



Vitamin D: Defizite erkennen und erfolgreich behandeln

Dr. med. Alexander Defèr

Zusammenfassung

Vitamin D und insbesondere die Unterversorgung hiermit sind regelmäßig Gegenstand wissenschaftlicher Debatten. Unbestritten ist, dass das aktive Vitamin D für die Knochenstabilität unerlässlich ist und Mangelzustände zu einer Osteomalazie und Rachitis führen können. Aber auch andere Erkrankungen werden mit niedrigen Colecalciferol-Spiegeln assoziiert. Aktuelle Untersuchungen zeigen erstmals einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und der Schwere von COVID-19-Krankheitsverläufen.

Das Präparateangebot in Drogerien und Apotheken ist umfangreich und immer mehr Menschen supplementieren Vitamin D. Dabei gibt es große Unterschiede in der Dosierung und in der Zulassung. Es gilt, zwischen Nahrungsergänzungsmitteln und Arzneimitteln zu unterscheiden.

Diese Fortbildung erläutert die Grundlagen des Vitamin-D-Metabolismus und die physiologischen Aufgaben des Colecalciferols. Schließlich werden die Ätiologie, die Folgen und die therapeutische Konsequenz des eigentlichen Mangels behandelt.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung ...

- ✓ kennen Sie die biochemischen und physiologischen Grundlagen des Vitamin-D-Stoffwechsels,
- ✓ kennen Sie die Risikofaktoren für die Entstehung eines Mangels,
- ✓ wissen Sie, wie ein Mangel labordiagnostisch definiert ist,
- ✓ wissen Sie, welche Maßnahmen bei inadäquaten Serumspiegeln zu ergreifen sind,
- ✓ wissen Sie, wann eine Therapie mit Hochdosispräparaten indiziert ist.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Fortbildungspartner
Aristo Pharma GmbH



EINLEITUNG

Das Thema Vitamin D, und hier insbesondere der Vitamin-D-Mangel, genießt gerade in der dunklen Jahreszeit eine hohe mediale Aufmerksamkeit. Aufgrund der reduzierten Sonnenexposition und der oftmals gedrückten Grundstimmung vermuten viele Menschen bei sich einen Vitamin-D-Mangel. Doch wie akut ist dieses Problem tatsächlich?

In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS), von 2008–2011 vom Robert Koch-Institut durchgeführt wurde, sind gemessen an ihren Serumblutwerten 30,2 % der Erwachsenen (29,7 % der Frauen, 30,8 % der Männer) mangelhaft mit Vitamin D versorgt. Eine ausreichende Versorgung erreichen lediglich 38,4 % der Erwachsenen (38,6 % der Frauen, 38,3 % der Männer) [1] (■ **Abb. 1**). Dieser Befund bedeutet nicht zwangsläufig, dass die Studienteilnehmer bereits Symptome aufwiesen. Es ist allerdings von einem erhöhten Risiko für Osteomalazie und Osteoporose auszugehen. Zudem bestehen möglicherweise eine Infektanfälligkeit sowie ein erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen [2].

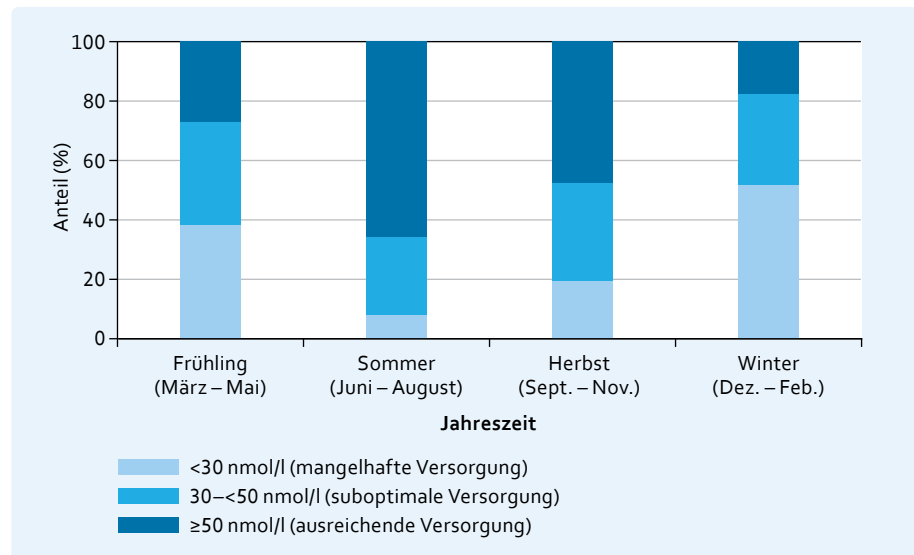


Abbildung 1

25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentrationen bei 18- bis 79-Jährigen nach Einteilung des Institute of Medicine; nach Jahreszeiten (n = 6.995); adaptiert nach [1]

Vitamin D ist zunächst einmal ein Sammelbegriff für eine Gruppe fettlöslicher Steroide, die durch Regulierung des Calcium- und Phosphathaushaltes unter anderem zur Knochengesundheit beitragen. Colecalciferol besitzt hormonähnliche Eigenschaften, die immunmodulierend wirken [3]. Der wohl wichtigste Grund, warum dieses Vitamin so kontrovers diskutiert wird, ist dessen Synthese. Bei Sonnenexposition wird Vitamin D vom Körper selbst suffizient gebildet. Die Zufuhr über die Nahrung stellt sich hingegen schwieriger dar, da nur wenige Lebensmittel einen verhältnismäßig hohen Colecalciferol-Gehalt aufweisen. Dazu gehören fette Seefische, Leber, Speisepilze und Eier [4]. Nicht zuletzt deshalb modifizierte die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) ihre Referenzwerte für die Vitamin-D-Zufuhr vor einiger Zeit von 400 IE (= 10 µg) auf 800 IE (= 20 µg) [5, 6].

Viele Menschen wissen, dass UV-Strahlen für die Vitamin-D-Synthese von entscheidender Bedeutung sind. Da sie aber aufgrund ihrer Lebensumstände nur wenig Zeit im Freien verbringen, greifen sie insbesondere in den Wintermonaten auf Vitamin-D-Präparate zurück. Dies ist auch darin zu begründen, dass der UVB-Anteil im Sonnenlicht von Oktober bis Ende März in unseren Breiten (50 Grad nördlicher Breite) so gering ist, dass es kaum möglich ist, suffizient Vitamin D in der Haut zu bilden [7]. Der Brennerpass gilt indes als „Limes“ der Vitamin-D-Versorgung.

