

Persönliche PDF-Datei für W. Kirschner, J. W. Dudenhausen

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Medikamentöse Krankheitsprävention mit Vitamin D – Epidemiologische Evidenz am Beispiel von Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft und bei der Geburt

DOI 10.1055/s-0033-1347223
Gesundheitswesen

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:
© 2014 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0941-3790

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Medikamentöse Krankheitsprävention mit Vitamin D – Epidemiologische Evidenz am Beispiel von Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft und bei der Geburt

Pharmacological Prevention Disease with Vitamin D – Epidemiological Evidence using the Example of Complications during Pregnancy and Birth

Autoren

W. Kirschner¹, J. W. Dudenhausen²

Institute

¹ Forschung, Beratung + Evaluation, Berlin c/o Charité Frauenklinik CVK

² Professor of Obstetrics and Gynecology, Weill Cornell Medical College Medical Advisor and Head of Medical Staff Services; Professor Emeritus – Charité University Medicine Berlin, Editor in Chief – Journal of Perinatal Medicine

Schlüsselwörter

- Vitamin D Mangel
- Schwangerschaft
- Gesundheitsrisiken
- Diagnostik
- Ernährung
- Supplementierung

Key words

- vitamin D deficiency
- pregnancy
- health risks
- diagnostic measures
- nutrition
- supplementation

Zusammenfassung

Nationale und internationale epidemiologische Studien zeigen, dass v.a. im Winter große Teile der Bevölkerung einen Vitamin D Mangel aufweisen und die nutritive Vitamin D Aufnahme generell zu gering ist. Dies gilt auch für Schwangere. Im Januar 2012 hat die Deutsche Gesellschaft für Ernährung die Zufuhrempfehlungen bei Vitamin D um das Vierfache erhöht. Eine ausreichende Vitamin D Versorgung soll nicht nur auf zahlreiche chronische Krankheiten protektiv wirken, sondern z.B. auch Frühgeburten verringern. Der Beitrag untersucht die Evidenz zu Zusammenhängen zwischen einem Vitamin D Mangel und Komplikationen in der Schwangerschaft bzw. bei der Geburt. Bei der derzeitigen epidemiologischen Datenlage kann von einem gesicherten Risiko eines Vitamin D Mangels für Komplikationen in der Schwangerschaft und bei der Geburt nicht gesprochen werden. Umso schwieriger sind rationale Antworten auf die Frage zu finden, ob und in welcher Dosis supplementiert werden und ob eine Vitamin D Serumdiagnostik erfolgen soll. Eine Beobachtungsstudie an 2 oder 3 größeren Geburtskliniken könnte die zentrale Frage recht zeitnah klären.

Abstract

National and international epidemiological studies have shown that relevant segments of populations are – especially in the winter period – vitamin D deficient and for the entire year vitamin D intake is far too low. This also applies to pregnant women. In January 2012 the German Nutrition Society has increased the intake recommendations for vitamin D by a factor of 4. It is suggested that a sufficient supply with vitamin D has high preventive potentials with respect to several chronic diseases and will potentially reduce the incidence of preterm birth. This paper considers the evidence of associations between vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. Based on the current epidemiological knowledge which is, however, sparse there is very low evidence that vitamin D deficiency is a relevant risk factor for adverse pregnancy outcomes. This makes it even more difficult to give rationale answers to emerging questions with respect to supplementation, dosage and vitamin D diagnostic measures. An observational study with 2 or 3 large obstetric clinics should be undertaken to clarify the central question without delay.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1347223>
 Online-Publikation: 2013
 Gesundheitswesen
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0941-3790

Korrespondenzadresse

Dr. Wolf Kirschner
 FB + E c/o
 Charité Frauenklinik CVK
 Augustenburger Platz 1
 13353 Berlin
wolf.kirschner@fb-e.de

Einführung

Vitamin D hat bei Rachitis und Osteoporose eine unbestrittene prophylaktische bzw. therapeutische Bedeutung. In den letzten Jahren wird es in den einschlägigen Wissenschaftsdisziplinen wie auch Medien als mögliches effektives Instrument der Prävention einer Vielzahl chronischer Krankheiten (u.a. Krebs, Diabetes, Multiple Sklerose, Myokardinfarkt) diskutiert. Eine Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz zu gesundheitlichen Risiken eines Vitamin D Mangels und/oder der Präventionsmöglichkeiten durch Substi-

tution wurde von verschiedenen internationalen und nationalen Institutionen vorgenommen. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) hat im Jahr 2011 eine Stellungnahme publiziert, deren Ziel es ist, die wissenschaftliche Evidenz zum ursächlichen Zusammenhang zwischen der Vitamin D Versorgung und dem Auftreten von chronischen Krankheiten darzustellen und zu bewerten. [1] Das Ergebnis ist eher ernüchternd. Mit Ausnahme der Prävention von Stürzen, Frakturen und Funktionseinbußen des Bewegungsapparates bei älteren Menschen, wird eine unzureichende wissenschaftliche Evidenz festgestellt

