

Innere Medizin 2023 · 64:107–110  
<https://doi.org/10.1007/s00108-022-01435-4>  
 Angenommen: 21. Oktober 2022  
 Online publiziert: 8. Dezember 2022  
 © Der/die Autor(en) 2022

**Redaktion**

C. Bokemeyer, Hamburg  
 M. Hallek, Köln  
 C. Jacobschagen, Karlsruhe  
 W. Lehmacher, Köln  
 U. Müller-Ladner, Bad Nauheim  
 H. Wedemeyer, Hannover  
 M. Wehling, Mannheim



# Vitamin-D-Supplementierung

Heike A. Bischoff-Ferrari<sup>1</sup> · Sirka Nitschmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universitäre Altersmedizin und Altersforschung, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Stadtspital Zürich, Zürich, Schweiz

<sup>2</sup> Lippetal, Deutschland

## Originalliteratur

LeBoff MS, Chou AH, Ratliff KA et al (2022) Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med* 387:299-309

Frakturen sind ein großes öffentliches Gesundheitsproblem. In den USA leiden etwa 53,6 Mio. Menschen unter Osteoporose und/oder geringer Knochenmasse und sind somit vermehrt frakturgefährdet. Vitamin-D-Präparate werden häufig als Nahrungsergänzung für die Knochengesundheit empfohlen. Obwohl die Daten zum Sinn einer Supplementierung uneinheitlich sind, hat sich die Einnahme von Vitamin-D-Präparaten von 1999 bis 2012 in den USA von 5,1 % auf 19 % erhöht.

Ziel der im Folgenden vorgestellten Studie war es, den Stellenwert der Vitamin-D-Supplementierung bei allgemein gesunden Menschen im mittleren bis höheren Lebensalter zu verifizieren.

## Zusammenfassung der Studie

Sirka Nitschmann  
 Lippetal, Deutschland

## Studiendesign

Retrospektive Zusatzauswertung von Patienten, die während einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, 2 × 2-

faktoriellen<sup>1</sup> Studie (VITAL-Studie<sup>2</sup>, Follow-up-Zeit 5,3 Jahre) eine Fraktur erlitten haben.

## Einschlusskriterien

- Teilnehmer der VITAL-Studie, die Frakturen erlitten haben

## Endpunkte

### Primär.

- Frakturen insgesamt sowie nichtvertebrale und Hüftfrakturen

## Infobox 1

### Take home message

In der VITAL-Studie senkte eine Vitamin-D<sub>3</sub>-Supplementierung mit 2000 IE/Tag das Frakturrisiko bei allgemein gesunden Erwachsenen im mittleren und höheren Lebensalter, die keinen Vitamin-D-Mangel und keine geringe Knochenmasse bzw. Osteoporose aufwiesen, nicht signifikant. Aber es wäre kurzsichtig, aufgrund dieser Daten älteren Erwachsenen mit einem hohen Risiko für einen Vitamin-D-Mangel die in den heutigen Leitlinien empfohlene Dosis von 600 bis 800 IE/Tag Vitamin D vorzuenthalten.

<sup>1</sup> 2000 IE Vitamin D vs. Placebo und 1 g Omega-3-Fettsäuren vs. Placebo.

<sup>2</sup> Fragestellung: Beugt die Gabe von 2000 IE Vitamin D/Tag und/oder 1 g Omega-3-Fettsäuren/Tag Tumor- und/oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Männern ab 50 und Frauen ab 55 Jahren vor?



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Endpunktanalyse				
	Vitamin-D-Patienten (n = 12.927)	Placebopatienten (N = 12.944)	Hazard Ratio (95 %-Konfidenzintervall)	p-Wert
<b>Primärer Endpunkt</b>				
Gesamtfrakturzahl	769	782	0,98 (0,89–1,08)	p = 0,70
Nichtvertebrale Frakturen	721	744	0,97 (0,87–1,07)	p = 0,50
Hüftfrakturen	57	56	1,01 (0,70–1,47)	p = 0,96
<b>Sekundäre Endpunkte</b>				
Gesamtfrakturzahl	678	685	0,99 (0,89–1,10)	–
Nichtvertebrale Frakturen	630	649	0,97 (0,87–1,08)	–
Hüftfrakturen	54	52	1,03 (0,70–1,52)	–
Bestätigte Frakturen mit Ausnahme von periprothetischen und pathologischen Frakturen	–	–	–	–
– Schwere osteoporotische Frakturen	276	278	0,99 (0,83–1,17)	–
– Beckenfraktur	32	29	1,08 (0,64–1,80)	–
– Handgelenkfraktur	118	132	0,89 (0,69–1,15)	–