BIOCHEMIE DER CALCIFEROLE – DIE BIOSYNTHESE

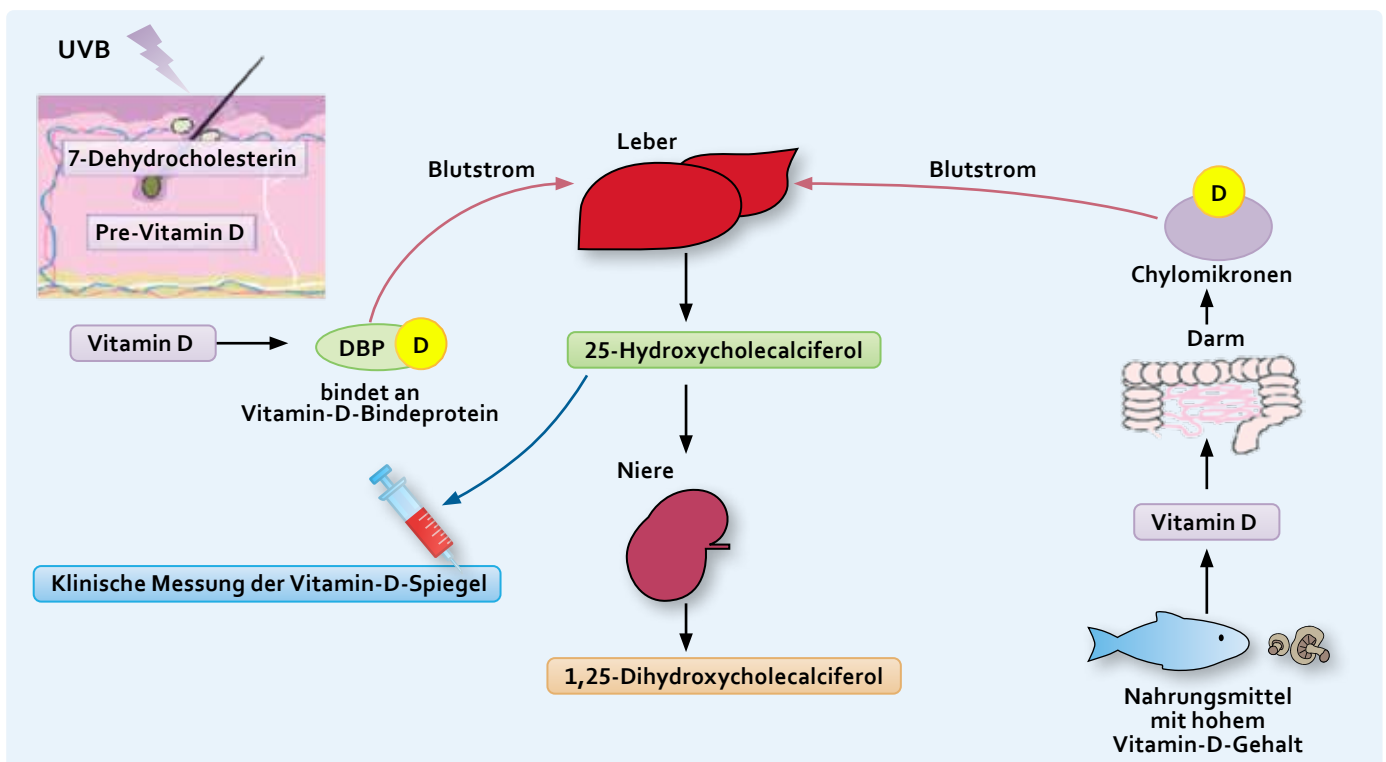
Zu den Calciferolen zählen das Colecalciferol (Vitamin D₃) sowie das Ergocalciferol (Vitamin D₂). Während Colecalciferol vor allem in tierischen Produkten zu finden ist, ist Ergocalciferol ein Abkömmling des pflanzlichen Ergosterols, das im menschlichen Körper nicht synthetisiert wird.

Beiden gemein ist jedoch, dass sie zu den Steroiden zählen. Sowohl Cholesterol als auch Ergosterol besitzen das typische Sterangerüst, wobei der B-Ring durch den Einfluss der UV-B-Strahlung (290 bis 315 nm) in der Haut photolytisch gespalten wird [8, 9]. Der Körper ist also in der Lage, Colecalciferol eigenständig zu produzieren. Cholesterin liegt in der Regel in ausreichender Menge im Organismus vor. Das „Nadelöhr“ der Synthese ist folglich die UV-B-Strahlung. Produkt der Spaltung ist dabei das Prävitamin D₂ bzw. D₃, das durch Isomerisierung zu Ergosterol bzw. Colecalciferol wird. Nach der Isomerisierung ist das Molekül nicht mehr sterisch kompatibel, um in der Plasmamembran zu bleiben, sodass es in den Extrazellulärraum transportiert wird [8]. Dort erfolgt die Aufnahme in das dermale Kapillarnetz und die Bindung an das Vitamin-D-Bindeprotein (DBP) [8].

Die weitere Metabolisierung ist für beide Substrate identisch, im Folgenden wird aber exemplarisch das Colecalciferol behandelt. In der Leber wird Colecalciferol am C-25-Atom hydroxyliert und wird dadurch zu 25-Hydroxycholecalciferol. Aufgrund der lipophilen Eigenschaften der Substanzen erfolgt der Transport im Blut immer mithilfe des Vitamin-D-Bindeproteins.

An der Niere wird der Komplex durch Endozytose aufgenommen. Dabei ist ein Rezeptor aus der LDL-Rezeptorfamilie beteiligt, der in der Niere stark exprimiert ist [10]. Nach Aufnahme in das Zytoplasma löst sich das 25-Hydroxycholecalciferol vom DBP und kann in den Mitochondrien an Position 1 hydroxyliert werden; es entsteht 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) [8]. Der Katalysator dieser Reaktion ist die 1 α -Hydroxylase. Ökonomisch ergibt es durchaus Sinn, diesen letzten Syntheseschritt in der Niere zu vollziehen, da Calcitriol auch renale Wirkungen besitzt [10]. Aufgrund der Diversität der Begrifflichkeiten ist es eventuell hilfreich, noch einmal kurz die Definitionen zu rekapitulieren: („aktives“) Vitamin D₃ = 1,25-Dihydroxycholecalciferol = Calcitriol, 25-Hydroxycholecalciferol = Calcidiol und Vitamin D₃ = Colecalciferol (■ Abb. 2).