und die Durchführung langfristiger Interventionsstudien gefordert. Aufgrund der langen Latenzzeit der genannten Krankheiten wird es Jahrzehnte dauern, bis der epidemiologische Nachweis von Wirkungen und auch Nebenwirkungen erbracht sein wird. Die Bedeutung von Vitamin D für die reproduktive Gesundheit war nicht Gegenstand dieser Stellungnahme. Positive Wirkungen einer ausreichenden Vitamin D Versorgung werden aber auch in der Reproduktionsmedizin sowie zur Prävention von Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft und Geburt erörtert.

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) hat im Januar 2012 die Zufuhrempfehlungen von Vitamin D um das 4-fache erhöht. Diese Zufuhrempfehlungen gelten auch für Schwangere.

Das mögliche Potenzial von Vitamin D zur Prävention von Schwangerschaftskomplikationen ist – wie auch die weitere Medikalisierung der Schwangerschaft – ein wichtiges public health Thema. Aufgrund der vergleichsweise relativ kurzen Dauer der Schwangerschaft müsste eine Klärung der vielen offenen Fragen in einem deutlich überschaubareren Zeitraum möglich sein, als dies für chronische Krankheiten der Fall ist. Im vorliegenden Beitrag werden Vitamin D-Aufnahme, Diagnostik und Versorgung erörtert und schließlich der epidemiologische Kenntnisstand zu Zusammenhängen zwischen Vitamin-D Mangel und Komplikationen in der Schwangerschaft sowie präventiven Effekten einer Supplementierung dargestellt und bewertet.

Aufnahme, Diagnostik

Vitamin D ((Colecalciferol (D 3), Ergocalciferol (D 2)) wird nur in geringem Umfang mit der Nahrung aufgenommen, vielmehr überwiegend (ca. 90%) durch die UV-Exposition der Haut gedeckt. Die Vitamin D Versorgung ist damit prinzipiell abhängig von:

- ▶ der UV Intensität nach Breitengrad, Wetterbedingungen, Tages- und Jahreszeit
- ▶ der Dauer der Sonnenexposition und dem Sonnenschutzverhalten (Bekleidung, Sonnencreme, Lichtschutzfaktor)
- ▶ der Pigmentierung der Haut und dem Alter

Tab. 1 Versorgungsbereiche von 25(OH)D im Serum.

	Maßeinheiten	
	nmol/L	µg/l
Vitamin D		
Mangel	<25	<10
Insuffizienz	<50 ≥25	<20 ≥10
Ausreichend	≥50 <75	≥20 <30
Gut	≥75	≥30

Tab. 2 Serumspiegel von 25 (OH) D in verschiedenen Untersuchungen.

Autoren	Quelle	Population/Fallzahl	Fallzahl	Land	Jahr	<20	<25	<37,5	<50	<75	<80
Hintzpeter (BGS)	[6]	Repräsentative Bevölkerung 18–79 J.	3 917	D	1998		16%		57%		
Yetley (NHANES)	[7]	Repräsentative Bevölkerung	7 402	USA	2005/2006			20%		83%	
v.der Meer	[8]	Schwangere Western	105	NL	2006		8%				
		Schwangere Non Western	105				59%				
Bodnar	[9]	Schwangere NonHispanic White	209	USA	2009			26%			
		Schwangere NonHispanic Black	260					74%			
Bodnar	[10]	Schwangere White 4–21 SSW	200	USA	2007			2%			62%
		Schwangere Black 4–21 SSW	200					45%			96%
Datta	[11]	Schwangere NonEuropean Ethnic Pop.	160	UK	2002	50%					
Kunz/Gilbert	[12]	Schwangere	84	D	2010				90%		
Dudenhausen/Kirschner	[13]	Frauen mit Kinderwunsch (Februar)	50	D	2010	20%	32%	68%	82%		98%

Darüber hinaus können bestimmte Krankheiten und Medikamente sowie Adipositas die Vitamin D Aufnahme hemmen.

„Zur Bestimmung des Vitamin D-Status sollte das totale 25(OH) D im Serum gemessen werden“ [2]. Bisher wurden im Allgemeinen die in **Tab. 1** genannten Versorgungsbereiche unterschieden [nach 2].

Die Definitionen sind aber weder in Bezug auf eine Unterversorgung noch in Bezug auf eine optimale Versorgung konsensual [3]. So wird ein Vitamin D Mangel auch bereits bei Werten unter 50 nmol/l definiert (z. B. Endocrine Society, 2011) [4].

