf Tab. 2 verwiesen.

Folgen eines Vitamin D-Mangels

Calcium-, Phosphat- und Knochenstoffwechsel sowie Muskelfunktion

Ein Vitamin D-Mangel führt zu Störungen des Calcium-, des Phosphat- und des Knochenstoffwechsels sowie der Muskelfunktion. Dieser Komplex sollte als funktionelle Einheit betrachtet werden. Ausgangspunkt ist die verringerte Fähigkeit

zur intestinalen Calcium- und Phosphatabsorption aus der Nahrung, was wiederum zu erhöhten Parathormonspiegeln im Sinne eines sekundären Hyperparathyreoidismus führt. Dieser stellt einen Kompensationsmechanismus dar, welcher unter anderem über eine Mobilisation von Calcium aus dem Skelett möglichst lange versucht, die Kalziumhomöostase aufrecht zu erhalten. Die Parathormon-vermittelte Erhöhung der Osteoklasten-Aktivität führt dabei jedoch zur lokalen Schwächung des Knochens und einer generalisierten Abnahme der Knochenmineraldichte.

Es resultieren eine Osteopenie beziehungsweise im Verlauf eine Osteoporose sekundärer Genese. Infolge des sekundären Hyperparathyreoidismus kommt es zudem zur Hypophosphatämie durch verstärkte renale Phosphatverluste. Daraus resultiert wiederum ein inadäquates Calcium-Phosphat-Produkt, was Mineralisationsstörungen im Skelett verursacht. Bei Erwachsenen, deren Epiphysenfugen verschlossen sind, und die genug Mineral im Skelett besitzen, um Deformitäten zu vermeiden, tritt häufig unentdeckt eine Osteomalazie auf. Diese führt ebenso zu einer Abnahme der Knochendichte und

geht einher mit isolierten oder generalisierten Schmerzen in den Knochen und Muskeln. Besonders auffällig ist bei ausgeprägtem Vitamin D-Mangel eine Schwäche der proximalen Extremitätenmuskulatur, welches sich besonders beeinträchtigend beim Treppensteigen oder Aufrichten aus dem Liegen oder Sitzen äußert. Im Extremfall kann ein sogenannter Watschelgang resultieren. Bei Kindern wird das Krankheitsbild eines klinisch manifesten Vitamin D-Mangels als Rachitis bezeichnet. Darauf soll hier nicht näher eingegangen werden.

Dass ein Vitamin D-Mangel von Muskelschwäche und konsekutiv erhöhtem Sturzrisiko begleitet wird, gilt als belegt. So konnte gezeigt werden, dass bei älteren Frauen und Männern die tägliche Supplementation mit 800 bis 1.000 IE Vitamin D zu einer Abnahme der Muskelschwäche sowie Sturzrate führte, wobei hier der Effekt einer teils zusätzlichen Kalziumsupplementation nicht negiert werden darf [34 – 40]. Dass Sturz- und Frakturaten zwangsläufig im Zusammenhang stehen, dürfte nach dem Ursache-Wirkungsprinzip unstrittig sein. Dazu passt, dass ein Vitamin D-Mangel ($< 50 \text{ nmol/l}$; < 20

