Eine bisweilen verkannte Knochenkrankheit

Osteomalazie und Vitamin D

Olivier Lamy[a], Elena Gonzalez Rodriguez[b]

[a] Service de Médecine Interne et Centre des Maladies Osseuses, CHUV
[b] Centre des Maladies Osseuses et Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, CHUV

Vitamin D geniesst sowohl in der Wissenschaft als auch in der breiten Bevölkerung grosse Popularität. Es gilt als ein Vitamin, das sehr kostengünstig ist, vielfältigen Nutzen zur Prävention chronischer Krankheiten besässe und keine Nebenwirkungen auslöse. Angesichts dieser Vorstellungen ist es wichtig, sich an soliden wissenschaftlichen Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien zu orientieren. In diesem Artikel wird das Thema erörtert und eine bisweilen verkannte Knochenkrankheit diskutiert, die vor allem mit einem Mangel an Vitamin D im Zusammenhang steht: die Osteomalazie.

Osteomalazie

Die Osteomalazie ist gekennzeichnet durch eine unzureichende Mineralisation der Knochensubstanz, von der die ausgewachsene Kortikalis und Spongiosa betroffen sind. Diese Mineralisationsstörung wird bei Kindern, deren Knochen noch wachsen, als Rachitis und bei Erwachsenen, bei denen das Knochenwachstum abgeschlossen ist, als Osteomalazie bezeichnet. Um eine gute Mineralisation der Knochen zu gewährleisten, ist unter anderem eine ausreichend hohe Konzentration von Kalzium und Phosphat erforderlich. Bei Osteomalaziepatienten sind die Knochen weniger widerstandsfähig gegenüber mechanischen Belastungen und haben eine «weiche» Beschaffenheit. Das Wort Osteomalazie stammt vom griechischen οστέον (*ostéon:* Knochen) und μαλακός (*malakós:* weich). Die häufigste Ursache ist ein Vitamin-D-Mangel. Die Risiken hängen von den kulturellen Gewohnheiten, der Hautpigmentierung, dem Alter und dem Klima ab. Die anderen klassischen Ursachen sind ein Verlust an Phosphat und eine Störung der primären Mineralisation (Tab. 1). Im Jahr 2003 hat M. Kraenzlin in dieser Zeitschrift einen äusserst kompletten und gut illustrierten Überblick über die Krankheit zusammengestellt [1].

Olivier Lamy

Die Osteomalazie führt zu Knochenschmerzen und Muskelschwäche: Die Muskelschwäche kann durch eine schwere Hypophosphatämie (im Allgemeinen unter 0,3 mmol/l) verschlimmert werden; die Knochenschmerzen betreffen klassischerweise den unteren Rücken, das Becken und die Beine, können aber auch an anderer Stelle auftreten, etwa an den Rippen. Durch eine Hypokalzämie (unter 1,9 mmol/l) können die Symptome verstärkt werden: Tetanie, peribukkale oder akrale Parästhesien, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Karpopedalspasmen usw. Damit ein Vitamin-D-Mangel mit einer symptomatischen Hypokalzämie einhergeht, ist allerdings eine stark mangelhafte Kalziumzufuhr Voraussetzung.

Im Hinblick auf die Laborwerte liegen bei einer Osteomalazie stets niedrige Vitamin-D-Blutspiegel und erhöhte PTH-Werte vor (sekundärer Hyperparathyreoidismus): Der Vitamin-D-Blutspiegel beträgt im Allgemeinen unter 10 ng/ml (25 nmol/l). Die Diagnose der Osteomalazie wird indes aufgrund histologischer und nicht auf-

Tabelle 1: Hauptursachen der Osteomalazie.