Neben nicht konsensualen Grenzwertdefinitionen bestanden – zumindest in der Vergangenheit – Probleme in der Reliabilität der Diagnostik. „Considerable variability exists among the various assays available (the 2 most common methods being antibody based and liquid Chromatografie based) and among laboratories that conduct the analyses. This means that compared with the actual concentration of 25(OH)D in a sample of blood serum, a falsely low or falsely high value may be obtained depending on the assay or laboratory used. A standard reference material for 25(OH)D became available in July 2009 that permits standardization of values across laboratories and may improve method-related variability“ [3]. In einer aktuellen Vergleichsuntersuchung stellten Lai et al. aber weiterhin erhebliche Reliabilitätsprobleme fest. „In this present study we have found poor agreement in measurement of 25(OH)D concentrations from different laboratories using the same assay method and where 2 different assay methods have been used. Clinicians should recognize the limitations in the accuracy and precision of current assays for measurement of serum 25(OH)D concentration. They should further exercise caution when interpreting isolated measurements of 25(OH)D concentration, particularly in applying universal cut-off points to define vitamin D deficiency, insufficiency or adequacy. We advocate the urgent adoption of common standards to improve the interpretability of results“[5].

Vitamin D Status bei Erwachsenen und Schwangeren

National und international liegen Daten über Serumspiegel von 25(OH)D für die Bevölkerung vor. Im Bundesgesundheitsurvey 1998 (BGS) weisen 16% und 57% der 18–79 Jährigen Werte unter 25 nmol/l bzw. unter 50 nmol/l auf. In den USA (NHANES) weisen 20% und 83% Werte unter 37,5 nmol/l bzw. unter 75 nmol/l auf (**Tab. 2**).

Am Beispiel der bundesdeutschen Daten sind die Konsequenzen der unterschiedlichen Grenzwertdefinitionen für den Vitamin D Mangel leicht erkennbar. Während bei einem Grenzwert von unter 25 nmol/l 16% der Bevölkerung einen Vitamin D Mangel

Tab. 3 Zufuhrempfehlungen für Vitamin D der D-A-CH [14], des Instituts of Medicine (USA) [15] und der Endocrine Society (USA) [4].

Jahr	D-A-CH		IOM		Endocrine Society	
	2000	2012	1997	2010	2011	2011
ug					Von	Bis
Schwangere						
Gesamt	5	20	5	15		
≤ 18 Jahre					15	25
19–30 Jahre					34,5	50
31–50 Jahre					34,5	50

aufweisen, ist es beim höheren Grenzwert (<50 nmol/l) mehr als die Hälfte.

Die Untersuchungen bei Schwangeren zeigen erhebliche Unterschiede nach der Ethnizität. Eine von uns im Frühjahr 2010 an einem – allerdings kleinen – Kollektiv an der Charité Berlin durchgeführte Untersuchung an Probanden mit Kinderwunsch zeigte, dass 20% Werte unter 20 nmol/l und 32% unter 25 nmol/l aufwiesen. Die Ergebnisse der beiden deutschen Studien [12, 13] zeigen auch, dass ein Grenzwert von <50 nmol/l für Vitamin D Mangel dazu führt, dass 80–90% der Schwangeren als unterversorgt eingestuft werden. Bei einer derartigen Verteilung stellt sich die Frage nach der entsprechenden klinischen Relevanz. Insgesamt ist davon auszugehen, dass hierzulande – zumindest im Winter – mit hoher Wahrscheinlichkeit bei ca. 20–30% der Schwangeren eine eindeutige Vitamin D Defizienz besteht, wenn man am „konservativen Grenzwert“ von <25 nmol/l festhält. Auch dies stellt aber bereits eine hohe Prävalenz dar, wenn sich ein Vitamin D Mangel als relevanter und gesicherter Risikofaktor für Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft erweisen sollte.

Empfehlungen zur Aufnahme von Vitamin D und nutritive Vitamin D Versorgung

Von den einschlägigen Fachgesellschaften werden Empfehlungen zur nutritiven Zufuhr von Mikronährstoffen herausgegeben. In Bezug auf Vitamin D lagen die D-A-CH Referenzwerte¹ bei Säuglingen und Personen ab 65 Jahren jahrelang unverändert bei 10 µg (400 IE), bei allen anderen Gruppen – und auch Schwangeren und Stillenden – bei 5 µg (200 IE). In verschiedenen Ländern ist es unlängst zu einer Erhöhung der Zufuhrempfehlungen gekommen (☉ Tab. 3). Die Endocrine Society gibt dabei keine festen Einnahmeempfehlungen, vielmehr Wertebereiche an. Gegenüber den früheren Empfehlungen wird heute die 3-fache, 4-fache und sogar zehnfach höhere Dosierung genannt. Diese erhöhten Zufuhrempfehlungen kontrastieren u. a. mit den Befunden nationaler Verzehrstudien, dass schon bisher die übergroße Mehrzahl der Bevölkerung diese Zufuhrwerte nicht erreicht. „Insgesamt 82% der Männer und 91% der Frauen erreichen die empfohlene tägliche Zufuhr von Vitamin D nicht“ [16]. Nach den Ernährungsprotokollen der Teilnehmerinnen des BabyCare-Programms nehmen 95% der Schwangeren weniger als 50% der empfohlenen Zufuhrmengen von bisher 5 µg mit der Nahrung auf.

