

Vitamin D-Zugabe macht Sinn

Mehr Bisphosphonatwirkung durch Vitamin D-Zusatz

FLORENZ – Vitamin D erfüllt bei sturz- und frakturgefährdeten Patienten gleich mehrere wichtige Funktionen. Eine Supplementierung reduziert das Sturzrisiko, ebenso das Frakturrisiko und erhöht den Effekt einer Bisphosphonattherapie. Professor Dr. Serge Ferrari, Universitätsspital Genf, beleuchtete am 10. European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis den Stellenwert sowie die Notwendigkeit einer Supplementierung mit Vitamin D.



Professor Dr. Serge Ferrari

Man könnte meinen, dass ein Vitamin-D-Mangel bei postmenopausalen Frauen nur in sonnenarmen Ländern ein Thema ist. Dabei liegt die Inzidenz eines Mangels, definiert als <75 nmol/l bzw. 30 ng/ml Serum-25-Hydroxy-Vitamin D bzw. 25(OH)D¹, über alle Weltregionen etwa ähnlich verteilt bei rund 64%.² Das zeigt sich besonders deutlich,

wenn schon etwas passiert ist: Wie eine schottische Untersuchung das Problem illustriert, weisen praktisch alle (97,8%) wegen nicht traumatisch bedingter Frakturen hospitalisierte Patienten einen Vitamin-D-Spiegel von unter 70 nmol/l auf.³ Ein Grund könnte darin liegen, dass sinkende Vitamin-D-Spiegel die Calciumabsorption vermindern, die wiederum den Parathormon-Spiegel ansteigen lässt, was den Knochenumsatz erhöht und die damit Knochendichte vermindert.⁴

Vehindert Stürze und Frakturen

Eine weitere relevante Wirkung von Vitamin D ist jene auf die Muskulatur. Die Anzahl Vitamin

Atypische Frakturen nach Bisphosphonaten Verdacht nicht erhärtet

FLORENZ – Induziert eine Langzeittherapie mit Bisphosphonaten atypische bzw. subtrochanterische Frakturen? Diese Frage war am 10. European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis ein heiss diskutiertes Thema. Ein direkter Zusammenhang konnte bislang aber nicht hergestellt werden.

In den prospektiven Bisphosphonat-Studien wurde die Frage nach atypischen Brüchen als „Bisphosphonatnebenwirkung“ nicht überprüft. Es existieren nur Fallberichte, die einen diffusen Verdacht aufwerfen. Eine Studie bzw. eine sekundäre Analyse¹³ der drei grossen Bisphosphonat-Studien „Fracture Intervention Trial“ FIT (fünf Jahre mit Alendronat vs. Placebo), „FIT Long-Term Extension Trial“ FLEX (weitere fünf Jahre Alendronat), „Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial“ HORIZON PFT (drei

Jahre Zoledronat vs. Placebo) bringt nun etwas Licht in dieses Dunkel. Die Fallberichte und vorhandenen Röntgenbilder der 284 insgesamt vorgekommenen Hüft- oder Femurfrakturen bei 14 195 Studienteilnehmerinnen wurden nachanalysiert. Dabei konnten zwölf Frakturen bei zehn Patienten als subtrochanterische Frakturen klassifiziert werden, was einer Rate von 2,3 auf 10 000 Patientenjahre entspricht. Verglichen mit Placebo betrug die relative Hazard Ratio für Alendronat 1,03 in der FIT-Studie, 1,33 für die Langzeitanwendung in der FLEX-Studie und 1,5 für Zoledronat. Die Anstiege waren nicht signifikant.

Insgesamt kommen subtrochanterische Frakturen sehr selten vor, auch bei Frauen, die bis zu zehn Jahren mit Bisphosphonaten behandelt wurden. Ein Zusammenhang mit einer Bisphosphonattherapie kann damit nicht hergestellt werden, folgern die Studienautoren. Allerdings war die Studie für eine definitive Schlussfolgerung nicht genügend gepowert, so ihre Einschränkung.