Abbildung 2
Biosynthese des Vitamin D [11]



WIRKUNGEN

Die Effekte des biologisch aktiven Calcitriols sind mannigfaltig. Zunächst soll auf die Wirkung in Bezug auf die Calciumhomöostase eingegangen werden. Sowohl in der Niere als auch im Darm steigert es die Resorption von Calcium und Phosphat. So stimuliert es beispielsweise die Synthese des Transportproteins Calbindin [10]. Beide Mechanismen führen schließlich auch zu höheren Calciumplasmaspiegeln, die die Knochenmineralisation fördern. Dieser Effekt ist daher eher eine indirekte Wirkung des Calcitriols. Direkt wirkt es jedoch auf Osteoblasten und Osteoklasten, die beide Rezeptoren für das aktivierte Vitamin D₃ besitzen. In Osteoblasten stimuliert es die Synthese von Proteinen, die sowohl für den Knochenaufbau als auch für Umbauprozesse verantwortlich sind [10]. Darüber hinaus exprimieren Osteoblasten auf ihrer Oberfläche das RANKL-Protein, das an den zugehörigen Rezeptor (RANK) bindet, der sich auf Osteoklastenvorläuferzellen befindet. So wird die Differenzierung zu reifen Osteoklasten induziert. Durch diese Interaktion zwischen Osteoblasten und Osteoklasten wird die Calciumhomöostase aufrechterhalten [8, 10]. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass Calcitriol im Falle einer Hypokalzämie katabole Wirkungen besitzt und die Calciumspeicher des Knochens mobilisiert [8].

Neben der Regulation der Calciumhomöostase bindet Calcitriol auch an den Vitamin-D-Rezeptor (VDR), einem ligandenabhängigen Transkriptionsfaktor [10]. Dieser wird in unterschiedlicher Ausprägung in den meisten Geweben exprimiert [12].

Weiterhin inhibiert sowohl 25-Hydroxycholecalciferol als auch 1,25-Dihydroxycholecalciferol in physiologischen Konzentrationen die Produktion der proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- α in Monozyten [3].

Neben den gesicherten, kausalen Zusammenhängen gibt es viele Studien, die eine Assoziation zwischen geringen Vitamin-D-Serumspiegeln und bestimmten Krankheitsbildern nahelegen (bei unklarer Kausalität). So wird beispielsweise für den Diabetes mellitus Typ 1 beschrieben, dass ein Großteil der Probanden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung inadäquate Vitamin-D-Level aufwies [13].

REGULATION UND SPEICHERUNG

Bekanntermaßen unterliegt auch der Calciferol-Stoffwechsel bestimmten Regulationsmechanismen, um im Falle einer Über- respektive Unterversorgung adäquat reagieren zu können.

Stimulierend auf die Biosynthese wirken daher das Parathormon durch Steigerung der Transkription der 1 α -Hydroxylase sowie geringe Calcium- und Phosphatplasmaspiegel. Inhibitorisch wirkt hingegen 1,25-Dihydroxycholecalciferol, indem es die Expression der 1 α -Hydroxylase herunterreguliert (negative Rückkopplung). Weiterhin ist der Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) als eine hemmend wirkende Substanz zu nennen, die die Phosphatausscheidung in der Niere fördert [10].

In der Vergangenheit lag der Fokus auf der aktiven Form des Vitamin D, dem Calcitriol. Heute weiß man um die Relevanz des Calcidiols (25-Hydroxycholecalciferol). Dieses fungiert durch die Komplexbildung mit dem Vitamin-D-Bindeprotein (DBP) als vorwiegende Speicherform [8]. Mögliche Speicherorte sind dabei Leber, Muskel- und Fettgewebe sowie das Plasma [5]. Hierdurch ist die Halbwertszeit des Calcidiols mit ca. zwei Wochen wesentlich länger als die des Calcitriols (vier bis sechs Stunden) [8]. Auch beträgt die Plasmakonzentration des Calcitriols nur ein Tausendstel der des Calcidiols [8].

RISIKOFAKTOREN

Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) zur täglichen Vitamin-D-Aufnahme differieren je nach Alter. Während bei Säuglingen von einem Bedarf von 10 μ g (= 400 IE) ausgegangen wird, wird bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen unter Annahme einer fehlenden endogenen Synthese ein Bedarf von

20 µg (= 800 IE) geschätzt [6]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die meisten Erwachsenen lediglich 2 bis 4 µg Colecalciferol durch Lebensmittel zuführen [6].

Eine unzureichende endogene Biosynthese findet sich vor allem bei Personen mit geringer Sonnenexposition. Dazu gehören insbesondere Menschen mit eingeschränkter Mobilität, z. B. Bewohner von Pflegeeinrichtungen. Aber auch aktive ältere Menschen können oft nur noch geringe Mengen an Vitamin D produzieren. Ein älterer Mann, der der gleichen Menge an Sonnenlicht exponiert ist wie ein junger Erwachsener, wird ungefähr 25 % der Menge an Prävitamin D₃ produzieren, die der junge Erwachsene synthetisieren konnte [8]. Auch Säuglinge, die berechtigterweise gut vor UV-Strahlung geschützt werden, können geringe 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel aufweisen [5].

Aus den genannten Risikogruppen lassen sich also auch die Hauptfaktoren ableiten, die eine ausreichende Vitamin-D-Aufnahme respektive Bildung behindern: wenige oder zu kurze Aufenthalte im Freien, lange Kleidung, Sonnenschutz und schließlich eine reduzierte Aufnahme durch die Nahrung, sei es im Rahmen der Ernährungsgewohnheiten oder durch metabolische Störungen.

Nahezu all diese Punkte sind gerade in der modernen, „westlichen Welt“ hochrelevant. Auch gesellschaftliche Tendenzen, wie etwa eine zunehmende vegetarische und vegane Ernährung bei jüngeren Erwachsenen können dazu beitragen, dass die Vitamin-D-Aufnahme in dieser Altersgruppe sinkt [14].