¹ Gemeinsame Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr in Deutschland, Austria und der Schweiz (CH) (D-A-CH).

Die veränderten Empfehlungen für Schwangere werden mit neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen und gesundheitlichen Risiken in der Schwangerschaft begründet. „We suggest that pregnant and lactating women require at least 600 IU/d of vitamin D and recognize that at least 1 500–2 000 IU/d of vitamin D may be needed to maintain a blood level of 25(OH)D above 30 ng/ml. (-) Pregnant women are at high risk for vitamin D deficiency, which increases the risk of preeclampsia and cesarean section“ [4] S. 16/17]. Nach den Empfehlungen der Endocrine Society benötigen Schwangere damit eine Mindestzufuhr von 15 Mikrogramm Vitamin D pro Tag und zwischen 37,5 und 50 Mikrogramm täglich sind erforderlich, um den Vitamin D Serumspiegel im Bereich einer guten Versorgung von >75 nmol/l zu halten.

Epidemiologischer Kenntnisstand zu Zusammenhängen zwischen Vitamin-D Mangel und Komplikationen in der Schwangerschaft

Vitamin D Mangel wird im Bereich der Reproduktionsmedizin und Geburtshilfe u. a. mit folgenden Gesundheitsstörungen bzw. Outcomes in Verbindung gebracht:

- ▶ Infertilität
- ▶ Primäre Sectio
- ▶ Präeklampsie
- ▶ Gestationsdiabetes
- ▶ Geringes Geburtsgewicht
- ▶ Bakterielle Vaginose
- ▶ Frühgeburt

Im Rahmen dieses Beitrages kann eine Analyse nicht für alle genannten Gesundheitsstörungen bzw. Outcomes erfolgen. Die möglichen Zusammenhänge in Bezug auf die Infertilität werden im Folgenden aus Gründen der Komplexitätsreduktion nicht erörtert. Gleiches gilt für die Sectio. Darüber hinaus handelt es sich hier nicht um den Eintritt einer definierten gesundheitlichen Störung nach einer Exposition, vielmehr um einen operativen Eingriff aufgrund einer Vielzahl ganz unterschiedlicher medizinischer und sogar auch nichtmedizinischer Indikationen. Aus vergleichbaren Gründen muss – soweit nach Datenlage möglich – bei der Frühgeburt (Geburt <37. SSW) eine Differenzierung nach den wichtigsten Ursachen der Frühgeburt erfolgen. Hier wären zumindest die spontanen Frühgeburten (45%) von Frühgeburten infolge eines vorzeitigen Blasensprungs (25%) und (induzierten) Frühgeburten infolge mütterlicher oder kindlicher Indikationen (30%) voneinander abzugrenzen [17].

Mit den verbliebenen 5 zu analysierenden Gesundheitsstörungen in der Schwangerschaft bzw. bei der Geburt werden aber Komplikationen mit durchaus hoher Inzidenz (3–9%) untersucht, sodass prinzipiell ein hohes präventives Potenzial besteht, falls es Zusammenhänge mit einem Vitamin D Mangel gibt bzw. eine Supplementation wirksam wäre.

Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und Krankheiten werden auf der Grundlage unterschiedlicher epidemiologischer Studientypen untersucht. Aus Ergebnissen ökologischer Studien können allenfalls Hypothesen über mögliche Zusammenhänge abgeleitet werden. Diese bleiben im Folgenden außer Betracht, auch wenn hier z. B. in Bezug auf Unterschiede der Frühgeburtenraten nach der Hautfarbe [18] oder der saisonalen Unterschiede in der Inzidenz der Präeklampsie [19] durchaus interessante Befunde vorliegen.

Tab. 4 Ergebnisse zu Zusammenhängen zwischen 25(OH)D Leveln und gesundheitlichen Outcomes.