Vitamin D Status und Therapieresponse bei postmenopausaler Osteoporose

Antiresorptiva für 13 Monate, > 75% Adhärenz		Vitamin D Defizit, wenn			
		<ul style="list-style-type: none"> • 25 (OH)D < 20 ng/ml; • oder > 70 Jahre und Vit D < 600IU/d; • oder keine Supplementierung und < 30min/d im Freien 			
		Vitamin D defizient		Vitamin D normalisiert	
% Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule					
Nichtadjustierte Werte	n=169	-0,54 ± 7,51	n=579	2,33 ± 6,33	p=0,000
Adjustierte Werte		0,22 ± 6,76		2,11 ± 6,50	p=0,002
% Veränderung der Knochendichte in der Hüfte					
Nichtadjustierte Werte	n=119	0,13 ± 5,64	n=500	1,88 ± 5,00	p=0,002
Adjustierte Werte		0,51 ± 5,10		1,70 ± 5,01	p=0,049
% Veränderung der Knochendichte im Nacken					
Nichtadjustierte Werte	n=117	-1,13 ± 7,70	n=506	0,93 ± 5,99	p=0,007
Adjustierte Werte		-0,83 ± 6,58		0,77 ± 6,14	p=0,034

Quelle: Adami S et al., Osteop Int 2009; 20: 239–244

D-Rezeptoren im Muskel nehmen mit steigendem Alter ab⁵ und eine sinkende 25(OH)D-Konzentration führt zu reduzierter Muskelkraft in den Beinen, wie eine Studie demonstrierte. Für eine Wegstrecke von 2,4 Meter brauchten die 4 100 selbständig lebenden > 60-Jährigen Studienteilnehmer jeweils weniger Zeit, je höher ihre 25(OH)D-Spiegel lagen, egal, wie aktiv die Senioren sonst waren. Dieselbe Korrelation zeigte sich bei beim Sit-to-Stand-Test.⁶ Dass dann im Umkehrschluss eine Vitamin-D-Supplementierung das Sturzrisiko bei älteren Menschen ab einer bestimmten Dosis senkt, zeigte eine fünf Monate dauernde randomisiert-kontrollierte (RCT) Studie bei 124 Pflegeheiminsassen mit verschiedenen Vitamin-D-Dosierungen: 200 IE, 400 IE, 600 IE und 800 IE vs. Placebo. Unter der höchsten Dosis ergab sich eine um 72% signifikant tiefere Sturzrate gegenüber Placebo, während die tieferen Dosierungen nichts ausrichteten.⁷ Eine Metaanalyse über acht doppelblind-randomisiert-kontrollierte Studien bei 2 426 Patienten bestätigte die in kleinem Rahmen gefundenen Ergebnisse: Ab einer Dosis von 700 IE Vitamin D sank das Sturzrisiko um 19% und bei 25(OH)D-Spiegeln von über 60 nmol/l um 23%.⁸ Der nächste Schritt, nämlich den Beweis, dass eine Vitamin-D3-Supplementierung die Frakturrate senkt, erbrachte indirekt eine Metaanalyse über zwölf RCT mit Vitamin D3, fünf davon mit Endpunkt Hüftfraktur (n=9 294) und sieben mit Endpunkt nonvertebrale Fraktur (n=9 820). Bei Dosen von 700 bis 800 IE/d zeigte sich eine signifikante relative Risikoreduktion für Hüftfrakturen um 26% und für nonvertebrale Frakturen um 23%.

Dosen von 400 IE/d zeigten dagegen keinen signifikanten Nutzen.⁹

Erhöht Wirksamkeit der Bisphosphonate

Eine Zugabe von Vitamin D zu einer Osteoporosetherapie macht aber nicht nur wegen seiner sturz- und frakturpräventiven Eigenschaften Sinn. Vitamin D scheint ganz direkt die Therapieresponse von Antiresorptiva zu erhöhen. Das zeigte eine

Kombination verfügbar

Eine Kombination aus Bisphosphonat und Vitamin D3 zur Therapie der Osteoporose bzw. Prävention von osteoporotischen Frakturen existiert als Wochentablette mit Alendronat 70 mg/Vitamin D3 5600 IE (Fosavance®), was einer Vitamin D3-Tagesdosis von 800 IE entspricht. Das betrifft jene Patienten, die Vitamin D nicht aus anderer Quelle erhalten.¹²

Studie, in der 1 515 postmenopausale Frauen mit Osteoporose während 13 Monaten Antiresorptiva wie Alendronat (Fosamax®), Risedronat oder Raloxifen mit einer Therapie-treue von mindestens 75% einnahmen. Die Patientinnen wurden in zwei Kategorien eingeteilt: Jene mit Vitamin D-Mangel und jene mit Vitamin D-normalisierten Spiegeln.