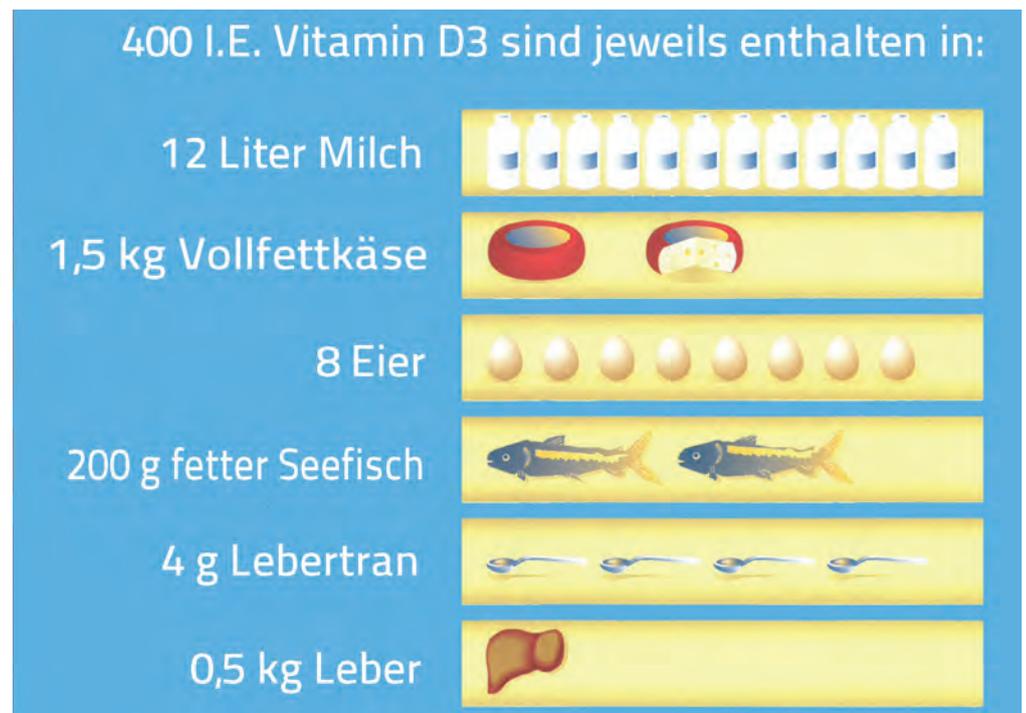


Abb. 2: Benötigte Zufuhr an Vitamin D-haltigen Lebensmitteln, um den minimalen Tagesbedarf an Vitamin D (400 IE) zu decken. © Archiv

ng/ml) mit einem moderaten, das heißt ca. 1,5 bis 2-fach erhöhtem Risiko für proximale Femurfrakturen und nichtvertebrale Frakturen einhergeht [41 – 49]. Hingegen konnte das Frakturrisiko bei Vitamin D-Insuffizienz (51 bis 72 nmol/l; 21 bis 29 ng/ml) in Assoziationsstudien nicht eindeutig belegt werden und war allenfalls mit einem geringen Risikoanstieg verbunden [50, 51]. Auf die Knochendichte am Schenkelhals scheint eine Vitamin D-Supplementation nur einen marginalen Einfluss zu haben [52]. Studien, die eine deutliche Anhebung des 25-OHD-Serumspiegels über 20 ng/ml untersuchten, zeigten zudem keinen weiteren Nutzen mehr bei der Verhinderung von Sturzereignissen [53]. Möglicherweise sind höhere Supplementationsdosen von 60.000 IE Vitamin D pro Monat sogar mit einer erhöhten Sturzrate assoziiert, wie eine jüngst veröffentlichte Studie zeigen konnte [54]. Dies deckt sich mit bereits älteren Beobachtungen, bei welchen die jährlich einmalige Gabe von 500.000 IE Vitamin D mit einem erhöhten Sturz- und Frakturrisiko assoziiert war [55, 56]. Der Mechanismus ist bislang unklar. Zur Diskussion sei allerdings die Hypothese gestellt, dass bei Senioren mit verbesserter Vitamin D-Versorgung eine verbesserte Muskelfunktion zu Steigerungen der Häufigkeit und auch Intensität körperlicher Aktivitäten führt, welches wiederum häufigere Sturzereignisse erklären könnte.

Vitamin D-Effekte jenseits von Muskel und Knochen

Infektionen

Es ist bekannt, dass niedrige 25(OH)-Vitamin D-Spiegel mit einem erhöhten Risiko von Infektionen der oberen Atemwege assoziiert sind. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Vitamin D-Supplementierung das Risiko einer Erkrankung an Influenza A Infektion erniedrigte [57]. Als historisches Beispiel sei die positive Wirkung von Vitamin D bei der Abwehr einer Tuberkulose-Infektion genannt. Es wird angenommen, dass der heilungsfördernde Effekt von Sonnenbädern vor der Ära von

Antibiotika auf eine verstärkte Vitamin D-Bildung und damit deren Wirkung zurückgeführt werden kann. Unterstützt wird diese These durch in vitro-Daten [58] sowie Daten einer kontrollierten Studie mit Vitamin D-Supplementation bei Tuberkulosekranken [59]. Ein Vitamin D-Mangel scheint auch eine Rolle bei der Pathogenese der Sepsis als fatale Folge einer Infektion zu spielen. In vitro und in vivo-Modelle für die Sepsis legen nahe, dass die Behandlung mit Vitamin D die fatale Kaskade aus Produktion proinflammatorischer Zytokine, gestörter Homöostase und Aktivierung des vaskulären Endothels, abmildernd beeinflusst. Die Autoren der Studie postulierten demnach, dass Vitamin D das Potenzial besitzen könnte, die Schwere einer Sepsis bei Patienten mit Vitamin D-Mangel zu reduzieren [60].