Autoren, Jahr	Quelle	Typ	nFG/nKG (n)	Zielvariable(n)	Dosis Vit.D	Zeitpunkt (SSW)	Ergebnisse
Brooke et al. 1980	[20]	RCT	67/59	Geburtsgewicht (SGA)	25 ug	28	Anteil der SGA-Neugeborenen in der FG signifikant geringer als in KG (15,3%/28,6%)
Marya et al. 1988	[20]	RCT	100/100	Geburtsgewicht	15 000 ug	28	Keine sign. Unterschiede
Mallet et al. 1986	[20]	RCT	21/27/29	Geburtsgewicht	25 ug	28	Keine sign. Unterschiede
Farrant et al. 2009	[23]	OS	559	Geburtsgewicht	ND	30	Kein Zusammenhang mit 25(OH)D-Leveln
Shand et al. 2010	[24]	OS	221	Frühgeburt	ND	10 und 20	Kein Zusammenhang mit 25(OH)D-Leveln
Bodnar et al. 2009	[25]	CS	469	Bakterielle Vaginose	ND	16	Zusammenhang mit 25(OH)D Leveln <20 nmol/l OR = 1,65 (1,01–2,69)
Hensel et al. 2010	[26]	OS	440	Bakterielle Vaginose	ND		Zusammenhang mit 25(OH)D Leveln <30 ug/l OR = 2,87 (1,13–7,28)
Baker et al. 2011	[27]	CCS	40/120	spontane Frühgeburt	ND	First trimester screen.	Kein Zusammenhang mit 25(OH)D-Leveln. (SPB:7,5%;TB:6,7%) P=0,9
Wetta et al. 2012	[28]	CCS	90/177	spontane Frühgeburt	ND	15 bis 21	Kein Zusammenhang mit 25(OH)D-Leveln. ≥30 ug/l SPB:43,3%; TB:42,9% P=0,62
Soheilykhah et al. 2010	[29]	CCS	54/39/111	GD/OGGT	ND	24 bis 28	Zusammenhang mit 25(OH)D Leveln. <20 ug/l GDM: 83,3%, KG: 71,2% p=0,03
Zhang et al. 2008	[30]	CCS	57/114	GD	ND	16, 24 bis 28	Zusammenhang mit 25(OH)D Leveln. <20 ug/l; OR = 2,66 (1,01–7,02)
Baker et al. 2012	[31]	CCS	60/120	GD	ND	genetic marker screen.	Kein Zusammenhang mit 25(OH)D-Leveln. <50 nmol/l
Clifton-Bligh et al. 2008	[32]	CCS	264	GD	ND	21–22 (OGTT-Test)	Kein Zusammenhang mit 25(OH)D-Leveln. <50 nmol/l OR = 1,92 (0,89–4,17)
Farrant et al. 2009	[23]	OS	559	GD	ND	30	Kein Zusammenhang mit 25(OH)D-Leveln
Marya et al. 1987	[20]	RCT	200/200	Präeklampsie	1 200 IU/day	20–24	Keine statistisch signifikante Reduktion der Präeklampsie RR = 0,67 (0,33–1,35)
Bodnar et al. 2007	[33]	CCS	55/219	Präeklampsie	ND	ab 16	Zusammenhang mit 25(OH)D Leveln. <37,5 nmol/l NP=20,7%;P=37,5% p<0,05
Robinson et al. 2010	[34]	CCS	50/100	Präeklampsie	ND	<34	Zusammenhang mit 25(OH)D Leveln. <20 ug/l NP=27%; P=54%
Baker et al. 2010	[35]	CCS	51/204	Präeklampsie	ND	genetic marker screen	Zusammenhang mit 25(OH)D Leveln. <50 nmol/l. AOR = 5,41 (2,02–14,52)
Ringrose et al. 2011	[36]	CCS	78/109	Hypertonie	ND	late pregnancy	Kein Zusammenhang mit 25(OH)D-Leveln bei Kontrolle für BMI
Shand et al. 2010	[24]	OS	221	Präeklampsie/ Gest.Hyp.	ND	10 und 20	Kein Zusammenhang mit 25(OH)D-Leveln
Powe et al. 2010	[37]	CCS	39/131	Präeklampsie/ Gest.Hyp.	ND	<14	Kein Zusammenhang mit 25(OH)D-Leveln <15 ug/l. AOR = 1,35 (0,40–4,50)
Haugen et al. 2009	[39]	OS	23423	Präeklampsie	ND	Befragung 15/22/30	Zusammenhang der Präeklampsieinzidenz mit berichteter Supplementierung. OR = 0,73
Hyppönen et al. 2007	[38]	OS	68/2901	Präeklampsie	ND		Zusammenhang der Präeklampsieinzidenz mit dokumentierter Supplementierung im 1. Lj. OR = 0,49

RCT = Randomised Controlled Trial; OS = Observational Study; CCS = Case Control Study

Beobachtungsstudien – hier v.a. die retrospektiven Fall-Kontrollstudien – sind in der analytischen Epidemiologie die am häufigsten verwendeten Studientypen. Die Ergebnisse zeigen Korrelationen, möglichst unter Kontrolle weiterer Risikofaktoren oder Störgrößen.

Als Goldstandard des Nachweises von kausalen Zusammenhängen gelten Interventionsstudien, v.a. in Form der Randomised Controlled Trials (RCT). Sie sind infolge von Aufwand und Kosten aber vergleichsweise selten und stellen oft nicht geringe methodische Herausforderungen.