Beide Kategorien unterschieden sich signifikant in punkto Veränderung der Knochendichte, egal, ob mit den möglichen Störfaktoren abgeglichen oder nicht. Bei jenen mit normalisierten Vitamin-D-Spiegeln nahm die Knochendichte im Vergleich zu jenen mit zu wenig Vitamin D in der Wirbelsäule um fast zehnmal mehr zu (2,11 vs. 0,22), im Hüftknochen um mehr als dreimal soviel (1,70 vs. 0,51) und im Nacken um das Doppelte

(0,77 vs. -0,83) (siehe Grafik). Die abgeglichene Odds Ratio für eine Frakturinzidenz betrug für die Vitamin-D-Defizienten signifikante 1,77 im Vergleich zu jenen mit normalisierten Spiegeln.¹⁰

Die National Osteoporosis Foundation NOF¹ wie auch die Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose SVGO empfehlen in ihren neuen Guidelines 2010 aus all diesen Gründen präventiv eine Vitamin-D3-Versorgung von mindestens 800 IE/d, die bei Mangelernährung bzw. verminderter Sonnenexposition nicht gewährleistet ist.¹¹

Referenzen:

- 1 Empfehlungen der National Osteoporosis Foundation NOF, www.nof.org/prevention/VitaminD.htm accessed on 17. 5. 2010
- 2 Lips P et al, The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation, J Intern Med. 2006 Sep; 260(3): 245–254
- 3 Gallacher SJ et al., Prevalence of Vitamin D inadequacy in Scottish adults with non-vertebral fragility fractures. Curr Med Res Opin 2005; 21: 1355–1361
- 4 von Mühlen DG et al., Vitamin D, parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older women: the Rancho Bernardo Study. Osteoporos Int 2005; 16(12): 1721–1726
- 5 Bischoff-Ferrari HA et al., Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. J Bone Miner Res 2004; 19(2): 265–269
- 6 Broe KE et al., Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or = 60 y. Am J Clin Nutr 2004; 80(3): 752–758
- 7 Broe KE et al., A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. J Am Geriatr Soc 2007; 55: 234–239
- 8 Bischoff-Ferrari HA et al., Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293(18): 2257–2264
- 9 Bischoff-Ferrari HA et al., Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293(18): 2257–2264
- 10 Adami S et al., Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2009; 20(2): 239–244
- 11 Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose SVGO, www.svgo.ch
- 12 Arzneimittelkompendium der Schweiz 2010. www.dokumed.ch
- 13 Black DM et al., Bisphosphonates and Fractures of the Subtrochanteric or Diaphyseal Femur, N Engl J Med 2010; (10.1056/NEJMoa1001086), Epub ahead of print

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel
Information: Merck Sharp & Dohme-Chibret AG
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Valérie Herzog, Winfried Powollik
LAYOUT: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

MT 2/02010

Gekürzte Fachinformation: Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung von FOSAVANCE® die vollständige Fachinformation im Arzneimittelkompendium der Schweiz. FOSAVANCE® Wochentablette. W: Alendronat (70 mg), Cholecalciferol (2800 IE bzw. 5600 IE). Ind: FOSAVANCE® ist indiziert zur Behandlung der Osteoporose bei Frauen nach der Menopause und bei Männern, wenn eine adäquate Vitamin D-Versorgung nicht gewährleistet ist. D: Postmenopausale Osteoporose und Osteoporose bei Männern eine Wochentablette (70 mg / 2'800 IE bzw. 70 mg / 5600 IE) pro Woche. Nach dem Aufstehen, mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen, Trinken oder anderen Arzneimitteln mit einem vollen Glas (Leitungswasser). Frühestens nach 30 Minuten und nach der ersten Nahrungsaufnahme bei Bedarf wieder hinlegen. K: Akute gastrointestinale Entzündungen, Osteomalazie, Ösophaguskrankungen mit Transportverzögerung, Unvermögen 30 Minuten aufrecht zu bleiben, Niereninsuffizienz, Überempfindlichkeit auf Produktbestandteil(e), Hypokalzämie, Schwangerschaft/Stillzeit. V: Bei ösophagealen Reaktionen FOSAVANCE® absetzen und Arzt konsultieren. Hypokalzämie und/oder Vitamin D-Mangel vorher korrigieren. UEW: Muskel- und Gelenkschmerzen, Hypokalzämie, gastrointestinale Beschwerden, Überempfindlichkeitsreaktionen, ösophagale Strikturen, gastrische oder duodenale Ulcera, oropharyngeale Ulcera. Osteonekrose des Kiefers. Int: Alendronat: Nahrungsmittel, Kalzium, Antazida, Magnesium und orale Arzneimittel reduzieren Resorption. Cholecalciferol: Olestra, Mineralöle und Galleolientauscher können Absorption verhindern P: Packungen mit 4 und 12 Tabletten zu 70 mg Alendronat und 2800 IE bzw. 5600 IE Cholecalciferol. Kassenpflichtig. Verkaufskategorie B. Stand der Information: Okt. 2009
 © Eingetragenes Markenzeichen von Merck Sharp & Dohme Corp., einer Tochtergesellschaft von Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, USA