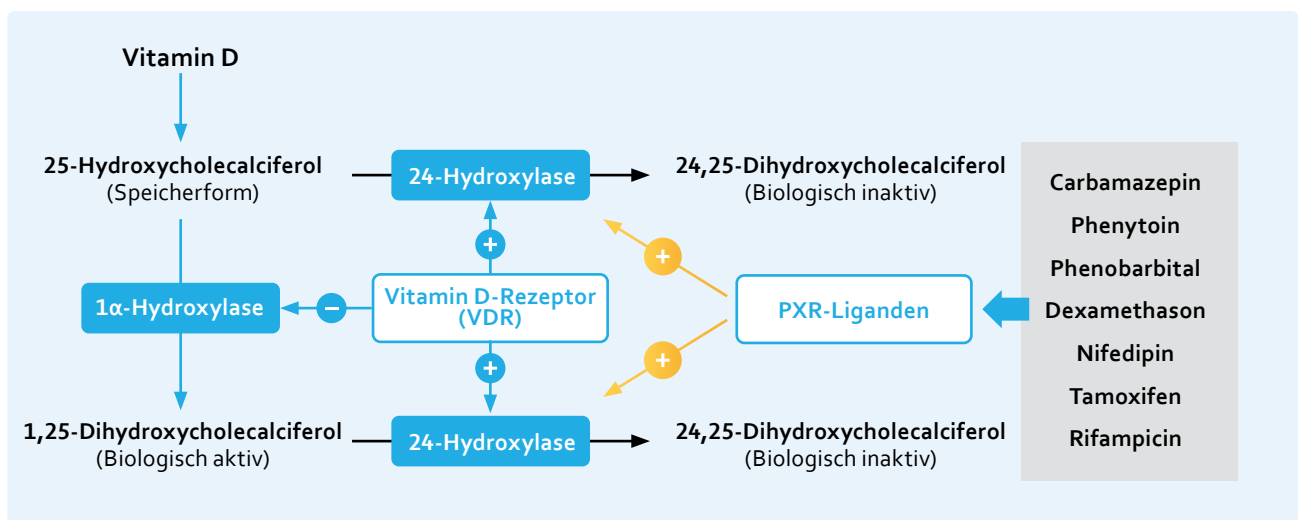
WECHSELWIRKUNGEN MIT ARZNEIMITTELN

Aber auch bestimmte Medikamente interferieren mit dem Vitamin-D-Metabolismus (■ **Abb. 3**). Dazu gehören unter anderem die Antikonvulsiva Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Primidon. Diese binden an den in Darm, Niere und Leber vorkommenden Pregnan-X-Rezeptor (PXR), der wiederum die Synthese der 24-Hydroxylase (CYP24A1) stimuliert. Dieses Enzym hydroxyliert Calcitriol und Calcidiol am C24-Atom und fördert so deren Abbau zu Carbonsäure-Endprodukten [15]. Weitere Pharmaka mit Affinität zum PXR sind Dexamethason, Nifedipin, Rifampicin und Tamoxifen [15, 16].

Abbildung 3

Einfluss ausgewählter Arzneimittel auf den Vitamin-D-Metabolismus durch Bindung an den Pregnan-X-Rezeptor. Modifiziert nach [15]

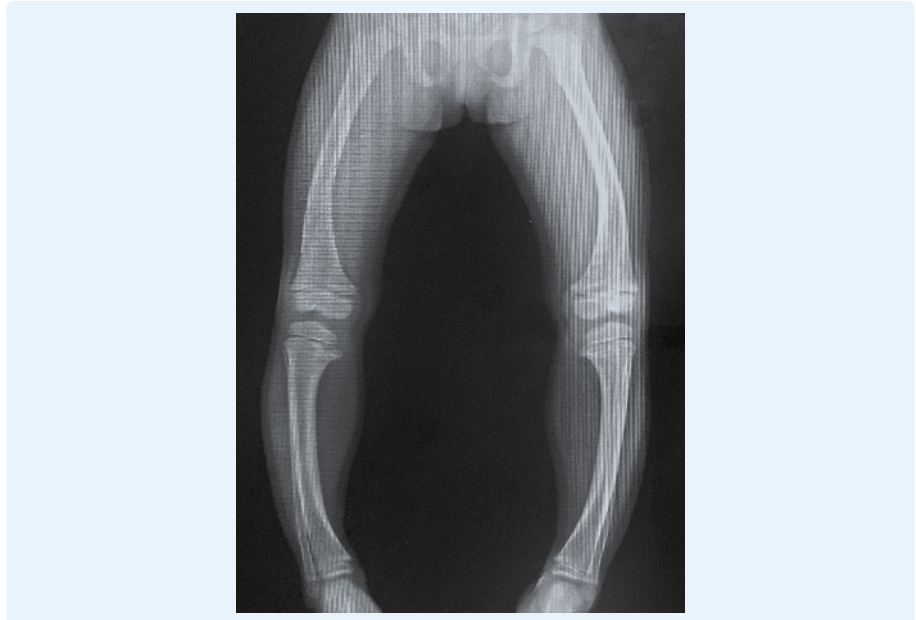
Abkürzungen:
PXR: Pregnan-X-Rezeptor
+: Stimulation
-: Inhibition



Werden systemische Glucocorticoide über einen langen Zeitraum eingenommen, begünstigen sie die Entstehung osteoporotischer Frakturen [17]. Neben der Beeinflussung des Colecalciferol-Metabolismus wirken sie auch direkt auf den Knochenstoffwechsel, indem sie die Osteoblastenaktivität hemmen [18]. Generell empfiehlt der Dachverband Osteologie (DVO) zur Prophylaxe eine ausreichende Zufuhr von Calcium (1000 mg/d) und Vitamin D (800 IE/d) mit der Ernährung. Supplemente sollten eingenommen werden, wenn diese Menge nicht sicher erreicht werden kann [17].

KRANKHEITEN, DIE MIT EINEM VITAMIN-D-MANGEL ASSOZIIERT SIND

Ein weiteres Krankheitsbild, das mit einem Colecalciferol-Mangel assoziiert ist, ist die Osteomalazie, beziehungsweise beim Kind die Rachitis (■ **Abb. 4**). Es handelt sich um eine systemische Skeletterkrankung, die durch einen gestörten Einbau von Calcium und Phosphat in den Knochen gekennzeichnet ist. Dieses Defizit geht mit einer Erweichung der Knochensubstanz einher und führt oft zu Knochendeformitäten sowie daraus resultierenden Schmerzen [19].

**Abbildung 4**

Röntgenbild der unteren Extremität eines an Rachitis erkrankten Kindes in a.p.-Projektion: Auffallend ist die Verbiegung der Femurdiaphyse beidseits. Es imponiert das Bild eines genu varum

Ätiologisch kommen beispielsweise eine verminderte UV-Bestrahlung, aber auch organische Ursachen in Betracht. Eine Leberzirrhose sowie eine Niereninsuffizienz können ursächlich für eine verminderte Hydroxylierung der Calcitriol-Vorstufen sein [19].

Therapeutisch kommen hier die Behandlung der Grunderkrankung sowie eine Vitamin-D-Substitution in Betracht. Bei Diagnose ab dem 13. Lebensjahr kann eine Dosierung von 6000 IE Vitamin D sowie 500 bis 1000 mg Calcium zur Therapie der Vitamin-D-Mangel-Rachitis angestrebt werden [20]. Zur Prophylaxe der Rachitis wird bei Risikogruppen (chronische Erkrankungen, Menschen mit dunklem Hautkolorit, Kinder/Jugendliche mit antiepileptischer Therapie, ausschließlich gestillte Säuglinge) eine tägliche Einnahme von 500 IE Vitamin D empfohlen [21].

Ganz ähnlich wie bei der Niereninsuffizienz verhält es sich indes auch beim Hypoparathyreoidismus. Ursächlich sind hierbei häufig Operationen im Bereich des Halses, zum Beispiel Thyreoidektomien, die zu einer temporären reduzierten Synthese des Parathormons führen können [22].

Das Parathormon wiederum stimuliert die Expression der 1α -Hydroxylase in der Niere und somit die Produktion von Calcitriol [10]. Leitsymptom des Hypoparathyreoidismus ist die hypokalzämische Tetanie, die mit dolenten Muskelkontraktionen einhergeht. Auch in diesem Fall sollte mit Vitamin-D₃-Metaboliten sowie Calcium therapiert werden, jedoch nicht mit Colecalciferol, da die Synthese gerade im Bereich der Niere aufgrund der verminderten Expression stockt. Folglich sollte auf Alfacalcidol zurückgegriffen werden [22].