Die im Folgenden vorgenommene Zusammenstellung von Studienergebnissen basiert i. w. auf 3 Reviews [20–22] und eigenen Recherchen.

Im aktuellen Cochrane – Review [20] werden 6 RCT-Studien bewertet, von denen allerdings nur 4 gesundheitliche Outcomes in Bezug auf das Geburtsgewicht (3 Studien) und die Präeklampsie (eine Studie) als Zielvariable untersuchen (● Tab. 4). Die Restlichen untersuchen die Veränderung der 25(OH)D Werte vor und nach der Supplementierung, wobei höhere Level zu beobachten sind. In Bezug auf das Geburtsgewicht zeigt eine Studie einen signifikant geringeren Anteil von SGA-Neugeborenen in der Interventionsgruppe. Beim Geburtsgewicht ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in den Einzelstudien. Die zusammenfassende Analyse dieser 3 Einzelstudien zeigt in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ein relatives Risiko von 0,48, das jedoch statistisch grenzwertig (95% CI 0,23–1,01) ist. Die Autoren schlussfolgern: „The number of trials and outco-

mes reported are too limited, and in general of low quality, to draw conclusions on the usefulness and safety of this intervention as a part of routine antenatal care.“ (ebd. S. 2) Hinzuweisen ist auch darauf, dass – mit einer Ausnahme – alle im Cochrane – Review analysierten Studien in den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts durchgeführt wurden, sodass sich Fragen nach der Qualität der Serumiagnostik stellen.

Beobachtungs- oder Fall-Kontrollstudien in Bezug auf die (spontane) Frühgeburt ergaben keinen statistischen Zusammenhang mit 25(OH)D Leveln. Bei 2 Studien zur Bakteriellen Vaginose liegen statistisch signifikante Zusammenhänge auf der Basis durchaus belastbarer Fallzahlen vor. Bei Gestationsdiabetes und Präeklampsie zeigen sich „conflicting results“ in Fall-Kontrollstudien.

In der Studie von Hyppönen [38] et al. wird ein protektiver Effekt einer Vitamin D Supplementierung in hoher Dosierung (50µg) bei weiblichen Neugeborenen in Finnland Mitte der 60er Jahre für die Inzidenz einer Präeklampsie in einer späteren Schwangerschaft gezeigt. Haugen et al. [39] untersuchten auf der Basis eines sehr großen Kollektivs von über 23 000 Schwangeren den Zusammenhang zwischen der Vitamin D Aufnahme durch die Nahrung/Supplementierung und der Präeklampsie (Daten aus Geburtsregistern) mit einem protektiven Effekt bei hoher Vitamin D Zufuhr (OR=0,73). „However, because vitamin D intake is highly correlated with the intake of long chain n-3 fatty acids in the Norwegian diet, further research is needed to disentangle the separate effects of these nutrients.“(ebd. S.720) Die Studie beinhaltet jedoch keine Serumiagnostik.

In Bezug auf den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Vitamin D Mangel und der Frühgeburt richten sich in verschiedenen Publikationen große Erwartungen an die Ergebnisse einer Studie von Hollis et al. Vorläufige Ergebnisse wurden bereits 2009 in Brügge² vorgestellt. „Powerful new evidence about the way that Vitamin D3 can reduce the risk of premature births and boost the health of new-born babies has emerged from an international research conference in Bruges. Delegates were told that mothers who were given 10 times the usual dose of vitamin D3 during pregnancy had their risk of premature birth reduced by half and had fewer small babies. The vitamin's benefits have been observed previously in uncontrolled studies of pregnant women and babies, but this is the first time they have been found in a scientific trial which met the most stringent criteria for „evidence based inquiry“ [40]. Diese Ergebnisse sind bisher nicht veröffentlicht, obwohl die Effekte der Supplementierung auf die 25(OH)D Level bereits im Jahr 2011 publiziert wurden. [41].

Diskussion

Die Studienergebnisse zeigen, dass eine gesicherte Evidenz zu Zusammenhängen zwischen Vitamin D Mangel und den genannten Komplikationen in der Schwangerschaft derzeit nicht besteht. Insgesamt ist die Zahl sowohl der Studien als auch der Probanden viel zu gering. Bei allen untersuchten Gesundheitsstörungen handelt es sich in der Genese um ein hochkomplexes multifaktorielles Geschehen. Dies erfordert sehr hohe Stichprobengrößen zur Adjustierung und v.a. für die notwendigen Teilgruppenanalysen zur Kontrolle einer Vielzahl konkurrierender Risikofaktoren. Der Vitamin D Mangel ist unterschiedlich defi-