Vitamin-D-Mangel
– Unzureichende Sonnenexposition
– Unzureichende Zufuhr
– Digestive Malabsorption (Zöliakie, chronische Pankreatitis, Gastrektomie usw.)
– Mangelhafte renale Hydroxylierung (Nierenversagen, Dialyse)
– Mangelhafte hepatische Hydroxylierung (Verlust von 90% der Leberfunktion)
– Beschleunigte Metabolisierung von Vitamin D (Barbiturate, Rifampicin)
– Renale Verluste (nephrotisches Syndrom)
– Vitaminresistente Rachitis
Osteomalazie durch Phosphatverlust
– X-chromosomal-dominant vererbt
– Onkogen (Mesenchymome)
– Fanconi-Syndrom
– Renal-tubuläre Azidose (angeboren oder erworben)
– Verluste im Verdauungstrakt durch (phosphatbindende) Antazida
Osteomalazie durch Störung der primären Mineralisierung
– Arzneistoffe: Aluminium, Fluor, Etidronat
– Hypophosphatasie

grund von Laborwerten gestellt. Ob die Krankheit mit einer Hypokalzämie, Hypophosphatämie und einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase einhergeht, ist variabel und hängt vom Schweregrad und der Ätiologie der Osteomalazie ab. Auf dem Röntgenbild sehen die Knochen diffus dekalzifiziert aus. Die am häufigsten beobachteten Störungen sind bikonkave Verformungen der Wirbel und Looser-Milkman-Umbauzonen: Die Wirbel haben das Aussehen von «Fischwirbeln», bei denen die Bereiche unter der Grund- und Deckplatte verdickt sind (übermässige intraspongiöse Kallusbildung). Looser-Milkman-Linien sind radiotransparente Querstreifen (mit Verdichtungszonen) auf der Kortikalis und treten häufig am Becken, Oberschenkel, Schienbein, an den Rippen und am Schulterblatt auf. In sehr schweren Fällen sind auf den Röntgenbildern überdies Anzeichen von Hyperparathyreoidismus zu beobachten: subperiostale Resorption an den Fingern oder Zysten an den langen Knochen und am Schlüsselbein. Im Rahmen einer Skelettszintigraphie werden zahlreiche positive Kontrastbereiche sichtbar, die auf Mikrofrakturen hinweisen.

Die formelle Diagnose der Osteomalazie erfolgt mittels Knochenbiopsie am Beckenkamm und doppelter Tetracyclin-Markierung. Im histologischen Befund werden eine Erhöhung des relativen Anteils des Osteoids, eine verminderte Mineralisationsgeschwindigkeit und Anzeichen für sekundären Hyperparathyreoidismus mit osteoklastischer Resorption sowie lokalisierter Fibrose festgestellt. In der Praxis kann heutzutage die Diagnose gestellt werden, wenn typische klinische Symptome und gleichzeitig stark erniedrigte Vitamin-D-Werte vorliegen und die Röntgenbilder (oder die Skelettszintigraphie) ebenfalls auf die Krankheit hinweisen. Zudem muss das Abklingen der Symptome durch Behebung des Mangels/der Mängel dokumentiert werden.

Die Osteomalazie wird kausal behandelt. Initial müssen eine oder mehrere hohe Dosen Vitamin D verabreicht werden, danach werden täglich 800 bis 1000 IE eingenommen. Um der mangelhaften Knochenmineralisation entgegenzuwirken, darf die gleichzeitige Einnahme von Kalzium (zwischen 1000 und 1500 mg pro Tag) nicht vernachlässigt werden.