**Sekundär.**

- Frakturen insgesamt sowie nichtvertebrale und Hüftfrakturen ohne Zehen-/Finger-/Schädel-, periprothetische und pathologische Frakturen
- Bestätigte Frakturen mit Ausnahme von periprothetischen und pathologischen Frakturen:
  - Schwere osteoporotische Frakturen
  - Beckenfraktur
  - Handgelenkfraktur

**Methodik**

Die Teilnehmer der VITAL-Studie füllten jährlich einen Fragebogen aus, in dem Frakturen gemeldet werden sollten. Patienten, die eine Fraktur erlitten hatten, erhielten einen weiteren Fragebogen, in dem Informationen zur Fraktur sowie ein möglicher Zusammenhang mit vorausgegangener Prothesenversorgung und Malignomen abgefragt wurden und die Erlaubnis zur Einsichtnahme in die Krankenakten erteilt wurde. Alle Frakturen wurden zentral von Studienärzten bzw. -mitarbeitern beurteilt, die nicht wussten, welcher VITAL-Studiengruppe die Patienten angehörten. Die Röntgenbilder von Hüft- und Oberschenkelfrakturen wurden von einem Radiologen anhand von Kriterien der American Society for Bone and Mineral Research beurteilt, um periprothetische und atypische Frakturen ausschließen zu können.

**Ergebnisse**

Von den 25.871 Teilnehmern der VITAL-Studie – knapp über die Hälfte waren Frauen und das Durchschnittsalter betrug 67,1 Jahre – erlitten 1551 Patienten während eines mittleren Follow-up-Zeitraums von 5,3 Jahren 1991 Frakturen.

Hinsichtlich des primären Endpunkts konnte kein signifikanter Vorteil für die Vitamin-D-Gabe gezeigt werden (■ Tab. 1).

Die Variablen „Alter“, „Geschlecht“, „Ethnische Gruppe“, „Body-Mass-Index“ oder „25-Hydroxyvitamin-D-Serumausgangsspiegel“ hatten keinen Einfluss auf das Ergebnis, ebenso wenig zusätzlich seitens der Patienten eingenommene Kalzium- oder Vitamin-D-Präparate. Es konnten keine signifikanten Auswirkungen auf die Frakturhäufigkeit durch 25-Hydroxyvitamin-D-Grenzwerte (< 12, < 20, < 30 oder ≥ 50 ng/ml), den Serumkalziumspiegel und den Parathormonspiegel gezeigt werden, auch vorausgegangene Fragilitätsfrakturen und/oder die Einnahme von Osteoporosetherapeutika hatten keinen Einfluss auf die Frakturhäufigkeit.

Bei den unerwünschten Ereignissen, wie Hyperkalzämie oder Nierensteinen, die in der Hauptstudie untersucht wurden, gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen.

**Kommentar**

**Prof. Dr. med. Heike A. Bischoff-Ferrari, DrPH**  
 Universitäre Altersmedizin und Altersforschung, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Stadtpital Zürich, Zürich, Schweiz

Dr. Meryl S. LeBoff, Erstautorin des Manuskripts zu den Frakturdaten der VITAL-Studie, fasst die Ergebnisse sehr gut zusammen [1]: Eine Vitamin-D3-Supplementierung mit 2000 IE/Tag führt bei allgemein gesunden Erwachsenen im mittleren und höheren Lebensalter, die keinen Vitamin-D-Mangel haben und nicht bezüglich geringer Knochenmasse oder Osteoporose ausgewählt wurden, nicht zu einem signifikant niedrigeren Frakturrisiko als ein Placebo.

**Stellt das Resultat der VITAL-Studie damit die aktuellen Leitlinien zu Vitamin D infrage?** Nein, weil die Dosierung von 600 bis 800 IE/Tag in den aktuellen Leitlinien auf die Behebung eines Vitamin-D-Mangels abzielt sowie bei vulnerablen älteren Erwachsenen mit Vitamin-D-Mangel deren Fraktur- und Sturzrisiko vermindert. Letztere Empfehlung basiert unter anderem auf Daten von über 30.000 älteren Erwachsenen mit Vitamin-D-Mangel, die in randomisierten Doppelblindstudien mit einer überwiegend täglichen Gabe von 800 IE Vitamin D untersucht wurden und eine 30%ige Verminderung von Hüftfrakturen aufwiesen [2]. Zudem wurde 2011 in der Leitlinie des Institute of Medicine (IOM) eine Vitamin-D-Tagesdosis von 600 bis 800 IE empfohlen – als diejenige

Zufuhr, die den Vitamin-D-Mangel und den Bedarf für die Knochengesundheit bei 97,5% der Bevölkerung zu decken vermag [3]. Diese Empfehlung wurde als volksgesundheitlich präventive Zufuhr definiert, die keine Blutspiegelmessung von 25-Hydroxyvitamin D vor Start einer Vitamin-D-Supplementierung voraussetzt [3].