niert. Die Laboranalytik variiert stark, misclassification ist so nicht auszuschließen. Die gefundenen empirischen Zusammenhänge lassen sich – wenn überhaupt – im besten Fall als „conflicting“ bewerten. Für die untersuchten Outcomes stellen sich aber auch Fragen nach der biologisch-physiologischen Plausibilität möglicher Zusammenhänge. Lediglich bei der Bakteriellen Vaginose und der durch aufsteigende Infektionen verursachten Frühgeburt kann hier auf die antiinflammatorischen Eigenschaften von Vitamin D verwiesen werden. Bei den anderen Krankheiten dürften sich die biologisch-physiologischen Zusammenhänge viel komplexer darstellen. Auch wenn die Frage nach der Bedeutung eines Vitamin D Mangels für die untersuchten Outcomes im Kontext konkurrierender Risikofaktoren so letztlich bislang unbeantwortet ist, ist auf der Grundlage einfacher epidemiologischer Überlegungen aber davon auszugehen, dass die Assoziationsmaße (Relatives Risiko, ODDS-Ratio) wohl eher gering sein werden. Der Anteil der Frühgeborenen (<37. SSW) und der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2 500 Gramm beträgt in Deutschland im Jahr 2010 9,1% bzw. 7,2% [42]. Die genannten Prävalenzen der Vitamin 25(OH)D Serumspiegel sind schon beim „konservativen“ Grenzwert (<25 nmol/l) mit 16% epidemiologisch betrachtet recht hoch. Beim höheren Grenzwert beträgt die Expositionsprävalenz in der Population über 50%. Bei den genannten Häufigkeiten der Frühgeburt und des geringen Geburtsgewichts schließen sich hohe Expositionsprävalenzen in Kombination mit hohen Assoziationen aber aus. Der Nachweis dieser „small effects“ ist gerade beim genannten multifaktoriellen Geschehen der Outcomes aber sehr schwierig zu führen.

Schlussfolgerungen

Vitamin D ist in Fachkreisen, in der Ärzteschaft und in den Medien ein hoch umstrittenes und auch stark interessenbesetztes Thema. Zur Klärung der Bedeutung der Vitamin D Versorgung in der Schwangerschaft bedarf es dringend belastbarer epidemiologischer Studien, die u. E. von unabhängigen Stellen in Auftrag gegeben werden sollten.

Die in Deutschland mit Ernährung, Gesundheit und gesundheitlichen Risiken befassten staatlichen Einrichtungen verhalten sich bezüglich der Supplementierung von Mikronährstoffen – vielleicht mit Ausnahme von Folsäure in der Schwangerschaft – seit Jahren sehr zurückhaltend. Diese Zurückhaltung wird bei Vitamin D bei den gegebenen Diskrepanzen zwischen Aufnahmerecommendationen und Istaufnahme wohl nicht zu halten sein.

Für eine Vitamin D Diagnostik zur Feststellung des Bedarfs und der Dosierung spricht die Ratio einer evidenzbasierten Medizin, dagegen sprechen die recht hohen Kosten, die fehlende Kostenerstattung durch die Kassen und auch die offenbar noch immer bestehenden Unschärfen der Tests. Die einschlägigen Fachgesellschaften, aber auch die Krankenkassen und die Gesundheitspolitik kommen hier um eine klare Positionierung und klare Handlungsanleitungen im Interesse der Schwangeren und der sie betreuenden Ärzte nicht herum. Der rationale Umgang mit dem Vitamin D Dilemma setzt den gesicherten empirischen Nachweis eines gesundheitlichen Risikos für die Schwangerschaft und Geburt durch einen Vitamin D Mangel voraus. Dieser Nachweis wäre durch eine Kohortenstudie an Schwangeren mit Befragungen und Goldstandard Serumiagnostik in Kooperation von 2 bis 3 großen Geburtskliniken und niedergelassenen Frauenärzten binnen eines Jahres recht leicht zu führen.

² Fourteenth Workshop on Vitamin D; Brügge, 4.–8.10.2009.