Tiwari et al. fanden eine hohe Prävalenz von Vitamin D-Mangel bei Patienten mit diabetischem Fuß und Infektion. Die Autoren folgerten, dass ein Vitamin D-Mangel ein möglicher Risikofaktor für eine Infektion bei diabetischem Fuß sein könnte [61].

Mayer et al. fanden eine Assoziation zwischen extrem niedrigen Vitamin D-Spiegeln und periprothetischen Gelenkinfektionen. Die Autoren konnten zeigen, dass die Prävalenz von Vitamin D-Mangel bei Patienten mit primärem Gelenkersatz und periprothetischer Infektion oder aseptischer Lockerung, sehr hoch war [62]. Wie die Arbeitsgruppe in vorangegangenen und nachfolgenden Beobachtungen an Patientenkollektiven aus der Gegend um Mainz zeigen konnte, unterliegen insbesondere ältere orthopädische Patienten einer hohen Prävalenz von Vitamin D-Mangel beziehungsweise Vitamin D-Insuffizienz [63 – 65]. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Vitamin D-Supplementierung ein sicherer und einfacher Weg sein könnte, um das Risiko einer periprothetischen Infektion zu verringern. Hierfür sind jedoch weitere randomisierte und Placebo-kontrollierte Studien, die sich über den prä- und postoperativen Verlauf erstrecken, erforderlich.

Herz-Kreislauf-System

Zu dieser Thematik lassen sich unzählige Assoziationsstudien finden, welche einer Vitamin D-Supplementation zahlreiche Verbesserungen kardiovaskulärer Parameter bis hin zu einer Reduktion von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität zuschreiben [2, 66]. Experimentelle Daten liefern hierzu durchaus auch pathophysiologisch nachvollziehbare positive Auswirkungen einer Vitamin D-Supplementation auf das Herz-Kreislauf-System [58]. Auf der anderen Seite gibt es aber ebenso Daten, welche zwischen einer Vitamin D-Supplementation und vermehrten kardiovaskulären Ereignissen eine Assoziation herstellen konnten [67]. Fazit: In Ermangelung hochqualitativer prospektiver, doppelblinder und Placebo-kontrollierter Studien mit klar definierten Endpunkten zu kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität gibt es derzeit keine Evidenz und damit keine Empfehlung für eine Vitamin D-Supplementation mit dem Ziel der Verhinderung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beziehungsweise Senkung kardiovaskulärer Mortalität.

Zucker- und Fettstoffwechsel

Knapp zusammengefasst gibt es auch hierzu lediglich im Tiermodell vielversprechende Effekte einer Vitamin D-Gabe auf den Zucker- und Fettstoffwechsel [58]. Als gesichert kann gelten, dass Übergewicht und Adipositas mit einer erhöhten Prävalenz von Vitamin D-Mangel einhergehen [31]. Zudem werden zum Ausgleich eines Vitamin D-Mangels bei Adipösen etwa zwei bis dreifach höhere Dosen im Vergleich zu Normalgewichtigen benötigt [2, 31]. Allerdings konnte eine umfassende Metaanalyse von Seida et al. keine nutzenbringenden Effekte einer Vitamin D-Supplementation auf den Zuckerstoffwechsel und die Diabetesprävention herausarbeiten [68]. Fazit: Auch hier gibt es in Ermangelung hochqualitativer prospektiver, doppelblinder und Placebo-kontrollierter Studien mit klar definierten Endpunkten derzeit keine Evidenz und damit keine Empfehlung für eine Vitamin D-Supplementation mit

dem Ziel der Verhinderung oder Verbesserung metabolischer Erkrankungen.