Vitamin D und Prävention: Stürze und Osteoporose

Schon 1992 wurde nachgewiesen, dass eine tägliche Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D das Risiko nicht-vertebraler Frakturen senkt [2], da dadurch das Sturzrisiko verringert ist. Seither wurden diese Ergebnisse in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien (*randomised controlled trials*, RCT), in denen Vitamin D mit oder ohne Kalzium im Vergleich zu Plazebo bewertet wurde, bestätigt. Je nach Studie/Metaanalyse vermindert Vitamin D das Sturzrisiko um insgesamt 0 bis 30%. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn sich die Studie auf ältere Menschen bezieht und gleichzeitig Kalzium verabreicht wird. Erwähnt werden sollte, dass in den verschiedenen RCT kein Zielblutspiegel festgelegt wurde, sondern lediglich eine bestimmte Vitamin-D-Tagesdosis einzunehmen war. Um den optimalen Nutzen im Hinblick auf die Sturzprävention zu erzielen, sollte ein Wert von 30 ng/ml (75 nmol/l) das Ziel sein. Diese Zahl stammt aus zwei RCT, in denen eine Verringerung des Risikos von Hüftfrakturen durch Vitamin D nachgewiesen wurde: 75 nmol/l in der Studie von Chapuy et al. sowie 74 nmol/l in jener von Trivedi et al. [2, 3]. Man muss bedenken, dass das Alter der Patientenpopulation 65 Jahre und mehr betrug. Labormedizinisch interessant ist, dass der Zielwert des Vitamin-D-Spiegels von 30 ng/ml (75 nmol/l) mit dem Grenzwert übereinstimmt, oberhalb dessen das Parathormon nicht mehr durch das Vitamin stimuliert wird. Laut einigen Autoren liegt dieser Wert bei 20 ng/ml (50 nmol/l).

Bedeutet das, dass ein Vitamin-D-Spiegel von unter 30 ng/ml (75 nmol/l), der also bis zu einem bestimmten Grad mit sekundärem Hyperparathyreoidismus einhergeht, schädlich für die Knochen ist?

Jüngsten Analysen der Fachliteratur zufolge ist der Knochenverlust am grössten, wenn der Vitamin-D-Spiegel unter 20 ng/ml (50 nmol/l) liegt. Eine signifikante Malabsorption von Kalzium tritt ein, wenn ein Defizit an 1,25-OH-Vitamin D infolge eines Substratmangels vorliegt, das heisst, wenn der 25-OH-Vitamin-D-Wert unter 10 ng/ml (25 nmol/l) liegt. In der *Revue médicale suisse* wurde eine aktuelle Analyse zu diesem Thema veröffentlicht [4].

Im Hinblick auf die Prävention von Stürzen und die Behandlung von Osteoporose kann durch die tägliche Supplementierung mit 800–1000 IE 25-OH-Vitamin D ein Wert von 30 ng/ml (75 nmol/l) erreicht werden; bei Malabsorption oder Adipositas ist allerdings eine höhere Tagesdosis nötig. Um die Compliance zu steigern, stellt sich die Frage, ob es möglich ist, hohe Dosen in längeren Intervallen zu verabreichen: Laut einem RCT stand die einmal jährliche Verabreichung von 500 000 IE Vitamin D an ältere, nicht-institutionalisierte Frauen, deren Vitamin-D-Blutspiegel bereits bei Studienbeginn bei etwa 50 nmol/l lagen, in den drei Monaten nach der Gabe im Zusammenhang mit einer höheren Zahl von Stürzen und Frakturen, zwischen Monat 4 und 12 konnte zudem kein Nutzen beobachtet werden [5]. In den drei Monaten nach der Verabreichung stieg der Vitamin-D-Blutspiegel von 19,6 ng/ml (49 nmol/l) auf 48 ng/ml (120 nmol/l) und blieb zwischen Monat 4 und 12 bei etwa 30 ng/ml (75 nmol/l). Diese Ergebnisse lassen Bedenken über die Toxizität und Nebenwirkungen aufkommen, die mit erhöhten Vitamin-D-Blutspiegeln einhergehen.

Die *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) empfiehlt bei Patienten mit Sturzrisiko eine Supplementierung mit Vitamin D, allerdings ohne Bestimmung des Ausgangswerts und ohne Angabe eines Zielblutspiegels. Dieser sehr pragmatische Standpunkt beruht vor allem auf folgender Feststellung: Die grosse Mehrheit der Menschen, die solche Supplemente einnehmen, erreichen den Zielwert von >30 ng/ml (>75 nmol/l), und bei keinem wurden Werte <20 ng/ml (<50 nmol/l) beobachtet. Ein Teil des Nutzens wird überdies schon bei einem Wert von 20 ng/ml (50 nmol/l) erreicht. Die französische *Haute Autorité de Santé* hat diesen Standpunkt übernommen, vor allem, um die Überdosierung von Vitamin D zu vermeiden.