LABORDIAGNOSTISCHE VERFAHREN

Zunächst einmal die Theorie: Zur Messung des Vitamin-D-Status ist eine Blutentnahme notwendig. In der Laboratoriumsmedizin wird nun aber meist nicht das biologisch aktive Calcitriol (= 1,25-Dihydroxycholecalciferol) gemessen, sondern die Vorstufe Calcidiol (= 25-Hydroxycholecalciferol). Dieses Vorgehen ist darin

begründet, dass Letzteres wesentlich besser reguliert wird und die Spiegel somit geringeren Schwankungen unterliegen [23]. Außerdem sind die längere Halbwertszeit sowie die höhere Serumkonzentration vorteilhaft für die Messung. Für die Bestimmung des Calcitriol-Spiegels gibt es zwar auch Indikationen, diese sind aber insgesamt seltener. Dazu gehört unter anderem der 1 α -Hydroxylase-Mangel, also einem vorwiegend nephrologischen Krankheitsbild [23, 24].

In der Praxis existieren unterschiedliche Messmethoden, wobei mittlerweile mehrheitlich Immunoassays verwendet werden. Bei gesunden Menschen scheinen die Ergebnisse meist noch gut mit der standardisierten LC-MS/MS-Methode zu korrelieren; kommen jedoch Umstände hinzu, die die Konzentration des Vitamin-D-Bindeproteins beeinflussen, werden die Unterschiede größer. Hier sind unter anderem eine Schwangerschaft sowie Patienten mit Lebererkrankungen zu nennen [23, 25]. Daher sollte man diese Einflussgrößen in die Interpretation mit einbeziehen und auch stets den Referenzbereich des jeweiligen Immunoassays berücksichtigen [25].

Die gezielte Bestimmung des freien, nicht an das an das Vitamin-D-bindende Protein (VDBP) gebundenen, Vitamin D ist in den letzten Jahren eingeführt worden und verspricht eine präzisere Diagnostik. Sie wird heute jedoch noch nicht routinemäßig vorgenommen. Diese Messmethode eignet sich z. B. bei Patienten, die trotz Substitution von Vitamin D in adäquaten Dosen keinen ausreichenden Anstieg des Gesamt-25-Hydroxyvitamin D erreichen [26].

VITAMIN-D-MANGEL – DIE DEFINITION

Bei der Interpretation der Laborergebnisse ist zunächst auf die Einheit zu achten. Zwei Einheiten sind üblich: ng/ml und nmol/l (Umrechnungsfaktor x 2,496). Bei einem Vitamin D-Spiegel von 12–<20 ng/ml (30–<50 nmol/l) ist von einer suboptimalen Versorgung mit möglichen Folgen für die Knochengesundheit auszugehen. Bei <12 ng/ml (<30 nmol/l) besteht eine mangelhafte Vitamin D-Versorgung mit einem erhöhten Risiko für Krankheiten wie Rachitis, Osteomalazie und Osteoporose [27]. Unterhalb dieser Grenzwerte ist mit einem mäßig erhöhten Risiko für proximale Femurfrakturen und nicht vertebrale Frakturen zu rechnen [17].

Eine ausreichende Versorgung wird angenommen, wenn die Serumkonzentration von 25-Hydroxycholecalciferol sich im Bereich zwischen 50 bis <75 nmol/l bzw. 20 bis <30 ng/ml befindet [4]. Das Robert Koch-Institut macht noch weitere Abstufungen (■ **Tab. 1**).

Tabelle 1
25-Hydroxycholecalciferol-Konzentrationen im Serum und deren Interpretationen. Modifiziert nach [4]

25 (OH) D in nmol/l	25 (OH) D in ng/ml	Interpretation
<50	<20	Insuffiziente Versorgung mit möglichen Folgen für die Knochengesundheit
50 bis <75	20 bis <30	Ausreichende Versorgung in Bezug auf die Knochengesundheit
75 bis <125	30 bis <50	Ausreichende Versorgung in Bezug auf die Knochengesundheit ohne weiteren Zusatznutzen für die Gesundheit
≥125	≥50	Mögliche Überversorgung, die für den Körper negative gesundheitliche Folgen haben kann, zum Beispiel Hyperkalzämien, die zu Herzrhythmusstörungen oder Nierensteinen führen können.

SYMPTOME EINES VITAMIN-D-MANGELS

Gibt es Symptome, durch die die Indikation zu einer Bestimmung des Vitamin-D-Serumspiegels und somit auch die Diagnose erleichtert wird? Neben den Symptomen, die bereits im Zusammenhang mit Rachitis und Osteomalazie genannt wurden (muskuläre Beschwerden, Knochenverformungen, pathologische Frakturen), sind die Beschwerden häufig unspezifisch. Es gibt Berichte von erhöhter Infektanfälligkeit und Gingivahyperplasie [20].

Darüber hinaus führt die verminderte Calcitriol-Synthese und die daraus resultierende reduzierte Calciumresorption aus dem Darm zu einer möglicherweise labor-diagnostisch auffälligen Hypokalzämie. Diese kann mit folgenden Beschwerden einhergehen:

- Muskulär: Hypokalzämische Tetanie mit Parästhesien [28]
- Kardial: Herzrhythmusstörungen [22]
- Neurologisch: epileptiforme Krämpfe; Chvostek-Zeichen [22, 28]

PRÄVENTION

Die Prävention ergibt sich aus den Risikofaktoren. Patienten sollten dazu ermutigt werden, sich regelmäßig an der frischen Luft zu bewegen. Dies wirkt sich nicht nur positiv auf die muskuloskelettale Konstitution und die Vitamin-D-Synthese aus, sondern auch auf das kardiovaskuläre Risiko. Außerdem kann dazu geraten werden, zweimal in der Woche fettigen Seefisch zu verzehren [5]. Sollten die Lebensgewohnheiten und damit der Vitamin-D-Spiegel nicht modifizierbar sein, wird die Substitution mit Vitamin-D-Präparaten empfohlen [6].

VITAMIN-D-SUBSTITUTION – WAS GIBT ES ZU BEACHTEN?

Es gibt eine Vielzahl von Präparaten in unterschiedlichster Dosierung auf dem Markt. Hierbei muss zwischen Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) und Arzneimitteln (AM) differenziert werden. Nahrungsergänzungsmittel sind primär als Lebensmittel definiert, die die Ernährung eines Gesunden erweitern soll. NEM benötigen kein Zulassungsverfahren, während Arzneimittel pharmakologisch wirksam sein müssen [29]. Als AM klassifizierte Vitamin-D-Präparate mit einer Tagesdosis $>10 \mu\text{g}$ (= 400 IE) hingegen sind apothekenpflichtig und unter anderem zur Behandlung der Osteoporose zugelassen [6]. Ab einer Tagesdosis $>25 \mu\text{g}$ (= 1000 IE) sind sie sogar verschreibungspflichtig [6].