Die untersuchte Dosis von Vitamin D in VITAL betrug 2000 IE/Tag, und die Untersuchungsgruppe bestand aus gesunden mittelalten und älteren Erwachsenen ohne Vitamin-D-Mangel. VITAL war als Primärpräventionsstudie geplant und schloss generell gesunde Menschen im Alter von 50 Jahren und darüber ein. Zu Beginn der Studie hatten nur 12,7% einen Vitamin-D-Mangel mit 25-Hydroxyvitamin-D-Blutwerten < 20 ng/ml [4] und 42,6% der Studienteilnehmer nahmen zu Studienbeginn bereits 800 IE Vitamin D ein [1]. Dazu erlaubte VITAL, die Eigensupplementierung von Vitamin D zusätzlich zur Studienmedikation im Umfang von 800 IE/Tag während der Studie weiterzuführen [4].

Die Autoren stellen diese Rahmenbedingungen und Limitationen in ihrer Diskussion korrekt dar, allerdings führte das begleitende Editorial wegen seiner auffallend engen Sichtweise zu Verunsicherung bei Ärzten in Klinik und Praxis [5]. Die pauschale Aussage „Vitaminpräparate haben in der Allgemeinbevölkerung älterer Erwachsener keinen bedeutenden gesundheitlichen Nutzen“ als Zusammenfassung der Frakturdaten aus VITAL ist zu kurz-sichtig. Die Autoren des Editorials ignorieren damit die Tatsache, dass immer noch ein Großteil der Weltbevölkerung und insbesondere ältere Erwachsene eine unzureichende Vitamin-D-Versorgung haben. Die Behauptung, anhand von VITAL ausschließen zu können, dass Vitamin D auch bei Menschen mit Vitamin-D-Mangel einen Vorteil bezüglich des Frakturrisikos bringe, ist angesichts der kleinen Subgruppe an Patienten mit Vitamin-D-Mangel in VITAL und entsprechend weniger Frakturen nicht haltbar.

Eine falsche Interpretation der VITAL-Daten könnte Schaden anrichten, indem sie Ärzte oder ältere Erwachsene selbst dazu ermutigt, die Vitamin-D-Supplemente abzusetzen. Wir würden damit einen belegten und kostengünstigen volksgesund-

heitlichen Ansatz zur Senkung der weltweiten Osteoporosebelastung aufgeben.

Daneben haben neuere Metaanalysen mit Einschluss von intermittierenden hoch dosierten Bolusgaben ebenfalls zur aktuellen Verunsicherung bezüglich der Vitamin-D-Supplementierung beigetragen [6]. Tatsächlich hies diese oft mit hoher Teilnehmerzahl durchgeführten Studien seit 2007 eine rote Flagge in der Forschungsliteratur [6]. Smith et al. zeigten bereits 2007 eine 49%ige Zunahme des Hüftbruchrisikos bei jährlich 300.000 IE Vitamin D [7], dann zeigten Sanders et al. 2010 eine 16%ige Zunahme des Sturzrisikos und eine 26% Zunahme des Frakturrisikos bei jährlich 500.000 IE Vitamin D [8], Ginde [9] und Khaw [10] zeigten 2017, dass das Risiko von Stürzen und Frakturen bereits bei 100.000 IE Vitamin D im Monat ansteigt oder kein Nutzen erzielt wird. Ein ähnliches Muster zeigte sich für die monatliche Bolusgabe von 60.000 IE mit einer Zunahme des Sturzrisikos bei vulnerablen (2016 [11]) und ohne Nutzen bei nichtselektionierten älteren Erwachsenen in D-HEALTH (2022 [12]).