Fazit: Vitamin D ermöglicht bei älteren Patienten eine Senkung des Sturzrisikos. Um im Hinblick auf eine Verringerung der Frakturen einen Nutzen zu erzielen, ist der Zusatz von Kalzium nötig.

Vitamin D – gut gegen alles?

Zahlreiche epidemiologische Studien, die sich auf retrospektive Analysen verschiedener Kohorten stützen, bei denen die Population aufgrund Ihres Vitamin-D-Spiegels in Terzile oder Quartile unterteilt wurde, haben gezeigt, dass die Patienten mit den höchsten Blutspiegeln bei besserer Gesundheit waren als jene mit geringeren Werten. Auf Grundlage dieser Daten wurde gemutmasst, dass Vitamin D eine Schutzfunktion gegenüber Herz-Kreislauf-Krankheiten, metabolischem Syndrom, Diabetes, Krebs- und Autoimmunerkrankungen, psychischen Störungen und der Alzheimer-Krankheit haben könnte [4]. Ebenso wurde geäussert, dass der Blutspiegel umso höher und der Gesundheitszustand umso besser sei, je höher die eingenommenen Vitamin-D-Dosen waren. Man muss indes stets bedenken, dass es sich hier durchwegs um Korrelations- und nicht um Kausalitätsstudien handelt. In den wenigen randomisierten und kontrollierten Interventionsstudien, die bisher durchgeführt wurden, konnte nicht beobachtet werden, dass Vitamin D bei Infektionen und Entzündungen nutzbringend ist. In den erwähnten Korrelationsstudien dagegen zeigen parameterfreie Analysen, dass bei hohen Vitamin-D-Blutspiegeln die Mortalität im Vergleich zu Patienten mit niedrigen Werten um fast 30% verringert ist [6]. In parametrischen Analysen erhält man jedoch eine J-Kurve mit einem idealen Vitamin-D-Spiegel von etwa 30 ng/ml (75 nmol/l). Wenngleich niedrige Vitamin-D-Spiegel mit einer erhöhten Mortalität einhergehen, gilt dasselbe allerdings wahrscheinlich auch für zu hohe Werte [6]. Einige Autoren haben in anderen Kohorten U- oder J-förmige Kurven festgestellt, welche die Beziehung zwischen den Vitamin-D-Blutspiegeln und der kardiovaskulären und onkologischen Mortalität oder der Anfälligkeit der betreffenden Patienten beschreiben [4]. Diesen Veröffentlichungen zufolge liegt der Vitamin-D-Blutspiegel, der mit dem besten Gesundheitszustand einhergeht, stets im Bereich von 30 ng/ml (75 nmol/l).

Fazit: Korrelationsstudien alleine reichen nicht aus, um die Verschreibung von Vitamin D an alle Patienten zu rechtfertigen. Bisher wurde noch keine präventive Wirkung von Vitamin D gegen chronische Krankheiten nachgewiesen, abgesehen von der muskuloskelettalen Gesundheit. Derzeit laufen RCT über die Prävention kardiovaskulärer und onkologischer Ereignisse, um diese Fragen zu beantworten.

Wann soll der Vitamin-D-Spiegel bestimmt werden?

Die Kosten für die Tests zur Bestimmung des Vitamin-D-Werts, welche die französischen Krankenkassen 2011 trugen, beliefen sich auf 92 Mio. € und somit auf das Zehnfache der Kosten von 2005. Auch am CHUV ist ein exponentieller Anstieg dieser Tests zu verzeichnen. In Frankreich hat die *Haute Autorité de Santé* 2013 Überlegungen zum Thema Vitamin D angestellt und diesbezügliche Empfehlungen veröffentlicht [7]. Infolge dieser Analyse wurde die Kostenrückerstattung in Frankreich auf sechs Indikationen beschränkt (Tab. 2).