Jedoch gibt es auch bei der Verordnung entsprechender Arzneimittel einige Punkte zu beachten, die darüber entscheiden, ob die Kosten von der Krankenkasse übernommen werden können. So ist nicht rezeptpflichtiges Vitamin D₃ nur dann verordnungsfähig, wenn

- es zur Behandlung einer manifesten Osteoporose eingesetzt wird. „Manifest“ bedeutet in diesem Zusammenhang eine Fraktur ohne adäquates Trauma [30],
- eine Steroidtherapie geplant ist, die voraussichtlich die Einnahme eines 7,5 mg Prednisolonäquivalents über mindestens sechs Monate erforderlich macht [30],
- eine Bisphosphonat-Behandlung zwingend notwendig ist [30].

Wenn nun labor-diagnostisch ein Vitamin-D-Mangel festgestellt wird und die angesprochenen Lifestyle-Interventionen erfolglos bleiben, „[...] ist auf die Zulassung der Arzneimittel zu achten“ [31]. Denn bestimmte Präparate sind für diese Initialbehandlung von Vitamin-D-Mangelzuständen vorgesehen [31].

FOLGEN EINER ÜBERDOSIERUNG

Die Vitamin D-Intoxikation ist eine äußerst seltene Komplikation, sodass die Literatur hierzu sich überwiegend auf Fallberichte stützt [32]. Es ist festzuhalten, dass Intoxikationen nicht durch eine erhöhte körpereigene Synthese oder übliche Ernährung hervorgerufen werden [4]. Jedoch können eine übermäßige Einnahme von Nahrungsergänzungs- oder Arzneimitteln sowie der häufige Verzehr von mit Vitamin D angereicherten Lebensmitteln zu einer Überdosierung und in der Folge zu einer Hyperkalzämie führen [33]. Hierbei gelten 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel über 150 ng/ml als wahrscheinlich toxisch und sind zu vermeiden [33].

Folgende Komplikationen sind dokumentiert:

- Gastrointestinal: Appetitlosigkeit und Bauchkrämpfe, bis hin zu Übelkeit und Erbrechen [33]
- In schweren Fällen: Nierenschäden, insbesondere Nephrokalzinose und Nierensteine, Gefäßverkalkungen [33]

VITAMIN-D-HOCHDOSISTHERAPIE

Davon abzugrenzen sind sogenannte Hochdosispräparate. Zugelassene Arzneimittel können für die initiale Behandlung eines symptomatischen Vitamin-D-Mangelzustandes angewendet werden [31]. Entsprechend zugelassene Präparate enthalten pro Kapsel eine Dosis von 20.000 IE und sollten in der Regel einmal wöchentlich eingenommen werden. Nach dem ersten Behandlungsmonat sollte eine Evaluation des Therapieerfolges durchgeführt werden. Bei zufriedenstellenden Serumwerten des 25-Hydroxycholecalciferols kann eine Dosisreduktion erwogen werden [34]. Erfolgt hingegen eine Langzeitbehandlung mit Hochdosispräparaten, sind regelmäßige Kontrollen der Calciumspiegel in Blut und Urin indiziert [31]. Darüber hinaus sollte das Serumkreatinin bestimmt werden [34].

VITAMIN D UND COVID-19

Dass Vitamin D immunmodulatorische Effekte besitzt, ist bekannt, aber spielt es auch eine Rolle beim Krankheitsverlauf von COVID-19? Erste Studien zu diesem Thema wurden bereits veröffentlicht. Der Ernährungsmediziner Prof. Biesalski geht dabei vor allem auf die mit einem Vitamin-D-Mangel assoziierten Krankheiten wie Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas ein, die gleichzeitig als Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 gelten [35].

Darüber hinaus weist er auf weitere Studien hin, die einen Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin-D-Status und erhöhten Renin- sowie Angiotensin-II-Spiegeln nahelegen [35, 36, 37]. Ein Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) scheint aber auch bei der Infektion mit SARS-CoV-2 eine Rolle zu spielen [38]: Das Coronavirus nutzt das Enzym ACE2 als Rezeptor, um in die Wirtszelle zu gelangen [39]. ACE2 katalysiert aber normalerweise die Umwandlung von Angiotensin II in Angiotensin (1–7), die durch Bindung an den MAS-Rezeptor vasodilatatorisch und antiinflammatorisch wirken. Daher wird bei einer Infektion mit dem Virus vermehrt der Angiotensin-II-Pathway genutzt, der mit Vasokonstriktion und Inflammation einhergeht (■ **Abb. 5**). Diese Effekte werden durch SARS-CoV-2 über intrazelluläre Signalkaskaden noch weiter verstärkt. Eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung könnte hier helfen, [...] die Balance zwischen den pro- und antiinflammatorischen Prozessen wiederherzustellen“ [35].

Eine Studie der Abteilung für Innere Medizin an der Universität Heidelberg untersuchte das Outcome von Patienten, die an COVID-19 litten und gleichzeitig einen Vitamin-D-Mangel aufwiesen [40]. Ein Mangel wurde dabei als eine 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentration von <12 ng/ml (<30 nmol/l) definiert. Die Wissenschaftler konnten einen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und schwerem Krankheitsverlauf nachweisen [40]. Patienten mit einer Vitamin-D-Defizienz hatten demnach eine höhere Hospitalisierungsrate und benötigten öfter eine Beatmungstherapie [40]. Nach Adjustierung von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten wird von einer Assoziation zwischen Vitamin-D-Mangel und einer sechsfach erhöhten Gefahr für schwere Verläufe sowie einem 15-fach erhöhtem Sterberisiko berichtet [40]. Die Studie ist durch eine geringe Anzahl an Ereignissen limitiert, sodass es größerer Patientenkohorten bedarf. Dennoch konnten diese und andere Studien Anhaltspunkte aufzeigen, dass eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung zumindest nicht zu vernachlässigen ist und sich möglicherweise sogar positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt.