Onkologische Erkrankungen

Wenngleich auch zu dieser Thematik zahlreiche Assoziationsstudien unter Vitamin D-Supplementation geringere Malignomprävalenzen beschreiben [2, 66], so sind es derzeit auch hier lediglich experimentelle Daten, welche für Vitamin D eine Induktion zellulärer Differenzierung und Hemmung der Proliferation von Tumorzellen zeigen konnten [58]. Dagegen konnten zwei bereits 2003 und 2006 publizierte Studien mit prospektivem, doppelblinden und Placebo-kontrolliertem Studiendesign unter Vitamin D-Supplementation keinen Effekt auf Karzinominzidenz sowie Karzinom-mortalität erkennen lassen [69, 70]. Ein kürzlich publizierter Übersichtsartikel auf Basis aller bisherigen seriösen und soliden Daten [71] unterstreicht auch hier das abschließende Fazit: Keine Evidenz und damit keine Empfehlung für eine Vitamin D-Supplementation mit dem Ziel der Verhinderung von malignen Erkrankungen.

Autoimmunerkrankungen

Zu dieser komplexen Thematik empfiehlt sich die Lektüre eines jüngst publizierten, sehr umfassend und informativ aufgearbeiteten Übersichtsartikels, welcher unter Einbezug zahlreicher Studien den aktuellen Wissensstand zum Einfluss von 25(OH)-Vitamin D₃ sowie einer Vitamin D-Supplementation auf die im klinischen Alltag relevantesten Autoimmunerkrankungen wiedergibt [72]. Angebracht ist hier demnach ein durchaus differenzierteres Fazit: Keine Evidenz und damit keine Empfehlung für eine Vitamin D-Supplementation mit dem Ziel der Verhinderung von Autoimmunerkrankungen. Allerdings liegen relativ solide Daten zur gezielten Vitamin D-Behandlung bei Psoriasis, Morbus Crohn und systemischen Lupus erythematodes vor, welche konsistent Verbesserungen der Krankheitsverläufe zeigen. Für die Multiple Sklerose, die rheumatoide Arthritis sowie den Diabetes mellitus Typ 1 ließ sich

dagegen bisher in keiner Studie ein klarer Vorteil einer Vitamin D-Behandlung im Vergleich zu Placebo zeigen.

Substitution von Vitamin D

Intoxikation durch Supplementa-tion

Die Folgen einer Intoxikation durch Vitamin D sind die pathophysiologischen Manifestationen einer Hyperkalzämie sowie Hyperphosphatämie verbunden mit einem erhöhten Kalzium-Phosphat-Produkt. Hält dieser Zustand an, kommt es in der Folge zur Nephrokalzinose, Nephrolithiasis, verstärkter Knochenresorption und zu Gewebekalzifikationen.

In der Literatur gibt es bisher keinen einzigen Fall einer Vitamin D-Intoxikation, welcher mit einer Vitamin D Supplementa-tion bis 4.000 IE/Tag assoziiert gewesen wäre. Offenbar kann sogar davon ausgegangen werden, dass bei gesunden Erwachsenen eine tägliche Supplementa-tion mit 10.000 IE Vitamin D weder zu einer Hyperkalzämie noch zu einer Hyperkalziurie führt [73]. Auf dieser Grundlage ist auch die als sicher geltende Obergrenze einer Vitamin D-Supplementa-tion von 10.000 IE/Tag in der Leitlinie der Endocrine Society definiert [2].

Im seltenen Einzelfall kann es allerdings sein, dass eine bis dato nicht erkannte Grunderkrankung mit einer erhöhten Makrophagen-Rekrutierung mit extrarenaler 1 α -Hydroxylase-Aktivität zu einer exzessiven 1,25(OH)₂-Vitamin D₃-Produktion führt, welches eine verstärkte intestinale Kalziumabsorption, verstärkte tubuläre Kalzium-Reabsorption aus dem Primärharn sowie verstärkte Kalzium-Resorption aus dem Knochen hervorruft. Dies kann bei granulomatösen Erkrankungen wie Sarkoidose oder Tuberkulose, bestimmten Lymphomen und bestimmten chronischen Pilzinfektionen der Fall sein [6, 32]. In der Regel wurden bei betroffenen Patienten Hyperkalzämien und Hyperkalziurien allerdings erst bei 25(OH)D-Spiegeln > 30 ng/ml beschrieben [32]. Ergänzend sei

der ebenfalls seltene Einzelfall eines Enzymdefektes der 25-Hydroxyvitamin D-24-OHase durch eine Mutation im CYP24A1-Gen erwähnt, wodurch der Abbau von 25(OH)D und 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ behindert wird und Hyperkalzämien, insbesondere unter Vitamin D-Supplementa-tion, die Folge sind [17 – 19].