Eine Messung ist insbesondere gerechtfertigt, wenn Symptome vorliegen, die auf Osteomalazie hinweisen, oder wenn unerwünschte Ereignisse eintreten (Sturz, Fraktur usw.), während der Patient ein Vitamin-D-Sup-

Korrespondenz:
Dr. med. Olivier Lamy
Médecin Chef
CHUV
CH-1011 Lausanne
olivier.lamy[at]chuv.ch

Tabelle 2: Nutzen von Tests zur Bestimmung des Vitamin-D-Werts; adaptiert nach *Haute Autorité de Santé* [7].

– Rachitisverdacht
– Osteomalazieverdacht
– Ältere Patienten, die wiederholt stürzen
– Beginn einer Osteoporosebehandlung, je nach Art der Therapie (Prolia®, Forsteo®)
– Ambulante Betreuung von Nierentransplantationspatienten*
– Chirurgische Behandlung von Adipositas*

* Umstritten und von einigen Fachgesellschaften nicht anerkannt.

plement erhält. Auch in anderen Situationen sollte der Spiegel bestimmt werden (Tab. 2). Wenn man den Vitamin-D-Wert in der Gesamtbevölkerung misst, so betragen die Ergebnisse sehr häufig unter 30 ng/ml (75 nmol/l) [8].

Sollten diese Menschen Supplemente einnehmen?
Brächte es einen Nutzen, wenn die gesamte Bevölkerung Supplemente einnähme, müsste man die Blutspiegel nicht mehr messen, sondern allen eine mit Vitamin D angereicherte Ernährung verordnen. Doch weshalb wurde dies noch in keinem Land umgesetzt? Weil derzeit nicht gesagt werden kann, ob zu hohe Blutspiegel für einen Teil der Bevölkerung ein Risiko bedeuten [9].

Sollen die Werte von Patienten, denen man Supplemente verordnen will, bestimmt werden?
Die einzigen Indikationen, bei denen sich die Supplementierung als wirksam erwiesen hat, sind Osteomalazie, Sturz- und Frakturprävention bei älteren Menschen und Behandlung von Osteoporose. Über die Prävention des Knochenverlusts bei Untergruppen gefährdeter Patienten (Anorexie, Malabsorption usw.) liesse sich diskutieren. Sobald man sich zur Supplementierung entschieden hat, sind die Vitamin-D-Dosis, die täglich zu verabreichen ist (800–1000 IE pro Tag), sowie ihre Wirkung auf den Blutspiegel bekannt. Im Falle von Malabsorption (Mukoviszidose) oder Adipositas sind häufig Tagesdosen von 2000 IE erforderlich. Wenn ein Vitamin-D-Zielblutspiegel erreicht werden sollte, ist die Bestimmung der Werte nötig, um die Supplementierung anzupassen oder die Compliance zu überprüfen.

Disclosure statement:
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Welche Vitamin-D-Dosis für welche Zielwerte?

Wie oben erwähnt ist die tägliche Gabe vorzuziehen, da die Auswirkung auf den Blutspiegel vorhersagbar ist. Dasselbe gilt für die wöchentliche Verabreichung, die dem Siebenfachen der Tagesdosis entspricht. Durch monatliche Dosen kann wahrscheinlich dieselbe Wirkung erzielt werden; die ideale Dosis ist jedoch nicht festgelegt und sollte mehr als das 30-Fache der Tagesdosis betragen. Eine Dosis von 300 000 IE etwa bewirkt Blutwerte, die von einem Patienten zum anderen äusserst variabel sind, auch die Dauer des Effekts schwankt stark [10]. Eine hohe Einzeldosis wird häufig bei schwerem Vitamin-D-Mangel verabreicht. Diese Therapie ist sicher, abgesehen von Patienten mit zugrundeliegenden Erkrankungen, die eine Hyperkalzämie begünstigen, besonders granulomatöse Krankheiten [11]. Bei den oben definierten Risikogruppen beträgt der anzustrebende Zielwert 30 ng/ml (75 nmol/l). In der Gesamtbevölkerung ist ein Blutspiegel von 20 ng/ml (50 nmol/l) wahrscheinlich ausreichend. In Tabelle 3 sind die Empfehlungen des *Bundesamtes für Gesundheit* angeführt [12].