Interessenkonflikt: Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA et al. Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten: Eine Stellungnahme. Bonn: Deutsche Gesellschaft für Ernährung; 2011
- 2 Thomas L. Labor und Diagnose. 7. Aufl. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft; 2008; 363
- 3 Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health. Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D. Im Internet www.ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/; Stand: 26.11.2012
- 4 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, Treatment and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Chevy Chase, Maryland: The Endocrine Society; 2011
- 5 Lai JKC, Lucas RM, Banks E et al. Variability in vitamin D assays impairs clinical assessment of vitamin D status. *Internal Medicine Journal* 2011; 42: 43–50, 49
- 6 Hintzpetzer B, Volkert D. Vitamin D-Versorgung in Deutschland. In: Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA et al. Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten: Eine Stellungnahme. Bonn: Deutsche Gesellschaft für Ernährung; 2011; 7–10
- 7 Yetley EA, Pfeiffer CM, Schleicher RL et al. NHANES Monitoring of Serum 25-Hydroxyvitamin D. A Roundtable Summary. *The Journal of Nutrition* 2010; 140: 2030S–2045S
- 8 van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJP et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 84: 350–353
- 9 Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy. *The Journal of Nutrition* 2009; 139: 1157–1161
- 10 Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW et al. High Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Black and White Pregnant Women Residing in the Northern United States and Their Neonates. *The Journal of Nutrition* 2007; 137: 447–452
- 11 Datta S, Alfaham M, Davies DP et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population – an interventional study. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2002; 109: 905–908
- 12 Justus-Liebig-Universität Giessen. Mangelware Vitamin D (5.10.2011). Im Internet www.uni-giessen.de/cms/ueber-uns/pressestelle/pm/pm262-11; Stand: 08.01.2013
- 13 Dudenhausen JW, Kirschner W. Evaluierung des Mikronährstoffstatus bei Frauen und Männern mit Kinderwunsch. Vergleich eines etablierten Ernährungsfragebogens mit Biomarkern des Mikronährstoffhaushaltes [Forschungsbericht]. Berlin: 2010
- 14 D-A-CH Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr Vitamin D (2012). Im Internet www.dge.de/pdf/ws/Referenzwerte-2012-Vitamin-D.pdf; Stand: 08.01.2013
- 15 Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, Report Brief (30.11.2010). Im Internet www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief; Stand: 08.01.2013
- 16 Max Rubner-Institut. Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, Hrsg. Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht Teil 2. Karlsruhe: 2008; 110
- 17 Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84
- 18 Bodnar LM, Simhan HN. Vitamin D may be a link to black-white disparities in adverse birth outcomes. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2010; 65: 273–284
- 19 Magnus P, Eskild A. Seasonal variation in the occurrence of preeclampsia. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001; 108: 1116–1119
- 20 De-Regil LM, Palacios C, Ansary A et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy (Review). *The Cochrane Library*, Published by John Wiley & Sons; 2012
- 21 Grundmann M, von Versen-Höynck F. Vitamin D – roles in women's reproductive health? *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011; 9: 146
- 22 AHRQ Publications No. 09-E015. Chung M, Balk EM, Brendel M et al. Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes (August 2009). Im Internet www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/vitadcal/vitadcal.pdf Stand: 07.01.2013
- 23 Farrant HJW, Krishnaveni GV, Hill JC et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *European Journal of Clinical Nutrition* 2009; 63: 646–652
- 24 Shand AW, Nassar N, von Dadelszen P. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2010; 117: 1593–1598
- 25 Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *The Journal of Nutrition* 2009; 139: 1157–1161
- 26 Hensel KJ, Randis TM, Gelber SE et al. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2011; 204: 41.e1–41.e9
- 27 Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr et al. A nested case-control study of first-trimester maternal vitamin D status and risk for spontaneous preterm birth. *American Journal of Perinatology* 2011; 28: 667–672
- 28 Wetta L, Biggio J, Cliver S et al. Midtrimester Vitamin D status is not associated with spontaneous preterm birth prior to 35 weeks. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2012; 206: S229–S230
- 29 Soheilykhal S, Mojibian M, Rashidi MS et al. Maternal vitamin d status in gestational diabetes mellitus. *Nutrition in Clinical Practice* 2010; 25: 524–547
- 30 Zhang C, Qiu C, Hu FB et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2008; 3: e3753
- 31 Baker AM, Haeri S, Camargo CA. Jr et al. First-trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes (GDM) a nested case-control study. *Diabetes/Metabolism Research Reviews* 2012; 28: 164–168
- 32 Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabetic Medicine* 2008; 25: 678–684
- 33 Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2007; 92: 3517–3522
- 34 Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *American Journal of Obstetrics Gynecology* 2010; 203: 366.e1–366.e6
- 35 Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr et al. A Nested Case-Control Study of Midgestation Vitamin D Deficiency and Risk of Severe Preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95: 5105–5109
- 36 Ringrose JS, Pausjensen AM, Wilson M et al. Vitamin D and hypertension in pregnancy. *Clinical and Investigative Medicine* 2011; 34: E147–E154
- 37 Powe CE, Seely EW, Rana S et al. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension* 2010; 56: 758–763
- 38 Hyppönen E, Hartikainen AL, Sovio U et al. Does vitamin D supplementation in infancy reduce the risk of pre-eclampsia? *European Journal of Clinical Nutrition* 2007; 61: 1136–1139
- 39 Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology* 2009; 20: 720–726
- 40 Gillie O. Vitamin D3 cuts premature birth risk and protects newborn babies (Oktober 2009). Im Internet: <http://archive.constantcontact.com/fs026/1102452079631/archive/1102779944533.html> Stand: 09.01.2013
- 41 Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011; 26: 2341–2357
- 42 Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. 16/1 – Geburtshilfe, Qualitätsindikatoren (15.06.2010). Im Internet: www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2009/bu-Gesamt_16N1-GBH_2009.pdf; Stand: 2013.01.07