Für den 25(OH)D-Serumspiegel gibt es publizierte Obergrenzen bis zu welchen davon ausgegangen werden kann, dass keine Intoxikationser-scheinungen und damit Hyperkalzämien resultieren. Die höchste Serumkonzentration, welche durch reine prolongierte Sonnenlichtexposi-tion beschrieben wurde, betrug 90 ng/ml (225 nmol/l) [74]. Ausgehend von Anwendungsstudien und Fallberichten zu Vitamin D-Supplementa-tion gilt ein 25(OH)D-Serumspiegel von 100 ng/ml (250 nmol/l) als noch sicher [6, 75, 76]. Bei einem Überschreiten muss mit Intoxikationser-scheinungen im Sinne von Hyperkalzämien mit entsprechenden subakuten und chronischen Komplikationen gerechnet werden.

Indikation zur Behandlung und Prävention eines Vitamin D-Mangels

Die evidenz-basierte Auswertung der bisherig verfügbaren Studien zeigt, dass vor übertriebenen Erwartungen an die Wirkung von Vitamin D gewarnt werden muss. Eine unkritische Supplementierung aller Personen ist schon deswegen nicht angezeigt, da bei unkontrollierter Ein-nahme von Vitamin D Gesundheits-gefährdungen durch Überdosierungen auftreten können. Dies gilt insbesondere für frei verfügbare, zumeist über das Internet angebotene Präparate, welche keinen strengen Qualitätskontrollen unterliegen. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass der Wirkstoffgehalt verschiedener Vitamin D-Präparate von 9 Prozent bis zu 140 Prozent von der angegebenen Vitamin D-Konzentration abwich und gerade einmal 50 Prozent dieser frei verkäuflichen Präparate die erforderlichen Qualitätsstandards nach unabhängiger Prüfung erfüllten [77].

Bei Älteren, insbesondere bei Heimbewohnern, liegt hingegen eine solide Evidenz vor, dass eine gute Vitamin D-Versorgung das Risiko für Funktionseinbußen des Bewegungsapparates verringert und damit auch das Risiko für vorzeitigen Tod gesenkt wird [78].

Zur Behandlung und zur Prävention eines Vitamin D-Mangels sei auf die Leitlinie der Endocrine Society verwiesen [2]. Erwachsene mit einem nachgewiesenen Vitamin D-Mangel sollten mit 50.000 IE Vitamin D2 oder D3 einmal pro Woche über acht Wochen oder mit einem Äquivalent von 6.000 IE Vitamin D2 oder Vitamin D3 täglich behandelt werden, um den Serumspiegel von 30 ng/ml für 25(OH)-Vitamin D zu erreichen. Dem sollte eine Dauertherapie von 1.500 bis 2.000 IE/d folgen. Bei Übergewichtigen Patienten, Patienten mit Malabsorptionssyndrom und Patienten mit Medikamenten, welche den Vitamin D-Metabolismus beeinflussen, wird eine höhere Dosis empfohlen (zwei- bis dreifach höher, mindestens 6.000 bis 10.000 IE/d). Um einen 25(OH)-Serumspiegel von 30 ng/ml zu erhalten, ist hier eine Dauertherapie mit 3.000 bis 6.000 IE/d erforderlich. Bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus liegt häufig ein Vitamin D-Mangel vor. Auch hier wird unter Kontrolle des Serum-Calcium-Spiegels ein Ausgleich des Vitamin D-Mangels ausdrücklich empfohlen.

Zur Behandlung der Osteoporose mit Vitamin D sei auf die aktuelle DVO-Leitlinie verwiesen. Demnach wird bei Osteoporose-Patienten, die keine spezifische Therapie erhalten, eine tägliche Supplementation von 800 bis 1.000 IE Vitamin D empfohlen. Bei Patienten, welche eine antiresorptive Therapie erhalten, sollte vor Beginn einer solchen Therapie eine Supplementierung mit ausreichend Vitamin D sichergestellt werden [79]. Dass heißt, das im Einzelfall auch höhere Dosierungen (> 800 bis 1.000 IE) Anwendung finden müssen. Gestützt wird diese Empfehlung durch zwei Studien, welche einen Zusammenhang zwischen suffizien-

tem 25-OHD-Serumspiegel und dem Ansprechen einer antiresorptiven Therapie auf Frakturrate und Knochendichte zeigen konnten [80, 81].