Tabelle 3: Vitamin-D-Zufuhr in der Gesamtbevölkerung: Empfehlungen des Bundesamtes für Gesundheit [12].

Kind im ersten Lebensjahr	400 IE pro Tag
Kind im zweiten und dritten Lebensjahr	600 IE pro Tag
Menschen zwischen 3 und 60 Jahren	600 IE pro Tag
Menschen über 60 Jahre	800 IE pro Tag

Fazit

Die Zahl der Osteomalaziefälle nimmt zu, vor allem aufgrund kultureller Gewohnheiten. Bei unspezifischen muskuloskelettalen Beschwerden sollte an eine Osteomalazie gedacht werden.
Die Entwicklung zur häufigeren Bestimmung und Supplementierung von Vitamin D steht mit der Vielzahl veröffentlichter Korrelationsstudien im Zusammenhang, allerdings liegen keine RCT vor, um die zugrundeliegende Hypothese zu untermauern. Die Bestimmung der Vitamin-D-Werte und die Supplementierung sollten indes gezielter eingesetzt werden. Die muskuloskelettale Gesundheit ist das einzige Gebiet, für das in der medizinischen Fachliteratur zahlreiche Nachweise des Nutzens zu finden sind: In diesen Fällen sollten Supplemente in Höhe von 800 bis 1000 IE pro Tag verabreicht werden, um bei gefährdeten Patienten Blutspiegel von 30 ng/ml (75 nmol/l) zu erreichen.

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei unspezifischen muskuloskelettalen Beschwerden sollte an eine Osteomalazie gedacht und folglich der Vitamin-D-Wert bestimmt werden.
- Nur für die muskuloskelettale Gesundheit (Osteomalazie, Sturzprävention, Behandlung von Osteoporose) wurde der Nutzen einer Vitamin-D-Supplementierung nachgewiesen.
- Der Vorzug sollte einer täglichen Vitamin-D-Supplementierung gegeben werden (800–1000 IE pro Tag).
- Um diesen Nutzen zu erzielen, sollte idealerweise ein Zielblutspiegel von 30 ng/ml (75 nmol/l) erreicht werden. Allerdings wird der grösste Teil des Nutzens auch bei einem Zielwert von 20 ng/ml (50 nmol/l) erreicht.

Titelbild
© Binik1 | Dreamstime.com

Literatur
Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Literatur / Références

1 Kraenzlin M. Ostéomalacie. Forum Med Suisse 2003;32–33:754–63.

2 Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med. 1992;327:1637–42.

3 Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. BMJ. 2003;326:469.

4 Lamy O, Aubry-Rozier B, Stoll D. Therapeutic goal of vitamin D: optimal serum level and dose requirements. Rev Med Suisse. 2012;8:2066–71.

5 Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: A randomized controlled trial. JAMA. 2010;303:1815–22.

6 Zittermann A, Iodice S, Pilz S, et al. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: A meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Clin Nutr. 2012;95:91–100.

7 www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013–10/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d.

8 Stoll D, Dudler J, Lamy O, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in a Swiss rheumatology outpatient population. Swiss Med Wkly. 2011;141:w13196. doi: 10.4414/smw.2011.13196.

9 Gallagher JC1, Sai A, Templin T 2nd, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. Ann Intern Med 2012;156:425–37.

10 Stoll D, Dudler J, Lamy O, Hans D, Krieg MA, Aubry-Rozier B. Can one or two high doses of oral vitamin D3 correct insufficiency in a non-supplemented rheumatologic population? Osteoporos Int. 2013;24:495–500.

11 Hassler A, Lamy O, Rossier A, Sartori C, Gachoud D. Severe hypercalcemia after a single high dose of vitamin D in a patient with sarcoidosis. Rheumatol Int. 2013;33:2955–6.

12 www.blv.admin.ch/themen/04679/05065/05104/index.html m.