Zusammengefasst erscheint es zu kurz-sichtig, anhand der VITAL-Studie oder der Studien mit Vitamin-D-Bolusgabe älteren Erwachsenen mit einem hohen Risiko für einen Vitamin-D-Mangel die in den heutigen Leitlinien empfohlene tägliche Dosis von 600 bis 800 IE Vitamin D am Tag vor-zuenthalten.

#### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Heike A. Bischoff-Ferrari, DrPH**

Universitäre Altersmedizin und Altersforschung, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Stadtspital Zürich  
Zürich, Schweiz  
heike.bischoff@usz.ch

**Funding.** Open access funding provided by University of Zurich.

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** H.A. Bischoff-Ferrari ist Studienleiterin der DO-HEALTH-Studie, welche durch das Siebte Forschungsrahmenprogramm der Europäischen Kommission (Grant Agreement No. 278588) und in diesem Rahmen auch durch die Universität Zürich (Lehrstuhl für Geriatrische Medizin und Alterns-

forschung), DNP, Roche, NESTEC, Pfizer und Streuli finanziert ist. S. Nitschmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autorinnen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

#### Literatur

1. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA et al (2022) Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med* 387(4):299–309. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202106>
2. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ et al (2012) A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 367(1):40–49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109617>
3. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al (2011) The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 96(1):53–58. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2704>
4. Manson JE, Cook NR, Lee IM et al (2019) Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 380(1):33–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944>
5. Cummings SR, Rosen C (2022) VITAL findings—A decisive verdict on vitamin D supplementation. *N Engl J Med* 387(4):368–370. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2205993>
6. Mazess RB, Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B (2021) Vitamin D: bolus is bogus—A narrative review. *JBMR Plus* 5(12):e10567. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10567>
7. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C (2007) Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatol (oxford)* 46(12):1852–1857. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem240>
8. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al (2010) Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. *JAMA*

- 303(18):1815–1822. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.594>
9. Ginde AA, Blatchford P, Breese K et al (2017) High-dose monthly vitamin D for prevention of acute respiratory infection in older long-term care residents: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 65(3):496–503. <https://doi.org/10.1111/jgs.14679>
10. Khaw KT, Stewart AW, Waayer D et al (2017) Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(6):30103–30101. <https://doi.org/10.1016/S2213-8587>
11. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ et al (2016) Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline. *JAMA Intern Med* 176(2):175–183. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7148>
12. Neale RE, Baxter C, Romero BD et al (2022) The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10(2):120–128. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00345-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00345-4)

## MED UPDATE SEMINARE

# 2023

### Endokrino Update 2023

4. Endokrinologie-Update-Seminar  
**22.–23. September 2023**  
Berlin und Livestream

#### Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Matthias Blüher, Leipzig  
Prof. Dr. Jörg Bojunga, Frankfurt a. M.  
Prof. Dr. Martin Fassnacht, Würzburg  
Prof. Dr. Dr. Dagmar Führer, Essen

*Unter der Schirmherrschaft der DGIM*

[www.endokrino-update.com](http://www.endokrino-update.com)

### Internisten Update 2023

18. DGIM-Internisten-Update-Seminar  
**10.–11. November 2023**  
Wiesbaden und Livestream  
**10.–11. November 2023**  
Hamburg und Livestream  
**17.–18. November 2023**  
Köln und Livestream  
**17.–18. November 2023**  
München und Livestream  
**01.–02. Dezember 2023**  
Berlin und Livestream

*Unter der Schirmherrschaft der DGIM*

[www.internisten-update.com](http://www.internisten-update.com)

### Diabetes Update 2023

18. Diabetologie-Update-Seminar  
**24.–25. Februar 2023**  
Mainz und Livestream

#### Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Andreas Hamann, Bad Homburg  
Prof. Dr. Stephan Martin, Düsseldorf  
Prof. Dr. Michael Stumvoll, Leipzig

*Unter der Schirmherrschaft der DGIM*

[www.diabetes-update.com](http://www.diabetes-update.com)

### Nephro Update 2023

16. Nephrologie-Update-Seminar  
**12.–13. Mai 2023**  
Mainz und Livestream

#### Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt, Berlin  
Prof. Dr. Jürgen Floege, Aachen

*Unter der Schirmherrschaft der  
DGIN, DN, GPN, DGIM, KfH*

[www.nephro-update.com](http://www.nephro-update.com)

### Auskunft für alle Update-Seminare

med update GmbH  
[www.med-update.com](http://www.med-update.com)  
Tel.: 0611 - 736580  
[info@med-update.com](mailto:info@med-update.com)

The logo for medupdate, featuring a yellow curved line above the text "medupdate" in a sans-serif font.