Verordnungsfähigkeit von Vitamin D zu Lasten der GKV

Nicht verschreibungspflichtige Vitamin D-Präparate bis zu einer Tagesdosis von 1.000 IE Vitamin D3, in Kombination mit Calcium oder als Monopräparat, können nach den Bestimmungen der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage I für Versicherte über zwölf Jahre (Versicherte mit Entwicklungsstörungen über 18 Jahre) nur auf einem Kassenrezept verordnet werden für:

- Patienten mit manifester Osteoporose (mit Frakturen ohne adäquates Trauma),
- Patienten die über sechs Monate täglich 7,5 mg Prednisolon-Äquivalent einnehmen müssen,
- Patienten, die eine Bisphosphonat-Therapie erhalten, gemäß Angabe in der jeweiligen Fachinformation bei zwingender Notwendigkeit.

Verschreibungspflichtige hoch dosierte Vitamin D-Präparate (> 1.000 IE) können zur Therapie eines Vitamin D-Mangelzustandes zu Lasten der GKV verordnet werden. Sie sind jedoch nur zur einmaligen Anwendung bei Vitamin D-Mangelzuständen zugelassen. Die Klinik des Patienten (zum Beispiel Muskel- und Knochenschmerzen) sollte gut dokumentiert sein. Zusätzliche Bestimmungen von Parathormon und alkalischer Knochenphosphatase zum Nachweis eines möglichen sekundären Hyperparathyreoidismus beziehungsweise zur Bestätigung einer Osteomalazie können die klinische Relevanz des nachgewiesenen Vitamin D-Mangels untermauern und zur Rechtfertigung der Verordnung von Vitamin D zu Lasten der GKV dienen. Ist ein Vitamin D-Mangel erfolgreich ausgeglichen, muss eine eventuell notwendige weitere Behandlung individuell vom Arzt festgelegt werden. Wichtig ist zu betonen, dass zur Prophylaxe eines erneuten Vitamin D-Mangels keine Leistungspflicht der GKV, auch nicht für verschreibungs-

pflichtige Präparate, besteht. Diese bisherige Regelung der gesetzlichen Krankenkassen ist insofern unbefriedigend, als dass sie die Compliance zur freiwilligen Fortführung einer Vitamin D-Prophylaxe der Patienten gefährdet. Nicht selten führt es dazu, dass Patienten nach bewusster oder unbewusster Prophylaxe-Karenz einen erneuten Vitamin D-Mangel diagnostiziert bekommen und somit wieder Anspruch auf Verordnung eines hoch dosierten Vitamin D-Präparates zu Lasten der GKV erlangen. Es wäre wünschenswert, dass gewisse Risikogruppen (siehe Tab. 2) einen dauerhaften Anspruch auf Verordnung von Vitamin D als GKV-Leistung erhalten, um letztendlich eine in jeder Hinsicht optimale Versorgung zu erreichen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass neben einem Ausgleich eines Vitamin D-Mangels in zuvor gezielt untersuchten Risikopopulationen (Tab. 2) eine Vitamin D-Supplementation ausdrücklich nur zur Sturzprophylaxe bei älteren Erwachsenen, insbesondere Heimbewohnern und als Basistherapie bei Osteoporose empfohlen wird. Es kann nach heutigem Kenntnisstand auf Basis der bisher sehr wenigen hochqualitativen Studien keine Empfehlung zur Vitamin D-Supplementation zwecks Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen und damit Senkung kardiovaskulärer Mortalität gegeben werden. Dies gilt ebenso für die Prävention und Behandlung von Krebserkrankungen, Autoimmun- und Infektionserkrankungen, Diabetes mellitus und erst Recht für die in jüngster Zeit immer häufiger zu beobachtende Intention einer ungezielten Verbesserung der Lebensqualität.

Literatur bei den Autoren

Interessenkonflikte: keine

Korrespondierender Autor:

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Stefan Karger
Praxis für Endokrinologie
Käthe-Kollwitz-Straße 9, 04109 Leipzig
und
Universitätsklinik Leipzig AöR
Klinik für Endokrinologie und Nephrologie
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig
E-Mail: Stefan.Karger@medizin.uni-leipzig.de