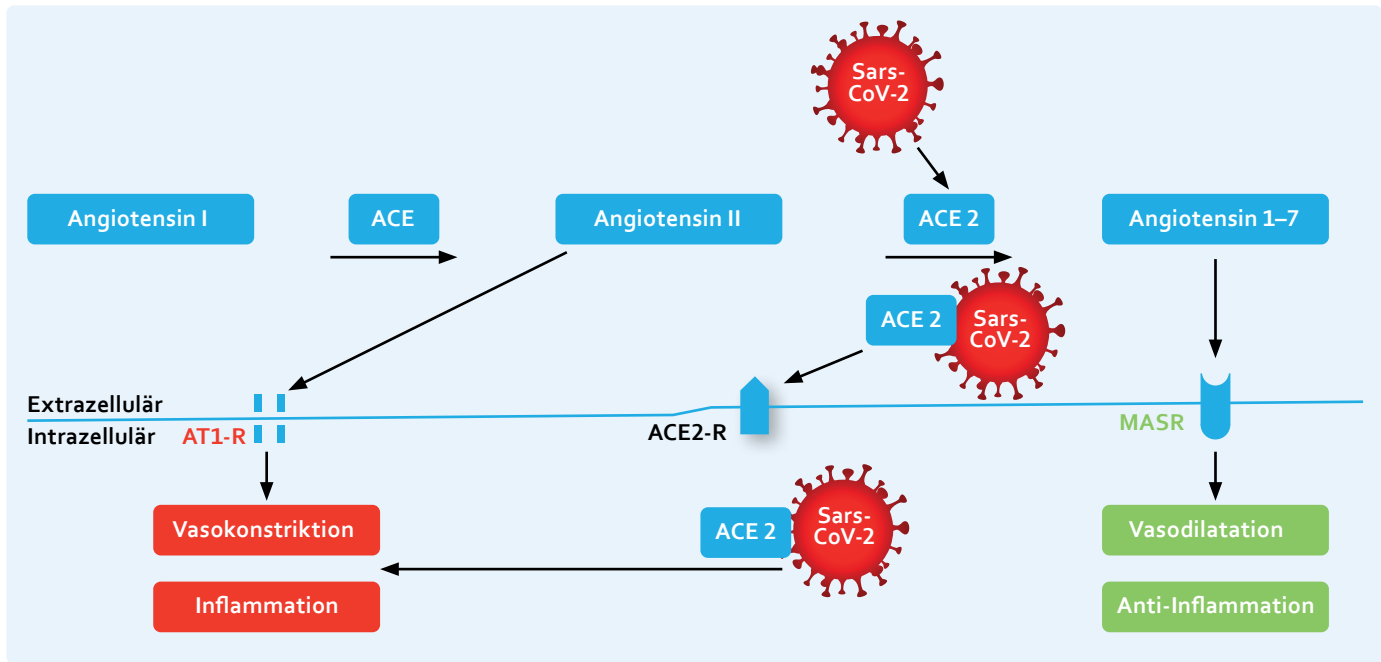


Abbildung 5
Vereinfachte Darstellung der Pathophysiologie von SARS-CoV-2

Abkürzung:
ACE: Angiotensin Converting Enzyme

In einer aktuellen Meta-Analyse von Pereira und Kollegen, die insgesamt 1.542 Artikel gesichtet hat, von denen 27 in die Statistik eingeschlossen worden sind, war ein Vitamin D-Mangel zwar nicht mit einem erhöhten Risiko für eine COVID 19-Infektion verbunden, allerdings war die Wahrscheinlichkeit für einen Vitamin D-Mangel bei schweren Fällen um 64 % höher. Zudem waren erniedrigte Vitamin D-Spiegel mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate und Mortalität assoziiert [41].

Eine weitere aktuelle Meta-Analyse kommt zu dem Schluss, dass eine Vitamin D-Supplementierung nach Diagnose von COVID 19 das Risiko für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung sowie die Mortalität senkt [42].

AUSBLICK UND FAZIT

Das Interesse und die Forschung rund um das Thema Vitamin D haben in den letzten Jahren stark zugenommen. Die Eingabe des Suchbegriffes „Vitamin D“ in der PubMed liefert 99.836 Treffer (Stand: 05.03.2023). Die Evidenzlage ist mitunter schwach, und Studienergebnisse werden oft kontrovers diskutiert. Es scheint zahlreiche Zusammenhänge zwischen einer schlechten Colecalciferol-Versorgung und einer Krankheitsentstehung zu geben, kausale Zusammenhänge sind jedoch nur schwer nachzuweisen. Man darf erwarten, dass die Vitamin-D-Forschung auch in den folgenden Jahren ein viel diskutiertes Feld sein wird, das die Datenlage womöglich verbessert. Bis dahin halten wir fest:

- 56 % der Erwachsenen hierzulande weisen zumindest temporär unzureichende Vitamin-D-Serumspiegel auf, 15 % einen „echten“ Mangel.
- Eine ausreichende Versorgung mit Colecalciferol ist insbesondere für die Calcium- und Phosphathomöostase und damit für die Knochengesundheit eminent wichtig.
- Der Vitamin-D-Spiegel unterliegt saisonalen Schwankungen.
- Es sollten Risikogruppen identifiziert und nach individueller Evaluation entschieden werden, ob eine Therapie mit Vitamin-D-Präparaten indiziert ist.
- Entsprechende Arzneimittel sind bei korrekter Anwendung in der Regel nebenwirkungsarm.

REFERENZEN

1. Rabenberg M, Mensink GBM. Vitamin-D-Status in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2016;1:36–42
2. Robert Koch Institut. Vitamin D. https://www.rki.de/DE/Content/GesundAZ/V/Vitamin_D/Vitamin_D_node.html; Stand: 25.01.2019
3. Zhang Y et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol* 2012 Mar 1;188(5):2127–2135. doi: 10.4049/jimmunol.1102412
4. RKI. Antworten des Robert Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen zu Vitamin D (Stand 25.1.2019). https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html (abgerufen am 31.01.2021)
5. DGE (a). Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D (Stand 22.10.2012). <https://www.dge.de/wissenschaft/weitere-publikationen/faqs/vitamin-d/> (abgerufen am 31.01.2021)
6. DGE (b). Neue Referenzwerte für Vitamin D (Stand 10.01.2012). <https://www.dge.de/presse/pm/neue-referenzwerte-fuer-vitamin-d/> (abgerufen am 31.01.2021)
7. Webb AR et al. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D₃: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D₃ Synthesis in Human Skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373. doi: 10.1210/jcem-67-2-373
8. Holick MF. Vitamin D. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2002;1:181–207. doi: 10.1385/BMM:1:3-4:181
9. Matissek R et al. *Lebensmittelchemie*. 9. Auflage Springer-Verlag 2019
10. Rassow J, Hauser K, Deutzmann R et al. *Duale Reihe Biochemie*. 4. Auflage Thieme 2016, Stuttgart
11. Fleury N et al. Sun Exposure and Its Effects on Human Health: Mechanisms through Which Sun Exposure Could Reduce the Risk of Developing Obesity and Cardiometabolic Dysfunction *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(10):999. doi.org/10.3390/ijerph13100999
12. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Jan;94(1):26–34. doi: 10.1210/jc.2008-145
13. Svoren BM et al. Significant Vitamin D Deficiency in Youth with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr* 2009 Jan;154(1):132–134. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.07.015
14. Weikert C et al. Vitamin and Mineral Status in a Vegan Diet. *Dtsch Arztebl Int.* 2020; 117:575–582
15. Valsamis HA et al. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab* 2006;3(36): 1–11
16. Zhang B et al. PXR: a xenobiotic receptor of diverse function implicated in pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 2008;9(11):1695–1709
17. DVO. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose. Leitlinie des Dachverband Osteologie e. V. (2017); AWMF-Register-Nr.: 183/001
18. Weinstein RS et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids – potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998;102:274–282
19. Grifka J, Kuster M (Hrsg.): *Orthopädie und Unfallchirurgie* Springer Verlag 2011, S.175
20. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED). S1-Leitlinie – Vitamin-D-Mangel-Rachitis. Version: 3.0; Stand: 30.06.2022
21. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED). S1-Leitlinie – Vitamin-D-Mangel-Rachitis. Version 1.0 (März 2016)
22. Baenkler HW (Hrsg.): *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. 3. Auflage Thieme 2011
23. Dirks N et al. The When, What & How of Measuring Vitamin D Metabolism in Clinical Medicine. *Nutrients* 2018;10(4):482
24. Hollis BW et al. Assessment of Vitamin D Nutritional and Hormonal Status: What to Measure and How to Do It. *Calcif Tissue Int* 1996;58:4–5
25. Heijboer AC. Accuracy of 6 routine 25-hydroxyvitamin D assays: Influence of vitamin d binding protein concentration. *Clin Chem* 2012;58:543–548
26. Nach Informationen von Diagnosticum 2014. Laborinformation – Vitamin D. <https://www.diagnosticum.eu/de-wAssets>; Stand: 19.08.2014
27. Robert Koch Institut. Vitamin D. https://www.rki.de/DE/Content/GesundAZ/V/Vitamin_D/Vitamin_D_node.html; Stand: 25.01.2019

28. Herold G (Hrsg.): Innere Medizin. Gerd Herold Verlag 2020
29. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Nahrungsergänzungsmittel vs. Arzneimittel https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/03_Verbraucher/04_NEM/01_NEM_Arzneimittel/NEM_Arzneimittel_node.html (abgerufen am 29.01.2021)
30. Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). Anlage I: OTC-Übersicht (Stand: 09.11.2018)
31. Kassenärztliche Vereinigung Bayern: „Verordnung Aktuell“ (Stand: 27.09.2018). <https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Verordnung/VO-aktuell/2018/KVB-VA-180927-WIS-Vitamin-D.pdf> (abgerufen am 29.01.2021)
32. Marcinowska-Suchowierska E et al. Vitamin D Toxicity – A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:550
33. Galior K et al. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients* 2018 July 24;10(8):953. doi: 10.3390/nu10080953
34. Fachinformationen Colecalciferol Aristo®
35. Biesalski HK. Vitamin D deficiency and co-morbidities in COVID-19 patients – A fatal relationship? *Nfs Journal* 2020 Aug;20: 10–21
36. Tomaschitz A et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Clin Chim Acta* 2010 Sep 6;411(17-18):1354–1360. doi: 10.1016/j.cca.2010.05.037
37. Vaidya A et al. 25-hydroxyvitamin D is associated with plasma renin activity and the pressor response to dietary sodium intake in Caucasians. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011 Sep;12(3):311–319. doi: 10.1177/1470320310391922
38. Clerkin KJ et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020 May 19; 141(20):1648–1655. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
39. Virologische Basisdaten des RKI (Stand 22.1.2021). https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html (abgerufen am 29.01.2021)
40. Radujkovic A. et al. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients* 2020 Sep 10;12(9):2757. doi: 10.3390/nu12092757
41. Pereira M et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition* 2022;62:1308-16
42. Petrelli F et al. Vitamin D3 and COVID-19 Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Antioxidants* 2023;12:247

Autor

Dr. med. Alexander Defèr
Facharzt für Allgemeinmedizin/
Ambulantes Osteologisches Zentrum DVO
Großenhainer Str.129
01129 Dresden

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen

Initial veröffentlicht: Februar 2021, letzte Aktualisierung: März 2023

Fortbildungspartner

Aristo Pharma GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: aerogondo2 – shutterstock.com
Abbildung 4 (Seite 6): Bunsinth-Nan-Pua – shutterstock.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



NOTIZEN

NOTIZEN

CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? **Welches Enzym katalysiert die Entstehung von Calcitriol aus Calcidiol?**

- 24-Hydroxylase
- 25-Hydroxylase
- 1 α -Hydroxylase
- Polymerase
- Alkalische Phosphatase

? **Bei welchem der folgenden Metaboliten handelt es sich um die vorherrschende Speicherform des Colecalciferols?**

- 25-Hydroxycholecalciferol
- 1,25-Dihydroxycholecalciferol
- Colecalciferol
- Tocopherol
- Retinol

? **Was ist laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) der tägliche Referenzwert an Vitamin D für Erwachsene?**

- 20 μ g (800 IE)
- 15 μ g (600 IE)
- 10 μ g (400 IE)
- 5 μ g (200 IE)
- 2,5 μ g (100 IE)

? **Welches der folgenden Elektrolyte wird häufig bei einer Dauertherapie mit Glucocorticoiden zusammen mit Vitamin D eingenommen?**

- Natrium
- Kalium
- Calcium
- Chlorid
- Magnesium

? **Welcher der folgenden Punkte ist wohl am wenigsten ein Risikofaktor für die Entstehung eines Vitamin-D-Mangels?**

- Dunkles Hautpigment
- Unterbringung in einer Pflegeeinrichtung
- Höheres Lebensalter
- Einnahme eines Antiepileptikums
- Auswanderung nach Italien

? **Wie hoch ist der Grenzwert für eine suffiziente Vitamin-D-Versorgung in der internationalen Literatur festgelegt?**

- 150 nmol/l (60 ng/ml)
- 100 nmol/l (40 ng/ml)
- 75 nmol/l (30 ng/ml)
- 50 nmol/l (20 ng/ml)
- 30 nmol/l (12 ng/ml)

? **Für welches Arzneimittel ist keine Wechselwirkung mit dem Colecalciferol-Metabolismus bekannt?**

- Carbamazepin
- Phenytoin
- Dexamethason
- Ibuprofen
- Tamoxifen

? **Ca. wie viel Prozent der Erwachsenen in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS), die von 2008–2011 vom Robert Koch-Institut durchgeführt wurde, wiesen gemessen an ihren Serumblutwerten eine mangelhafte Versorgung mit Vitamin D auf?**

- 20 %
- 30 %
- 40 %
- 50 %
- 60 %

? **Was ist kein typisches Symptom einer Osteomalazie oder einer Rachitis?**

- Knochenschmerzen
- Verbiegung der langen Röhrenknochen
- Arterielle Hypertonie
- Muskuläre Hypotonie
- Tetanie

? **Welches Nahrungsmittel enthält am meisten Colecalciferol?**

- Äpfel
- Seefisch
- Tomaten
- Mais
- Zucchini